

Aus der Klinik für Urologie, St. Hedwig Krankenhaus, Lehrkrankenhaus der Charité
Chefarzt Prof. Dr. med. H.H. Knispel

und

aus dem Charité Centrum 10 für Magen-, Darm-, Nieren- und Stoffwechselmedizin
Klinik für Urologie
Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. K. Miller

Habilitationsschrift

BOTULINUMTOXIN IN DER UROLOGIE

zur Erlangung der Lehrbefähigung

für das Fachgebiet Urologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der medizinischen Fakultät

Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Heinrich Schulte-Baukloh

geb. am 02.08.1967 in Hamburg

Eingereicht: 07/ 2008

Dekan: Prof. Dr. med. M. Paul

1. Gutachter: Prof. Dr. med. J. W. Thüroff/ Mainz

2. Gutachter: Prof. Dr. med. O. Hakenberg/ Rostock

Öffentlich- wissenschaftlicher Vortrag: 09.11.2009

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	9
2. Grundlagen zum Botulinumtoxin	12
2.1. Geschichte des Botulinumtoxins	13
2.2. Allgemeiner Wirkungsmechanismus und Anwendungsgebiete des Botulinumtoxins	14
2.3. Nebenwirkungen des Botulinumtoxins	20
3. Grundlagen zum unteren Harntrakt	21
3.1. Anatomie des unteren Harntraktes	21
3.2. Innervation des unteren Harntraktes	24
3.3. Physiologie des unteren Harntraktes	25
3.4. Muskarinrezeptoren	29
4. Pathologie der überaktiven Harnblase (Overactive Bladder, OAB)	32
4.1. Veränderungen des glatten Detrusormuskels	32
4.2. Veränderungen der Innervation	34
5. Botulinumtoxin in der Harnblase	36
5.1. Wirkungsmechanismus	36
5.1.1. Hemmung an der neuromuskulären Endplatte	36
5.1.2. Besondere Erkenntnisse der Wirkung des BoNT an der Harnblase	37
5.1.2.1. Physiologische Mikroprozesse bei der Blasenfüllung und -entleerung	38
5.1.2.2. Veränderungen der Miktion bei Detrusorhyperaktivität	39
5.1.2.3. Mögliche Wirkung des BoNT/A auf die vesikalen Afferenzen	41
5.1.2.4. Antinociceptive Wirkung des BoNT/A	44
5.2. Nebenwirkungen von BoNT bei Anwendung in der Urologie	45
5.2.1. Lokale Effekte bei Anwendung an der Harnblase	45
5.2.2. Effekte an anderen als den Zielorganen	46

5.3. Urologische Anwendungen außerhalb der Harnblase	47
5.3.1. Das schmerzhafte Blasensyndrom (Bladder pain syndrome (PBS) Interstitielle Zystitis (IC)	47
5.3.2. Anwendungen an der Prostata	48
5.3.3. Funktionsstörungen des Beckenbodens	49
6. Botulinumtoxin (BoNT) Dosierungen und Injektionstechniken	50
6.1. Biologische Aktivität und Vergleich der verschiedenen BoNT Präparate	50
6.2. Injektionstechniken	51
7. Neurogene Blasenfunktionsstörungen bei Kindern	55
7.1. Allgemeines	55
7.1.1. Ätiologie und Pathogenese/ -physiologie neurogener Blasenfunktions- störungen bei Kindern mit Meningomyelocele	55
7.1.2. Therapie neurogener Blasenfunktionsstörungen im Kindesalter	58
7.1.2.1. Anticholinerge Medikamente	58
7.1.2.1.1. Anticholinerge Medikation und aseptischer intermittierender Einmalkatheterismus	58
7.1.2.1.2. Eigene Ergebnisse mit Propiverin bei Kindern mit neurogener Detrusorhyperaktivität	61
7.1.2.2. Therapie einer funktionellen Obstruktion mittels Alphablockade	61
7.1.2.2.1. Eigene Ergebnisse der Alphablockade bei Kindern mit neurogener Detrusorhyperaktivität	62
7.1.2.3. Weitere konservative Therapieoptionen	65
7.1.2.4. Indikation und Verfahren zur operativen Therapie neurogener Blasenfunktionsstörungen bei Kindern	65
7.2. Botulinumtoxin-A in der Behandlung neurogener Blasenfunktions- störungen bei Kindern – eigene Daten	67
7.2.1. Wirksamkeit von Botulinumtoxin-A bei Kindern mit Detrusor- hyperaktivität aufgrund einer Meningomyelocele: erste Ergebnisse	67

7.2.1.1.	Material und Methoden	67
7.2.1.2.	Ergebnisse	69
7.2.2.	Wirksamkeit von Botulinumtoxin-A in einer Interimsanalyse nach 3 Monaten	71
7.2.3.	Langzeitergebnisse: Botulinumtoxin-A als ein neuer Therapieansatz in der Behandlung der Blasenplastik bei Kindern mit neurogener Blase	72
7.2.3.1.	Material und Methoden	72
7.2.3.2.	Ergebnisse	73
7.2.4.	Funktionelle und histomorphologische Langzeitergebnisse nach Botulinumtoxin-A in der Behandlung neurogener Blasenfunktionsstörungen bei Kindern	75
7.2.5.	Ergebnisse wiederholter Botulinumtoxin-A Injektionen bei Kindern mit neurogener Detrusorhyperaktivität	78
7.2.5.1.	Material und Methoden	78
7.2.5.2.	Ergebnisse	79
7.3.	Diskussion der Ergebnisse	84
7.3.1.	Die erste Patientenserie	84
7.3.2.	Dreimonatsergebnisse gleichbleibend gut	84
7.3.3.	Nebenwirkungen gering	85
7.3.4.	Wirkungsdauer 6 (-9) Monate	85
7.3.5.	Botulinumtoxin-A und low-compliance bladder	86
7.3.6.	Histologische Untersuchungen	86
7.3.7.	Wiederholte BoNT/A Injektionen	87
7.3.8.	Weitere Arbeiten zur Botulinumtoxin/A Behandlung bei Kindern	90
7.3.8.1.	Wenn`s einmal nicht wirkt, wirkt`s auch zweimal nicht	90
7.3.8.2.	BoNT/A beeinflusst auch einen vesikoureteralen Reflux positiv	90
7.3.8.3.	Dysport ähnlich gut wirksam	90
7.3.9.	Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse von BoNT bei neurogenen Blasenfunktionsstörungen bei Kindern	91
7.3.10.	Therapiestatement zur Behandlung neurogener Blasenfunktionsstörungen bei Kindern	92

8. Neurogene Blasenfunktionsstörungen bei Patienten mit Multipler Sklerose	93
8.1. Allgemeines	93
8.1.1. Prävalenz, Klinik, Pathologie	93
8.1.1.1. Prävalenz und Klinik neurogener Blasenfunktionsstörungen bei Patienten mit Multipler Sklerose	93
8.1.1.2. Pathologie der neurogenen Blase	94
8.1.2. Therapie neurogener Blasenfunktionsstörungen bei Patienten mit Multipler Sklerose	95
8.1.2.1. Anticholinerge Medikation	95
8.1.2.2. Therapie einer funktionellen Obstruktion	96
8.1.2.3. Operative Therapie	96
8.2. Therapeutischer Ansatz mit Botulinumtoxin- A bei neurogenen Blasenfunktionsstörungen bei Patienten mit Multipler Sklerose – eigene Daten	97
8.2.1. Erste Erfahrungen bei Patienten mit Multipler Sklerose	97
8.2.2. Subjektive und objektive Langzeitergebnisse von Botulinumtoxin-A Detrusor- und Sphinkterinjektionen bei Patienten mit Multipler Sklerose	100
8.2.2.1. Material und Methoden	100
8.2.2.2. Ergebnisse	101
8.3. Diskussion der Ergebnisse	106
8.3.1. Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien bei MS-Patienten	106
8.3.2. Der Einfluß einer zusätzlichen Sphinkterinjektion	107
8.3.3. Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse von BoNT bei neurogenen Blasenfunktionsstörungen bei Erwachsenen	108
9. Overactive Bladder (OAB)	110
9.1. Allgemeines	110
9.1.1. Definition, Prävalenz und Pathologie	110
9.1.1.1. Definition und Prävalenz der OAB	110
9.1.1.2. Pathologie und Pathophysiologie der OAB	111

9.1.2.	Therapie der OAB	113
9.1.2.1.	Änderungen des „Life-styles“	113
9.1.2.2.	Medikamentöse Therapie	114
9.1.2.3.	Topische Therapie	114
9.1.2.4.	Operative Therapie	115
9.2.	Botulinumtoxin-A Detrusor-/ Sphinkterinjektionen bei OAB – eigene Daten	116
9.2.1.	Subjektive Patientenzufriedenheit nach Botulinumtoxin- A Injektionen bei Detrusorhyperaktivität	116
9.2.1.1.	Material und Methoden	116
9.2.1.2.	Ergebnisse	117
9.2.2.	Botulinumtoxin/A Detrusor- und Sphinkterinjektionen in der Behandlung der OAB: Objektive Ergebnisse und subjektive Zufriedenheit	120
9.2.2.1.	Material und Methoden	121
9.2.2.2.	Ergebnisse	124
9.2.2.2.1.	Die Ergebnisse im Miktionstagebuch	124
9.2.2.2.2.	Die urodynamischen Parameter	125
9.2.2.2.3.	Ergebnisse der subjektiven Patientenzufriedenheit	126
9.2.2.2.4.	Vergleich der alleinigen Detrusorinjektion versus kombinierter Detrusor- / Sphinkterinjektion	128
9.2.2.2.5.	Dauer der Wirkung und Nebenwirkungen	130
9.2.3.	Botulinumtoxin/A zur Therapie der OAB ohne nachweisbare Detrusorhyperaktivität: Urodynamische Ergebnisse und subjektive Zufriedenheit	130
9.2.3.1.	Material und Methoden	130
9.2.3.2.	Ergebnisse	131
9.2.3.2.1.	Die Ergebnisse im Miktionstagebuch und die urodynamischen Ergebnisse	131
9.2.3.2.2.	Ergebnisse der Inkontinenzfragebögen und des Zufriedenheitsfragebogens	132

9.3. Diskussion der Ergebnisse	134
9.3.1. Wirkung der BoNT/A Detrusorinjektionen bei OAB auch auf das subjektive „well-being“	134
9.3.2. Sphinkterinjektion – ja oder nein?	135
9.3.3. OAB ohne Detrusorhyperaktivität – BoNT/A oder nicht?	137
9.3.4. Systemische Nebenwirkungen?	138
9.3.5. Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse von BoNT bei nicht- neurogenen Blasenfunktionsstörungen bei Erwachsenen	139
10. Ein möglicher Grund für eine lange Wirkung: Persistenz des cleaved SNAP-25 nach BoNT/A Detrusorinjektionen	141
10.1. Material und Methoden	141
10.1.1. Verwendetes Gewebe	141
10.1.2. Western- Blotting und spezifische Immunpräzipitation	145
10.1.3. Immunofluoreszenz- Mikroskopie	146
10.2. Ergebnisse	147
10.2.1. SNAP-25 und SNAP-25_A Nachweis	147
10.2.2. Immunfluoreszenz	151
10.3. Diskussion der Ergebnisse	153
11. Botulinumtoxin/A Antikörper	156
Nachweis von anti- Botulinumneurotoxin- A Antikörpern in Seren von Therapieversagern	
11.1. Material und Methoden	156
11.2. Ergebnisse	156
11.3. Diskussion der Ergebnisse	158
12. Zusammenfassung und Ausblicke	160
12.1. Take-home Message der Ergebnisse	160
12.2. Ausblicke	161

13. Literatur	163
14. Abkürzungen	194
Appendix I: Tabellen	196
Appendix II: Fragebögen	202
Danksagung	208
Eidesstattliche Erklärung	209

1. Einleitung

Die Möglichkeit, die hyperaktive Harnblase bei Kindern mit neurogener Blasenfunktionsstörung mit Botulinum- Neurotoxin Typ A, oder kürzer: BoNT/A, alternativ oder additiv zu anticholinergen Medikamenten behandeln zu können, erwuchs etlichen Diskussionen, die ich mit einem ehemaligen Kommilitonen und engen Freund führte: tätig in der Neuropädiatrie, behandeln er und seine Kollegen hauptsächlich Kinder mit Spastiken der Extremitäten aufgrund einer infantilen Cerebralparese (Berweck et al., 2002; Berweck and Heinen, 2004). Unverständlich erschien uns, warum das BoNT/A nur am quergestreiften, nicht jedoch am glattgestreiften Muskel wirken und einzusetzen sein sollte. Zu diesem Zeitpunkt, im Jahre 1999, wußte ich nicht, daß es bereits Erfahrungen durch die Behandlung neurogener Blasenfunktionsstörungen bei Erwachsenen – am glattgestreiften Detrusormuskel absolut innovativ – gab; das erste Abstract hierüber war auch gerade erst auf der ICS 1999 von der Arbeitsgruppe Stöhrer (Stöhrer et al., 1999) präsentiert worden. Hiervon, und im Jahre darauf dann auch von dem ersten full paper (Schurch et al., 2000) zu diesem Thema erfahrend, fühlte ich mich bestärkt (und aufgrund der guten Verträglichkeit bei Erwachsenen auch beruhigt) in dem Vorhaben, diese Therapie auch unseren jungen Patienten mit schwer behandelbarer neurogener Blase zugänglich machen zu wollen. Einige Zeit verstich bis zum Einholen des Ethikvotums. Die erste Anwendung bei einer sehr ausgeprägten neurogenen Detrusorhyperaktivität bei einem Knaben mit Meningomyelocele war dann auch entsprechend spannend und im Ergebnis überwältigend: die ausgeprägte Hyperaktivität war in der Kontrollurodynamik nach der BoNT/A Injektion im wahrsten Sinne komplett geplättet (Abb. 7.4.). Es war schnell klar, daß mit den Erfahrungen von Stöhrer/ Schurch und den unsrigen ein medizinisches Faß einer völlig neuen Therapieoption angestochen worden sein mußte. Dieses wird durch die rasante Zunahme an Veröffentlichungen bestätigt, die man in den kommenden

Jahren in der Medline abrufen konnte (Abb. 1.1.). Die anfängliche Angst vor dem hochpotenten Gift wich dem „Behandlungsdrang“ weiterer Betroffener und der Freude an den guten Erfahrungen. Das allgemeine Interesse wurde auf der Präsentation der ersten Patientenserie auf der 27. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie im März 2001 deutlich (Schulte-Baukloh et al., 2001).

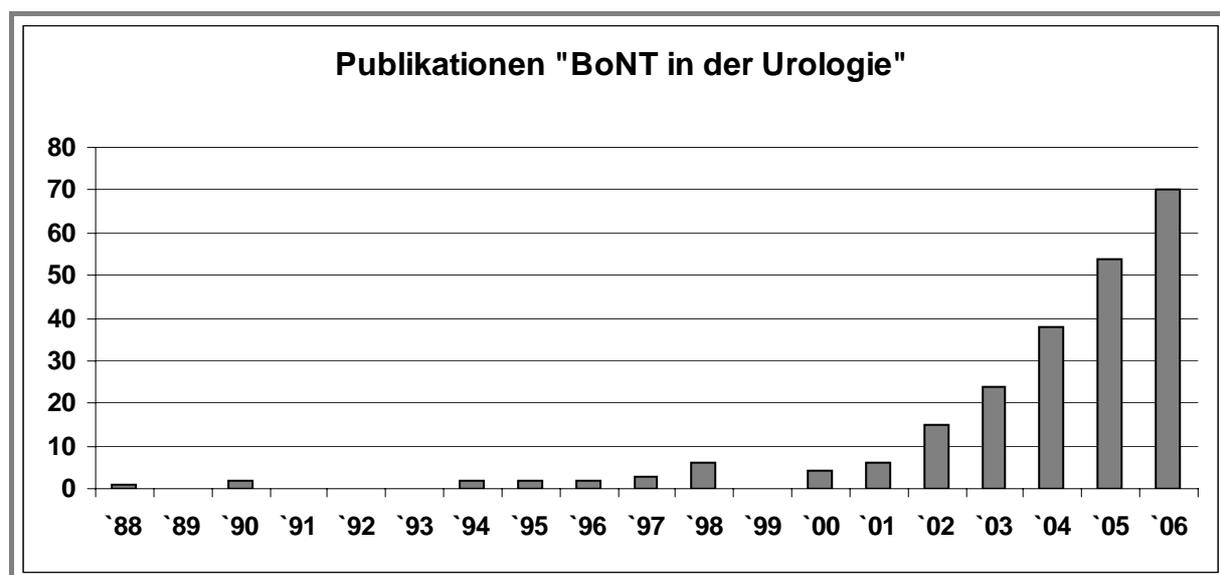


Abb. 1.1. In der Medline findet man unter den Suchkriterien „botulinum bladder“ seit der Erstbeschreibung einer Sphinkterinjektion 1988 knapp 300 Einträge, original papers machen hierbei allerdings nur einen relativ kleinen Teil (ca. 25%) aus, bei den weitaus meisten handelt es sich um Reviews/ Editorials/ Comments. Bis zum Jahre 2000 gab es nur eines über die Detrusorinjektion mit BoNT.

Erst später übertrugen wir dann das Procedere auch auf erwachsene Patienten mit neurogener Blase und dann auch auf diejenigen mit einer nicht- neurogenen Blasenfunktionsstörung. Weitere Indikationen sollten folgen (Chronic Pelvic Pain Syndrome, chronische Prostatitis, Blasenentleerungsstörung bei Detrusor- Sphinkter- Dyssynergie/ Dyskoordination u.a.), die aber – da sie nicht detailliert wissenschaftlich aufgearbeitet wurden – in dieser Zeitschrift nicht weiter erörtert werden sollen. Nach mehreren Jahren hauptsächlich klinischer Evaluation der BoNT/A Wirkung konnten wir späterhin auch durch Kooperationen mit anderen Instituten und Universitäten in Dublin, Hannover, Aachen und Heidelberg

Grundlagenarbeiten der BoNT- Wirkung durchführen und Ursachen von kompletten Therapieversagern auf den Grund gehen. Dieses Manuskript faßt meine wichtigsten Erfahrungen rund um dieses Thema zusammen.

2. Grundlagen zum Botulinumtoxin

2.1. Geschichte des Botulinumtoxins

Botulinumtoxin (BoNT) ist - in Relation zu seinem Molekulargewicht - das stärkste bekannte Gift: 1mg des Toxins wäre in der Lage, ca. 1000- 10.000 Individuen zu töten (Naumann, 2003). Es wird von dem grampositiven, stäbchenförmigen Bakterium, dem sporenbildenden *Clostridium botulinum* unter anaeroben Bedingungen produziert, so bspw. in Würsten (botulus [lat.] = Wurst), Schinken, Fisch, aber auch in hygienisch nicht einwandfrei hergestellter Konservennahrung. Entsprechend kommt es nach systemischer Nahrungsmittelvergiftung zu den typischen Symptomen des Krankheitsbildes Botulismus, die bereits 1822 von Justinus Kerner (Abb. 2.1.) sehr detailliert - von den charakteristischen schlaffen Lähmungen bis hin zur reduzierten Ohrschmalzproduktion – in seiner Monographie: „Das Fettgift oder die Fettsäure und ihre Wirkungen auf den thierischen Organismus, ein Beytrag zur Untersuchung des in verdorbenen Würsten giftig wirkenden Stoffes“ beschrieben wurden (Kerner, 1822).



Abb. 2.1. Justinus Kerner 1834. Erstbeschreiber des Nahrungsmittelbotulismus. Schon derzeit wurde von ihm ein möglicher therapeutischer Nutzen des Botulinumtoxins in der Behandlung von Hyperkinesien erörtert.

Weitere typische Zeichen des Botulismus sind bspw. die Ophthalmoplegie, die Dysphagie, die Dyspnoe (mit Progression bis hin zum Atemstillstand), die Obstipation und: der Harnverhalt (Davis, 1993). Der Erreger *Clostridium botulinum* wurde jedoch erst 1897 durch den Belgier Pierre Marie van Ermengem aus dem Stuhl erkrankter Personen isoliert (van Ermengem, 1979). Die Rohform des Serotyps Botulinum- Neurotoxin, Typ A (BoNT/A, s.u.) wurde 1920 durch Dr. Hermann Sommer an der Universität von Kalifornien isoliert und aufgereinigt. Seine Studien ebneten den Weg für weitere Forschungsarbeiten – militärischer Art – zur Abschätzung des Einsatzes als biologische Waffe (Naumann et al., 2003). Der detaillierte Prozeß der Toxinaufbereitung und das Serotyping erfolgte durch Studien von Edward Schantz in den 40er Jahren (Schantz and Johnson, 1997). 1949 ergaben die Untersuchungen von Burgen (Burgen et al., 1949), dass die Wirkung des Toxins durch eine *präsynaptische* Hemmung der Acetylcholinfreisetzung bedingt ist und nicht, wie bis dahin angenommen, auf einer *postsynaptischen* Nervenblockade beruht. Weitere 32 Jahre benötigte es, bevor der US-Ophthalmologe A. Scott 1981 BoNT/A erstmalig therapeutisch am Menschen zur Behandlung des Strabismus einsetzte (Scott, 1981), nachdem er dessen ausgezeichnete Wirkung bei dieser Indikation zuvor im Tierversuch hatte beweisen können (Scott et al., 1973). Im nachfolgenden Jahrzehnt nahmen die Indikationen insbesondere im Bereich neuromuskulärer Erkrankungen rasant zu (Jankovic et al., 1990). 1989 wurde BoNT/A erstmals als Medikament zur Behandlung des Strabismus, des Blepharospasmus sowie hemifazialer Dystonien von der US Food and Drug Administration zugelassen (Jankovic and Brin, 1997).

2.2. Allgemeiner Wirkungsmechanismus und Anwendungsgebiete des Botulinumtoxins

Es existieren sieben immunologisch unterschiedliche Serotypen des BoNT: BoNT/A / B / C / D / E / F und G, von denen jedoch nur zwei Serotypen, BoNT/A (BOTOX[®], Dysport[®],

XEOMIN®) und BoNT/B (NeuroBloc®, Myobloc®) in breiter klinischer Anwendung sind. Bei vielen vorher nahezu unbehandelbaren Krankheiten an Muskeln und Nerven ist Botulinumtoxin heute erste Therapiewahl. Die folgende Auflistung soll das breite Spektrum dieser Anwendungen verdeutlichen - für einige der Krankheiten liegt keine offizielle Zulassung vor, die Verwendung ist aber trotzdem Routine.

- **Anwendung im Kopfbereich:** Strabismus, protektive Ptosis, Spasmus hemifacialis, Bruxismus/ Zähneknirschen, Rhinitis, Krokodilstränen, Sialorrhoe.
- **Fokale Dystonien:** spasmodische Dystonie, Blepharospasmus, Meige- Syndrom, oromandibuläre Dystonie, pharyngeale und linguale Dystonie, zervikale Dystonie, Schreibkrampf, Beschäftigungskampf, Fussdystonie, axiale Dystonie, Tourette-Syndrom.
- **Tremor:** dystoner Tremor, essentieller Tremor, essentieller Handtremor, Gaumensegeltremor.
- **Fokale Spastik** bei Erwachsenen und Kindern.
- **Gynäkologische Erkrankungen:** Vaginismus, Beckenboden- Schmerzsyndrom.
- **Gastrointestinale Erkrankungen:** Achalasie, Übergewicht, Sphincter Oddi Dysfunktion, Analfissur, Anismus, spastischer Analsphinkter, outlet Obstipation.
- **Hyperhidrose:** alle "lokalisierten" Formen der Hyperhidrose (übermäßiges Schwitzen an Händen, Füßen, Achselhöhlen).
- **Ästhetische Medizin:** Behandlung "dynamischer Gesichtsfalten"
- **Schmerzen:** Spannungskopfschmerzen (durch unwillkürliche Verkrampfungen der Stirn- und Nackenmuskeln), Migräne, Rückenschmerzen und andere Muskelschmerzen, Tennisellbogen und andere orthopädischen Probleme.

Die gegenwärtigen Zulassungen der einzelnen Präparate gibt Tab. 2.1. und Abb. 2.2. wieder.

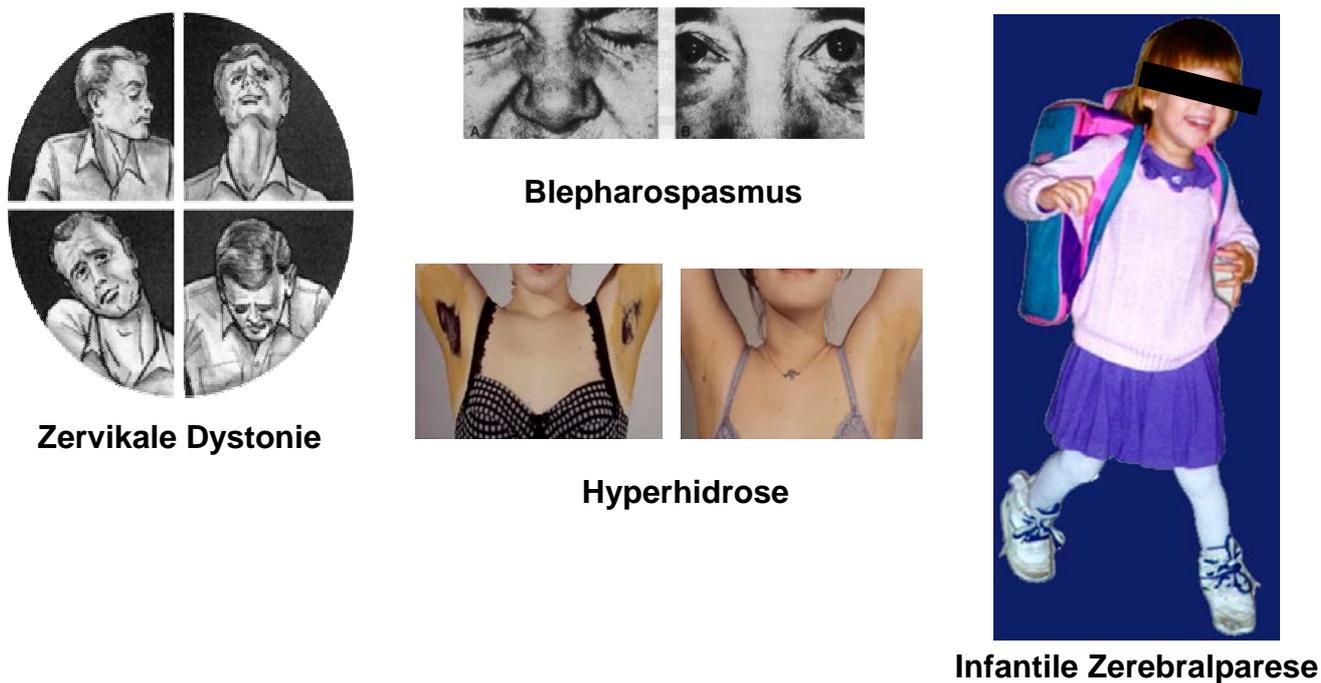


Abb. 2.2. Zugelassene Indikationen einer Botulinumtoxintherapie

Indikation	BOTOX®	Dysport®	XEOMIN®	Neurobloc®
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. 2.1. Botulinumtoxinpräparate und Ihre Zulassungen in Deutschland.

Im funktionellen Vergleich am menschlichen quergestreiften Muskel scheint BoNT/A bei äquivalenter Dosierung möglicherweise etwas wirksamer und mit längerer Wirkdauer zu sein als BoNT/B (Dressler and Eleopra, 2006; Sloop et al., 1997), andere Studien demonstrierten jedoch eine Wirkungsäquivalenz (Borodic et al., 1993).

Das BoNT bindet mit hoher Affinität an cholinerge Nervenendigungen, so an Synapsen der motorischen Endplatte (höchste Sensitivität), an sympathischen und parasympathischen Ganglienzellen sowie an postganglionären parasympathischen Zellen. Die Bindung des BoNT, Subtyp A (dem klinisch bei weitem wichtigsten BoNT- Subtyp) erfolgt über das C-terminale Ende eines spezifischen synaptischen Vesikel- Glycoproteins, des Rezeptors SV2C (Mahrhold et al., 2006). Dieser Rezeptor wird umso stärker von der neuronalen Zelle exprimiert, je höher die Muskelaktivität ist; damit ist eine hyperaktive Muskelfunktion diesbezüglich eine gute Voraussetzung für die Bindung und nachfolgende toxische Wirkung des BoNT. Das eigentliche Neurotoxin ist eine Endoprotease und besteht aus einer schweren (Molekulargewicht 100.000 D) und einer leichten (Molekulargewicht 50.000 D) Kette, die über eine Disulfidbrücke miteinander verbunden sind (Abb. 2.2.).

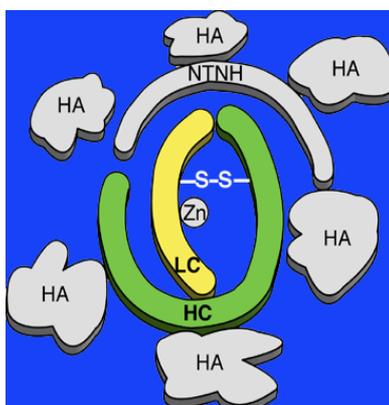


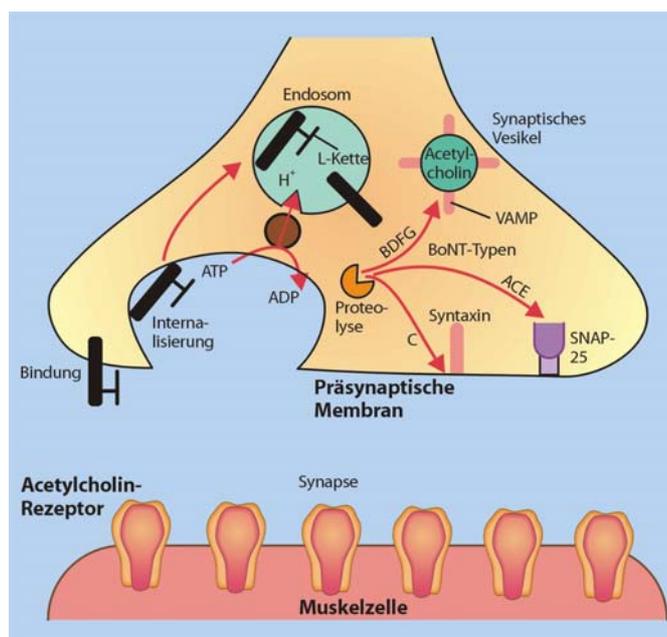
Abb. 2.2. Das Botulinumtoxin besteht aus einem Proteinkomplex (MG 900.000D), der sich aus dem eigentlichen Neurotoxin (MG 150.000 D, gelb und grün markiert), sowie aus Hämagglutininen (HA) und einem nicht-toxischen Protein (Non-toxin-non-hemagglutinin NTN) zusammensetzt. HA und NTN stabilisieren das 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 mit freundlicher Genehmigung der Fa Allergan®).

Das Toxin unterbindet die neuromuskuläre Übertragung, indem es die Verschmelzung der Acetylcholin enthaltenden Vesikel mit der präsynaptischen Nervenzellmembran verhindert: das Acetylcholin kann als Transmitter nicht ausgeschüttet werden, und folglich kommt es zu einer Lähmung vom schlaffen Typ (Abb. 2.3. und, detaillierter, in Abb. 2.4.). Nach Monaten

der Inaktivierung wird durch proteolytische Inaktivierung des Toxins und Bildung neuer Fusionsproteine die Synapse wieder funktionstüchtig.

Zudem ist eine parallel erfolgende Reinnervation der gestörten neuromuskulären Übertragung durch Aussprossen der terminalen Nervenendigungen nach BoNT/A Therapie, das sog. Sprouting, am quergestreiften Muskel beschrieben, welches über mehrere Jahre bestehen bleibt (Borodic et al., 1994; de Paiva et al., 1999; Meunier et al., 2002) (Abb. 2.5.). Dieses Sprouting ist therapeutisch unerwünscht, da es anteilig für das frühzeitige Nachlassen der lähmenden BoNT- Wirkung 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 (Haferkamp et al., 2004).

Bei wiederholten BoNT - Injektionen kann es zudem im *sequenziellen* Verlauf gelegentlich zu einem Nachlassen der lähmenden Wirkungspotenz kommen. Ursächlich hierfür ist eine Toleranzentwicklung durch - gegen das BoNT gebildete - Antikörper, deren Inzidenz unter Verwendung der ursprünglichen BOTOX[®]- Formulierung bei chronisch mit BoNT behandelten Patienten mit 3 bis 9,5% angegeben wurde, deren Vorkommen unter der moderneren Herstellung jedoch deutlich seltener (<1%) beobachtet wird (Comella et al., 2004; Jankovic et al., 2003). *Höhere* applizierte Dosen und *zu frühzeitige* Reinjektionen (< 3 Monate) leisten diesem unerwünschten Phänomen Vorschub (Aoki, 2001; Siatkowski et al., 1993). Eine Toleranzentwicklung konnte anfänglich bei wiederholten Detrusorinjektionen klinisch nicht beobachtet werden (Altaweel et al., 2006; Grosse et al., 2005; Karsenty et al., 2006b; Schulte-Baukloh et al., 2005a), neuere Untersuchungen von uns weisen jedoch auf eine nicht unerhebliche Antikörperbildung auch im urologischen Bereich hin (siehe Kapitel 11).



(Naumann, 2003)

Abb. 2.3. Wirkungsmechanismus der verschiedenen BoNT- Serotypen in 3 Stufen: 1. Bindung, 2. Internalisierung, 3. intrazelluläre toxische Wirkung (Naumann, 2003): Das Toxin bindet mit seiner schweren Kette an spezifische Rezeptoren cholinergischer Nervenendigungen (selektive Wirkung) und wird internalisiert. Durch 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.

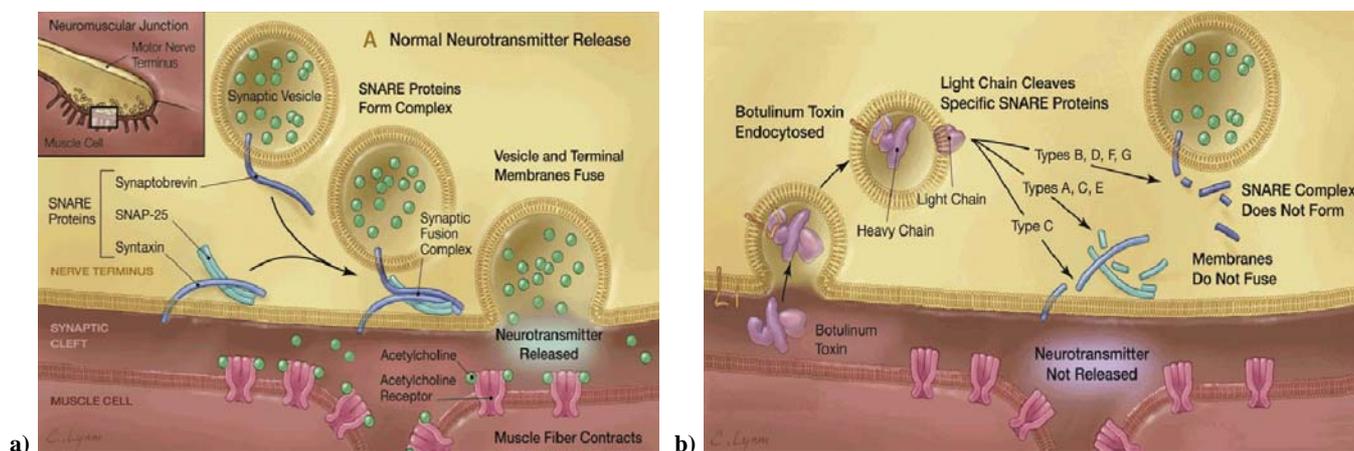


Abb. 2.4. a) Die Freisetzung von Acetylcholin an der neuromuskulären Endplatte erfolgt durch den Zusammenfluß eines synaptischen Fusionskomplexes, welcher es der Membran des synaptischen, das Acetylcholin- enthaltenden Vesikels ermöglicht, sich mit der neuronalen Zellmembran zu fusionieren. Dieser synaptische Fusionskomplex ist ein Set aus SNARE Proteinen (Synaptobrevin, SNAP-25 und Syntaxin). Nach der Fusion der beiden Membranen kann das Acetylcholin in den synaptischen Spalt ausgeschüttet werden und bindet dann an die Rezeptoren der Muskelzellen.
b) Das BoNT bindet an die neuronale Zellmembran der terminalen Nervenauftreibung und gelangt in das Neuron durch Endozytose. Die leichte Kette des BoNT spaltet spezifische Stellen der SNARE Proteine, was die komplette Zusammenlagerung des synaptischen Fusionskomplexes und dadurch auch die Freisetzung des Acetylcholins verhindert. BoNT Typ B, D, F und G spalten das Synaptobrevin, Typ A, C und E das SNAP-25 und Typ C spaltet das Syntaxin. Ohne die Acetylcholin- Freisetzung kann sich der Muskel nicht mehr kontrahieren (Arnon et al., 2001).

Gegenanzeigen einer BoNT- Therapie 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. Unter gleichzeitiger Gabe von Aminoglykosidantibiotika, Spectinomycin sowie Arzneimitteln, die auf die neuromuskuläre Reizübermittlung wirken (z.B. Muskelrelaxantien des Tubocurarin- Typs) kann es zu einer unkalkulierbaren Wirkungspotenzierung kommen.

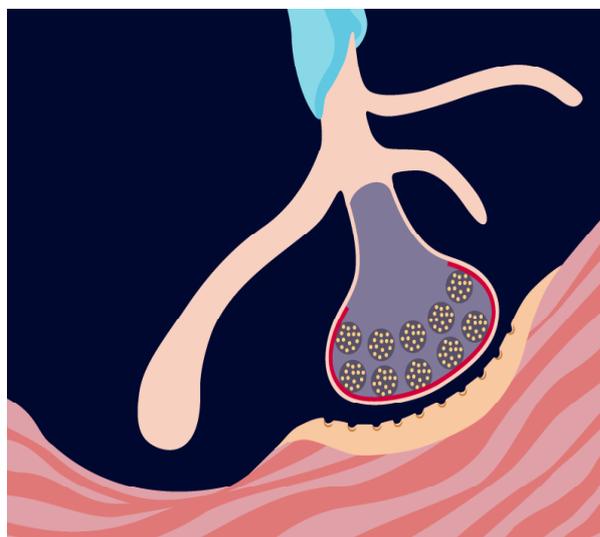


Abb. 2.5. Nach der chemischen Denervierung der neuromuskulären Endplatten durch BoNT kommt es zur axonalen Aussprossung (Resprouting), welches – am quergestreiften Muskel bewiesen, am glattgestreiften Muskel bisher nicht bewiesen – für ein frühzeitiges Nachlassen der BoNT-Wirkung nach Monaten verantwortlich gemacht wird. (Die Abbildung wurde von der Fa Merz® freundlicherweise überlassen).

2.3. Nebenwirkungen des Botulinumtoxins

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 an - dem injizierten Zielmuskel weit entfernten - Muskelgruppen, namentlich am M. extensor digitorum nachgewiesen wird (Lange et al., 1987; Lange et al., 1991). Desweiteren sind Fieber und grippeähnliche sowie - insbesondere bei BoNT/B - typisch anticholinerge Symptome wie bspw. Mundtrockenheit berichtet (Brin et al., 1999). Die Blut- Hirn- Schranke ist für BoNT aufgrund der großen Molekülstruktur nicht durchlässig, ein retrograder axonaler Transport in das ZNS zwar denkbar (Dolly et al., 1982; Williams et al., 1983), jedoch klinisch irrelevant (Brin, 1997). Die letale parenterale Dosis von BoNT ist nicht sicher bekannt, wird jedoch bei dem Präparat BOTOX[®] (BoNT/A) auf etwa 3000U geschätzt (Brin, 1997).

3. Grundlagen zum unteren Harntrakt

3.1. Anatomie des unteren Harntraktes

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

Die glatte Detrusormuskulatur ist dreischichtig aufgebaut, wobei die einzelnen Schichten im Blasenhalzbereich besonders deutlich wird: es finden sich eine äußere und innere longitudinale und eine mittlere zirkuläre Muskelschicht. In diesem Bereich geht die Blasenmuskulatur in das dreieckförmig angelegte Trigonum vesicae über, das die laterokranial 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 Blasenhalbs und damit zu einer starken Erhöhung des ureterovesikalen Widerstandes. Der Tonus des Trigonum vesicae senkt gleichzeitig den Widerstand am Blasenhalbs und erleichtert somit die Miktion. 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 A. 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 hingegen am Blasen Hals. Die mittlere Muskelschicht beginnt 2 bis 2,5 cm oberhalb des Blasen Halses auf eine Dicke von ca.1,5cm anzuwachsen und umgibt den Meatus internus urethrae mit einem inkompletten, nach dorsal offenen Ring. Die Fasern dieses Ringes inserieren in der Muskulatur des tiefen Trigonums, und werden von Hutch (Hutch, 1965) als Basisplatte bezeichnet. Die äußere longitudinale Muskelschicht der Blase setzt sich, ähnlich der inneren Muskelschicht, direkt in die Harnröhrenmuskulatur fort. Dabei erhalten die Muskelfasern eine spiralige Anordnung um das Urethralumen, sodaß auf einem Querschnitt eine semizirkuläre Umschlingung der Urethra durch zahlreiche Muskelzüge der äußeren Längsmuskelschicht von ventral als auch von dorsal resultiert (Hutch and Rambo, 1967; Tanagho and Smith, 1966) (Abb. 3 .1.).

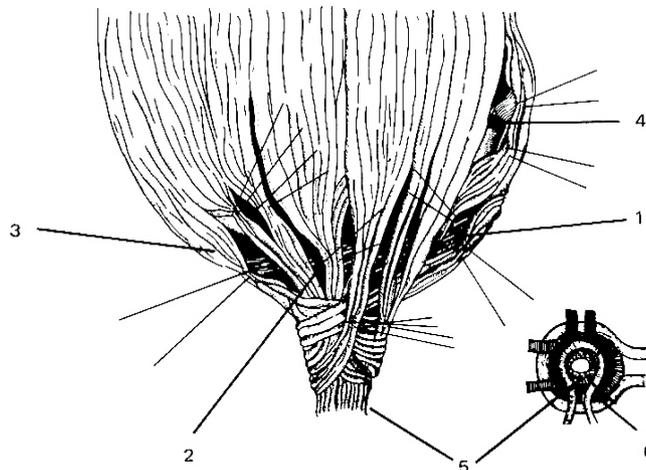


Abb. 3.1.

Glatte Muskulatur von Blasen Hals und Urethra nach Tanagho und Smith (Tanagho and Smith, 1966):
 Übergang der Muskelfaserbündel 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 (Heiss, 1915) 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 strengen anatomischen

Sinne keinen Schließmuskel dar, wenngleich funktionell bei einer Tonisierung dieser Muskelzüge der Blasenauflauf auf Blasenhalbniveau verschlossen wird.

Der quergestreifte Sphinktermechanismus der Harnröhre läßt zwei Anteile unterscheiden: den Sphinkter externus als im anatomischen Sinne eigentlichen Ω - 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 (Gosling, 1979; Hutch and Rambo, 1967). 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 (Brading, 1999).

Histologisch ist die Mukosa der Harnblase mit einem mehrschichtigen Übergangsepithel (Urothel) ausgekleidet; dieses mehrschichtige Epithel besteht aus maximal 7 Zellagen. Diese können in 3 Schichten gegliedert werden: Basalzellschicht, Zwischenzellschicht und die Deckzellschicht als luminale Oberfläche. Die Basalzellschicht erneuert durch Zellteilung das Urothel, die neuen Zellen wandern nach luminal. Die Deckzellschicht besteht aus sehr großen Epithelzellen, teils mehrkernig und bis zu 200 μm groß. 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 Glykosaminoglykan- Schicht (GAG). Die

Funktion der GAG ist umstritten, vermutet werden Aufgaben in der Barrierefunktion als auch als antibakterieller Überzug des Urothels (verminderte Adhärenz).

3.2. Innervation des unteren Harntraktes

Harnspeicherung und Harnentleerung werden durch nervale Regelkreise zwischen kortikalen, subkortikalen, spinalen und peripheren Nerven gesteuert, und es besteht eine Dreifachinnervation aus parasymphatischen, sympathischen und somatischen Anteilen. Die autonome Innervation des unteren Harntraktes erfolgt durch den parasymphatischen Nervus pelvicus aus dem Nucleus intermediolateralis des Sakralmarkes S2-S4 (Thuroff et al., 1982) sowie dem sympathischen Nervus hypogastricus aus dem Nucleus intermediolateralis der Segmente Th12-L2. Dabei ist nach Elbadawi und Schenk (Elbadawi and Schenk, 1966) die autonome Innervation der glatten Muskulatur des unteren Harntraktes folgendermaßen charakterisiert: sowohl der Detrusor als auch die glattmuskuläre Harnröhre haben eine parasymphatische – sympathische Doppelinnervation, wobei der sympathische Nervus hypogastricus Synapsen zum Ganglion pelvicum und den in der Blase gelegenen (parasymphatischen) intramuralen Ganglien unterhält, wodurch eine vielfältige periphere Modulation von Impulsen möglich ist. Im Detrusor überwiegt die Anzahl von cholinergen Neuronen deutlich gegenüber den adrenergen Nervenendigungen. Der parasymphatische Nervus pelvicus besorgt die motorische Blaseninnervation; durch Freisetzung des parasymphatischen 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, Blasenhalshals und glattmuskulärer Harnröhre deutlich zu. Der sympathische Nervus hypogastricus ist in seiner Funktion Gegenspieler des parasymphatischen Nervus pelvicus: bei Ausschüttung des sympathischen Neurotransmitters Noradrenalin werden der Detrusor über inhibitorische β - Rezeptoren ruhiggestellt und der Blasenhalshals und die glattmuskuläre

Harnröhre über exzitatorische α - 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 (Thuroff et al., 1982). Die Lokalisation der Kerne des parasymphatischen 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) und 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.

3.3. Physiologie des unteren Harntraktes

Die vielgestaltigen Innervationen von Harnblase und Harnröhre und ihre minutiös aufeinander abgestimmte Vernetzung ist komplex und kompliziert, *konnte jedoch andernorts sehr anschaulich in folgender Weise zur Darstellung gebracht werden* (Höfner and Jonas, 2001) :

Harnspeicherphase:

Innerhalb von Afferenzen und Efferenzen der sakralen Kerne des N. pelvicus existiert ein negativer Feedbackmechanismus, der für die Unterdrückung instabiler Detrusorkontraktionen auf spinaler Ebene verantwortlich zu machen ist (Abb. 3.2. D). Zudem besteht eine

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 (Abb. 3.3. D). Zunehmende afferente Impulse im N. pelvicus bei zunehmender Blasenfüllung lösen erst bei Erreichen einer kritischen Frequenz eine Detrusorkontraktion aus („kritische Schwelle“) (Abb. 3.2. B).

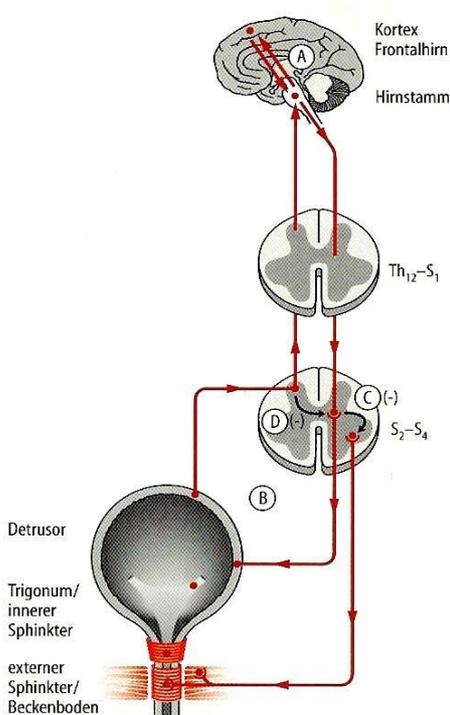


Abb 3.2.

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 (Th12-L2) bzw. Sakralmark (S2-S4). 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 (Höfner and Jonas, 2001).

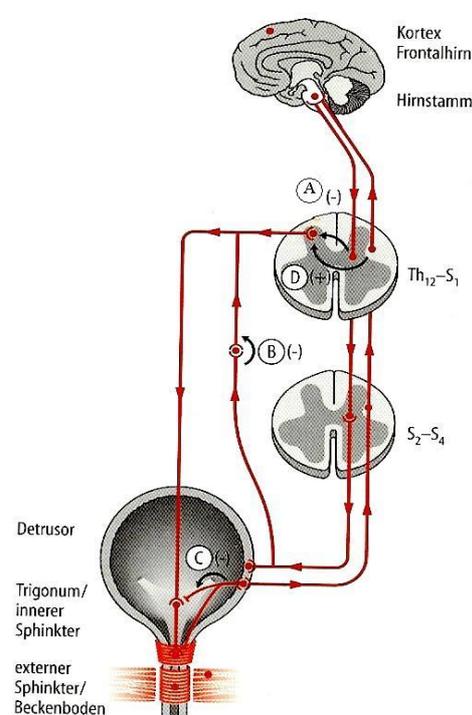


Abb 3.3.

A Efferente Hemmung sympathischer Signale infolge afferenter parasympathischer Impulse.
B Präsynaptische ganglionäre Hemmung der adrenergischen 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 diatonomes 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 (Höfner and Jonas, 2001).

Ein intakter urethraler Verschluss (nervale Regelkreise zwischen N. pelvicus und pudendus) wird durch eine 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, da er auch bei Querschnittlähmung intakt ist (Abb. 3.4. A). Außerdem erfolgt eine Reflexkontraktion des Beckenbodens bei abdomineller Druckerhöhung durch kontra- und ipsilaterale Verschaltungen von Afferenzen und Efferenzen des Pudendus selbst (Abb. 3.4. B): abdominale Druckerhöhungen erzeugen eine Dehnung der Muskelspindeln im gesamten Beckenboden und somit eine Reizung afferenter Fasern des Pudendus, dies wiederum hat eine Stimulation efferenter Fasern mit Kontraktion der Muskulatur zur Folge.

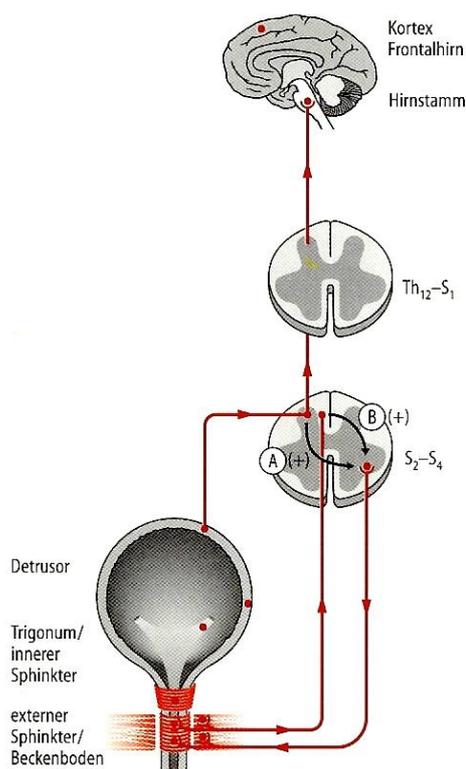


Abb 3.4.

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 Querschnittlähmung intakt). **B** Reflexkontraktion des Beckenbodens bei abdominaler Druckerhöhung durch kontra- und ipsilaterale Verschaltungen von Afferenzen und Efferenzen des Pudendus selbst (Höfner and Jonas, 2001).

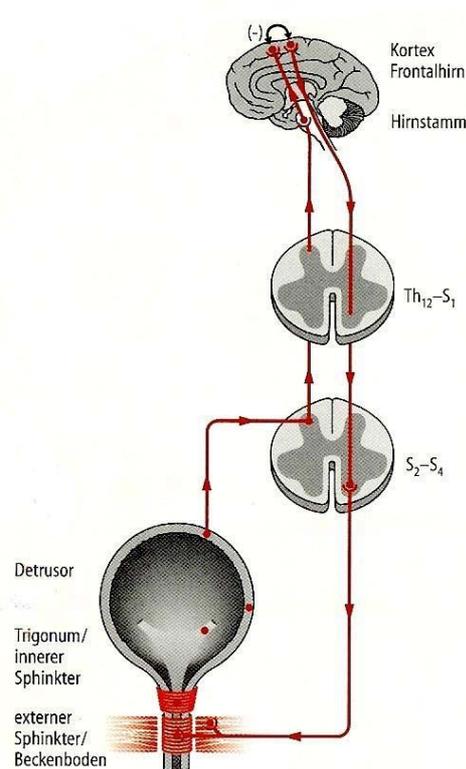


Abb 3.5.

Afferente Stimulation des pelvicus haben efferent eine Hemmung des Pudendus zur Folge, was sich urodynamisch in einer Relaxation des externen Sphinkters und des Beckenbodens bei Miktion zeigt (Höfner and Jonas, 2001). Die Abbildungen 3.2. – 3.5. wurden von Autorensseite und seitens des Springer- Verleges freundlicherweise zur Verwendung genehmigt.

Entleerungsphase:

Wie oben bereits angerissen, 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. 3.2.). Es findet sich hier das neurologische Substrat für die Willkürkontrolle des Miktionsreflexes mit der Fähigkeit, bei intaktem Regelkreis die Miktion willkürlich einzuleiten und zu unterbrechen. Dieser Miktionsreflex beginnt initial bei den propriozeptiven Endigungen des Detrusors, verläuft afferent sensorisch ohne spinale Umschaltung bis zum motorischen Zentrum im Hirnstamm (long routed pathways) und endet nach Umschaltung efferent spinal in den motorischen sympathischen bzw. parasympathischen Kernen im Lumbal- (Th12-L2) bzw. im Sakralmark (S2-S4) (Abb. 3.2. B). Das urodynamische Substrat des Reflexes ist eine Detrusorkontraktion von adäquater Dauer und Stärke ohne Restharnbildung. Für die ungestörte Miktionseinleitung und -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 unter- und miteinander. Innerhalb der Beckenganglien und intramural bestehen zusätzliche Interaktionen von sakralem und lumbalen Input. Im Sakralbereich des Rückenmarks (S2-S4) treffen Kerne des Pudendus mit denen des Pelvicus zusammen (Abb. 3.2. C, D). Afferente Stimulation des Pelvicus haben efferent eine Hemmung des Pudendus zur Folge, was sich urodynamisch in einer Relaxation des externen Sphinkters und des Beckenbodens bei Miktion zeigt (Abb. 3.5.). Diese Reaktion von Detrusor und Verschlußmechanismus bei Miktion wird als synerg bezeichnet und ist suprasakral gesteuert, da sich bei komplettem Querschnitt oberhalb S2 eine Dyssynergie zwischen Detrusor und Verschlußmechanismus ausbildet. Da Trigonum und innerer Sphinker α -adrenerg sympathisch innerviert sind, muß eine Koordination zwischen Parasympathicus und Sympathicus für die bei 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 parasymphathischer Impulse (Abb. 3.3. 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. 3.3. B), eine cholinerg stimulierte Aktivierung des SIF (small intensely fluorescent) Zellsystems, das efferent präganglioär und / oder intramural adrenerge Effektorneurone hemmt (Abb. 3.3.B / C) sowie ein intramurales diautonomes synaptisches System, welches die neurogene Antwort infolge axo- axonaler Kontakte modifiziert (Abb. 3.3. C).

3.4. Muskarinrezeptoren

Subtypen und daraus resultierende Bedeutung der M3-Selektivität in der Behandlung von Blasenstörungen: Muskarinrezeptoren können in verschiedenen Organen nachgewiesen werden. Fünf Subtypen sind bekannt (Tab. 3.1.):

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. 3.1. Muskarinrezeptoren- Subtypen und ihre Verteilung im Körper.

- **Blase:** Muskarinrezeptoren wurden im Detrusor vesicae (M3 und M2), präjunktional an den Nervenendigungen (M1, M2, M4) und im Urothel auf mRNA-Ebene (M1–5) nachgewiesen. 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 (Andersson and Arner, 2004). Andersson hat gezeigt, dass diese M2-Rezeptoren auch im Urothel gefunden werden und möglicherweise die blasenafferenten 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 ist hierbei von zunehmendem Interesse (Andersson, 2002; Andersson and Arner, 2004) (siehe auch BoNT Wirkung auf die Harnblase, Kapitel 5). 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 kann, sind wahrscheinlich für die sensorische Überwachung des Blasenvolumens erforderlich (siehe auch Kapitel 4).
- **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. Er steuert die parasymphatisch gesteuerte Bradykardie.
- **Zentrales Nervensystem:** Alle fünf Subtypen kommen hier mit unterschiedlicher Verteilung vor. Die wichtigste Rolle der postsynaptischen M1- Rezeptoren liegt in der Übertragung cholinergere Effekte auf die kognitiven Funktionen, insbesondere auf das Gedächtnis.

4. Pathologie der überaktiven Harnblase (Overactive Bladder, OAB)

Die überaktive Harnblase (engl. Overactive bladder, OAB) wird unterteilt in eine mit neurogener Ursache (bei relevanter neurologischer Grunderkrankung) und eine mit nicht-neurogener Ursache (bei Obstruktion/ „Altersblase“/ idiopathisch). Die Definition der OAB ist eine symptomorientierte (Abrams et al., 2002), bei der Pollakisurie und Drang, mit oder ohne Dranginkontinenz, die Vermutung einer urodynamisch nachweisbaren Detrusorhyperaktivität nahelegen. Streng genommen können Patienten mit einer ausgeprägten neurogenen Blase wie bspw. Patienten mit Querschnittlähmung, Kinder mit einer Spina bifida/ Meningomyelocele oder Patienten mit fortgeschrittener multipler Sklerose natürlich eine reduzierte oder ausgeschaltete Blasensensibilität haben. Bei Ähnlichkeiten der strukturellen Veränderungen soll hier jedoch die Pathologie/ Pathophysiologie der OAB allgemein dargestellt werden.

4.1. Veränderungen des glatten Detrusormuskels

Studien an der hyperaktiven menschlichen Harnblase konnten eine erhöhte kontraktile Spontanaktivität nachweisen (German et al., 1995). Obwohl auch in der gesunden Blase Spontanaktivitäten auftreten (Brading, 1987), ist die Frequenz dieser Aktivitäten bei der OAB deutlich erhöht und im Muster charakteristisch verschmelzend und teilweise bizarr verformt (Abb. 4.1.) (Kinder and Mundy, 1985; Mills et al., 1999; Mills et al., 2000; Turner and Brading, 1997).

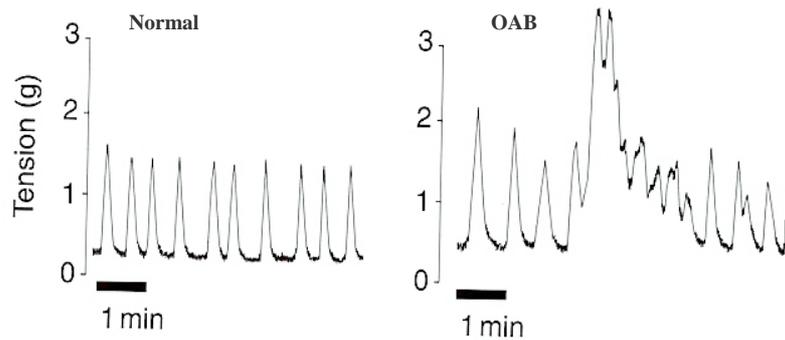


Abb. 4.1. Spontanaktivität im Detrusormuskel in der normalen (links) und überaktiven (rechts) menschlichen Harnblase (Brading, 2004).

Eine veränderte Ansprechbarkeit auf Stimuli, bspw. bei neurogener Blase aufgrund einer Spina bifida, zeigte sich in Untersuchungen durch eine erhöhte Sensitivität gegenüber Muskarinika oder auch KCl, (German et al., 1995) (Abb. 4.2.). Interessanterweise zeigten hingegen Muskelstreifen einer idiopathischen OAB zwar die erhöhte Ansprechbarkeit auf KCl, nicht jedoch auf Muskarinika (Mills et al., 2000).

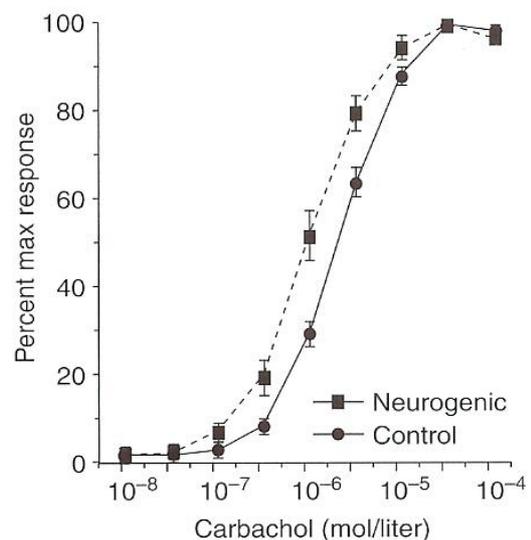


Abb. 4.2. Konzentrations-Kontraktionskurve menschlicher Detrusormuskelstreifen auf Carbachol (Kontrollpatient und Patient mit Spina bifida); letztere zeigen eine deutlich höhere Sensitivität gegenüber muskarinenger Stimulation (Linksverschiebung) (Brading, 2004).

Ultrastrukturell zeigt die OAB typischerweise ein vermehrtes Auftreten von Muskelzellverbindungen, die im normalen Detrusor nicht oder nur in sehr geringer Anzahl vorkommen. Dabei handelt es sich um sog. „protrusion junctions“ und „ultraclose abutments“ (Elbadawi et al., 1993a; Haferkamp and Elbadawi, 2004). Diese Muskelzellverbindungen

repräsentieren „gap junctions“, koppeln Muskelzellen elektrisch und können häufig 5–12 Muskelzellen zu geschlossenen Ketten verbinden.

4.2. Veränderungen der Innervation

Unabhängig von der Genese der OAB finden sich in Blasenmuskelpreparaten dieser Patienten typischerweise Inseln kompletter oder teilweiser Denervierungen neben Arealen normaler Struktur (Brading and Speakman, 1998; Charlton et al., 1999; Drake et al., 2000; German et al., 1995; Mills et al., 2000) (Abb. 4.3.). Diese teilweise oder in Gänze denervierten Areale zeigen sich durch Bindegewebe wie Kollagen und Elastin und mit stark hypertrophierten glattmuskulären Zellen durchwoben (Brading and Speakman, 1998; Charlton et al., 1999; German et al., 1995). Diese nervarmen- oder -losen Areale sprechen für ein Zugrundegehen intrinsischer Nerven der Blasenwand, am ehesten aufgrund einer Ischämie: Studien zeigten, daß eine Zunahme des intravesikalen Druckes auf Werte über 30–40cmH₂O den Blutfluß in der – gegenüber Ischämie zudem empfindlichen – Blasenwand beträchtlich kompromittiert (Brading et al., 1999; Greenland and Brading, 1996; Levin et al., 1999).

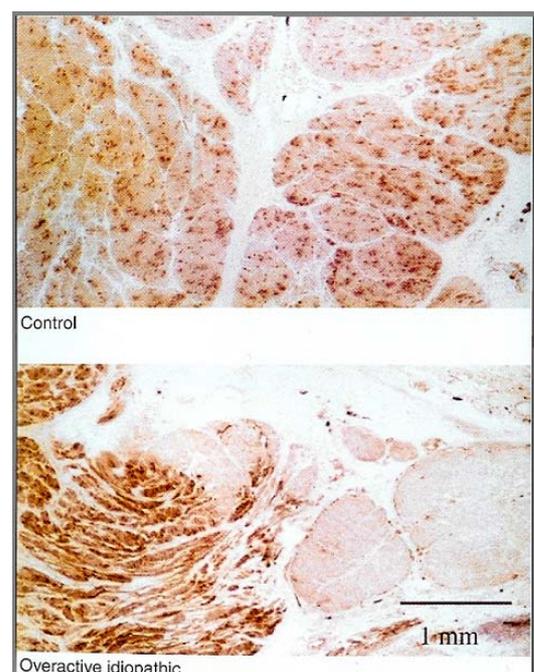


Abb. 4.3. Schnitte des normalen (oben) und des überaktiven (unten) menschlichen M. detrusor zeigen die Verteilung der Acetylcholinesterase der intramuralen Nervenendigungen. Bei ungeschädigter Blase zeigt sich eine homogene Innervation, bei der OAB Inseln der Denervierung (Mills et al., 2000).

Tierexperimente (meist an der Ratte) mit simulierter OAB konnten eine Vergrößerung afferenter Neurone der Spinalganglien und efferenter Neurone im Beckenplexus nachweisen (Gabella et al., 1992; Kruse et al., 1993; Steers et al., 1990; Steers et al., 1991a); dieses Sprouting von überlebenden Nervenendigungen mag auf dem Boden von Wachstumshormonen (NGF) erfolgen, die aufgrund des Verlustes deszendierender Fasern ausgeschüttet werden, um neue (auch abnormale) Verbindungen zu generieren (Steers et al., 1996; Steers et al., 1991b). Rückschließend aus Tierversuchen (de Groat, 1997b), scheint sich der Miktionsreflex bei – insbesondere neurogenen - OAB Patienten zunehmend auf die spinale Ebene zu organisieren. Zudem spielen aktivierte afferente C-Fasern bei der OAB eine entscheidende, miktionstriggernde Rolle (siehe hierzu auch Kapitel 5).

Zusammenfassend können allgemein folgende Veränderungen des Detrusors bei der OAB festgestellt werden: a) eine erhöhte spontane myogene Aktivität, b) häufig miteinander verschmelzende tetanische Kontraktionen, c) eine veränderte Ansprechbarkeit auf Stimuli und d) charakteristische Veränderungen der Ultrastruktur des M. detrusor. Untersuchungen zu neurogenen Veränderungen und denen des Miktionsreflexes zeigen a) Inseln denervierter Blasenwandareale, b) eine Vergrößerung sensorischer Neurone und c) parasymphischer Ganglionzellen sowie d) ein in den Vordergrund tretender spinaler Miktionsreflex.

5. Botulinumtoxin in der Harnblase

Die klinisch nachweisbaren Wirkungen des BoNT an der Harnblase zeigten ein über die aus der Neurologie beim quergestreiften Muskel vorbekannte Paralyse hinausgehendes Spektrum, und zwar auch die Blasensensibilität betreffend; es erfolgt hier eine getrennte Darstellung dieser Wirkungen:

5.1. Wirkungsmechanismus

5.1.1. Hemmung an der neuromuskulären Endplatte (entsprechend der Wirkung am quergestreiften Muskel)

Wie unter 2.2. beschrieben, inhibieren Botulinumtoxine die Freisetzung von Acetylcholin (ACh) aus den motorischen Nervenendigungen in den neuromuskulären Spalt, was zu einer zeitweiligen Chemodenervierung und nachfolgenden Muskelrelaxation führt. Die bei weitem meisten Erfahrungen (ca. 95%) über BoNT- Anwendungen in der Urologie bestehen mit dem Subtyp A (BoNT/A), und auch wir haben mit dem anderen auf dem Markt befindlichen Subtyp, dem BoNT/B (Neurobloc[®] (USA: Myobloc[®])), nur kasuistische Erfahrungen im Falle einer BoNT/A- Refraktärität. Im urologischen Bereich gibt es zudem bereits einige Berichte, nach denen eine insgesamt unvorteilhaftere Wirkung des BoNT/B bezüglich Wirkstärke, Wirkdauer und Nebenwirkungsprofil vermutet werden muß (Dykstra et al., 2003a; Dykstra et al., 2003b; Ghei et al., 2005; Hirst et al., 2007; Pistolesi et al., 2004; Reitz and Schurch, 2004). Das BoNT/D erwies sich zwar insbesondere im Bereich der Harnblase als möglicherweise effektiver als das BoNT/A, Daten hierüber sind jedoch bisher nur experimentell an Harnblasentrabekeln der Ratte erhoben (Smith et al., 2003b).

Das am quergestreiften Skelettmuskel nachweisbare, quasi „kontraproduktive“ Sprossungsphänomen der Nervenendigungen nach BoNT – Injektion (s. 2.2.) konnte am

glattgestreiften Detrusormuskel bisher nicht bewiesen werden, zeigt es sich doch auch unabhängig von einer BoNT – Therapie in der überaktiven Harnblase (Haferkamp et al., 2004). Obwohl augenscheinliche ultrastrukturelle Veränderungen des Detrusormuskels (zumindest nach einer einmaligen Injektion) nicht nachgewiesen werden konnten (Haferkamp et al., 2004), muß ein Effekt auch auf die Detrusorfunktion beim Menschen über eine direkte Modulation der efferenten Innervation postuliert werden (also entsprechend dem am quergestreiften Muskel), kommt es doch nach BoNT/A Detrusorinjektionen zu einer signifikanten Reduktion des Detrusordruckes bei Patienten mit nicht- neurogener oder neurogener Blase (Popat et al., 2005; Reitz et al., 2004; Schurch et al., 2005); ebenso wird die Compliance positiv beeinflusst (Grosse et al., 2005; Reitz et al., 2004). Zudem fand sich keine unmittelbare Korrelation zwischen der - post- BoNT/A Injektion nachweisbaren - Reduktion sensorischer Rezeptoren und entsprechenden Veränderungen von Detrusordruck und Blasenkapazität (Apostolidis et al., 2005b), was ebenfalls für einen direkten Effekt auch auf den Detrusor- paralytischen Effekt des BoNT/A hinweist, und was sich nicht über einen indirekten Effekt auf die afferente Nervenversorgung der Blase erklären läßt (siehe hierzu detailliert unter 5.1.2.). Die Zunahme des Restharns ist ein weiteres Indiz für einen Effekt direkt auf die Detrusorfunktion (Popat et al., 2005). Zumindest in Tierstudien, in denen eine hyperaktive Detrusorfunktion experimentell hergestellt wurde, konnte der Beweis eines Effektes des BoNT/A direkt auf die ACh- Freisetzung parasymphischer motorischer Nervenendigungen des Detrusors erbracht werden (Smith et al., 2003a; Smith et al., 2003c).

5.1.2. Besondere Erkenntnisse der Wirkung des BoNT an der Harnblase

Wie erwähnt, finden sich deutliche Unterschiede in der Wirkung des BoNT in der Harnblase im Vergleich zum quergestreiften Muskel in Bezug auf die Wirkungsdauer, die ultrastrukturellen Veränderungen, sowie zudem die Blasensensibilität betreffend. Zur

Erklärung wird deshalb an dieser Stelle detaillierter auf die ultrastrukturelle Blaseninnervation bei physiologischer und bei pathophysiologischer Funktion eingegangen:

5.1.2.1. Physiologische Mikroprozesse bei der Blasenfüllung und -entleerung: Im subepithelialen Bindegewebe der Harnblase konnten Dixon und Gabella (Dixon and Gilpin, 1987; Gabella and Davis, 1998) direkt unterhalb der epithelialen Zellschicht einen verzweigten Plexus afferenter Nerven identifizieren; diese Nerven rückten zunehmend in den Fokus weiterer Studien zur Evaluation der physiologischen und pathologischen Blasenfunktion (Dixon and Gilpin, 1987; Gabella and Davis, 1998; Inoue and Gabella, 1991; Wiseman et al., 2002). Tierexperimente konnten nämlich zeigen, daß das Blasenfüllungsempfinden durch zwei afferente Axontypen über das Rückenmark zum Gehirn übertragen wird: die unmyelinisierten A δ - Fasern, die auf mechanische Stimuli (z.B. Distension) reagieren, und die primär nociceptiven, unmyelinisierten C-Fasern. Die Signale werden über die periaquäduktale Substantia grisea zum pontinen Miktionszentrum weitergeleitet, welches seinerseits die Miktion über exzitatorische parasymphatische Fasern auslöst (Fowler, 2002; Yoshimura, 1999). Immunhistochemische Studien konnten sensorische Rezeptoren an suburothelialen Nerven nachweisen, so z.B. den Vanilloid Rezeptor TRPV1 und den Adenosin-Triphosphat (ATP-) getriggerten purinergen Rezeptor P2X3 (Avelino et al., 2002; Avelino and Cruz, 2000; Yiangou et al., 2001). Beide Rezeptoren übernehmen eine mechanosensorische Rolle für eine normale Blasenfunktion: TRPV1 defizitäre Mäuse zeigten urodynamisch eine erhöhte Frequenz leichter (und für eine Entleerung nicht ausreichender) Blasenkontraktionen, eine erhöhte Blasenkapazität und eine dysfunktionelle Blasenentleerung (Birder et al., 2002), ein Mangel an P2X3 Rezeptoren führte ebenfalls zu einer erhöhten Kapazität und einer erniedrigten Miktionsfrequenz (Cockayne et al., 2000). Bei Ratten ließ sich bei 90% der TRPV1- immunreaktiven Nervenfasern eine Ko- Expression der sensorischen Neuropeptide Substance P (SP) und des

Calcitonin-gene-related Peptide (CGRP) feststellen (Cruz, 2002). Eine Behandlung mit Vanilloiden (Capsaicin oder Resiniferatoxin), die in erster Linie eine C-Faser Toxizität aufweisen, führte zu einer ausgeprägten Reduktion der Immunreaktivität von TRPV1, SP und CGRP (Avelino and Cruz, 2000).

Doch auch das Urothel selbst zeigt eine vielgestaltige Mitwirkung in der Blasenfüllungs- und -entleerungsfunktion: es exprimiert TRPV1- und P2X3- positive Rezeptoren (Apostolidis et al., 2005a; Elneil et al., 2001; Lazzeri et al., 2004) und antwortet auf Distension hin mit der Freisetzung von Tachykininen (Lecci and Maggi, 2001), NO (Moon, 2002) und ATP (Ferguson et al., 1997). Nun existieren Quervernetzungen zwischen Urothel und subepithelialelem Bindegewebe: TRPV1 scheint eine Grundvoraussetzung für eine urotheliale ATP Freisetzung bei Blasendistension zu sein (Birder et al., 2002), und das Urothel erweist sich hierbei als Hauptquelle der ATP Freisetzung bei zunehmender Blasenfüllung (Kumar et al., 2004). Dieses ATP, im Urothel also freigesetzt, bindet an P2X3 Rezeptoren im subepithelialen Bindegewebe, wodurch die Signalaktivität zum Rückenmark eingang gesetzt wird (Burnstock, 2001; Ferguson et al., 1997). Doch das Urothel erweist sich zusätzlich als Hauptquelle nicht- neuronaler ACh- Freisetzung während der Blasenfüllung: je stärker die Detrusorspannung, desto höher die ACh Freisetzung (Yoshida et al., 2004). Bei Gesunden aktiviert eine basale Freisetzung von ACh mit zunehmender Blasenfüllung muskarinerge Rezeptoren des glatten Muskels zur Regulation des Blasentonus, möglicherweise übt es sogar auch schon einen Effekt auf die subepithelial gelagerten Nerven aus. Die Interaktionen sind in der Abb. 5.2. schematisch dargestellt.

5.1.2.2. Veränderungen der Miktion bei Detrusorhyperaktivität: Werden neurogene Bahnen unterbrochen, wie bspw. bei Kindern mit Meningomyelocele oder klassischerweise bei Patienten mit traumatischem Querschnitt, aber auch bei Patienten mit einer Multiplen Sklerose, kann daraus eine neurogene Detrusorhyperaktivität herrühren. Die höheren

neuronalen Kontrollzentren sind ausgeschaltet, und es kommt zu einer Imbalance zwischen sympathischen und parasympathischen Stimuli, was zu ungehemmten Detrusorkontraktionen und zur ungewollten Blasenentleerung führt (de Groat et al., 1990). Es wird zunehmend offenbar, daß die neurogene Detrusorhyperaktivität aus einer erhöhten Aktivität/ Erregbarkeit des genannten suburothelialen neuronalen Netzwerkes über spinale Reflexbögen herrührt (de Groat et al., 1990; Yoshimura, 1999). Tierexperimente konnten nachweisen, daß es nach einem Cut der spinalen Nerven zur einer Hypertrophie der (normalerweise weitestgehend ruhenden) C- Afferenzen im subepithelialen Bindegewebe kommt, und diese zeigten sich übererregbar, wodurch sie jetzt auch auf mechanische Stimuli (Dehnung) reagierten (Fowler, 2002) (s. Abb 5.1. a) und b)). Brady et al. (Brady et al., 2004a; Brady et al., 2004b) konnten auch bei Patienten mit neurogener DO anhand von Blasenbiopsien einen Anstieg der Nerven mit positiver TRPV1 und P2X3 Expression nachweisen. Entsprechend positiv war die Wirkung des C-Faser Toxins Resiniferatoxin bei diesen Patienten. Aber auch bei Patienten mit nicht- neurogener, idiopathischer DO scheint ein ähnlicher Pathomechanismus zu greifen, und auch bei diesen traten ungehemmte Detrusorkontraktionen nach Instillation von Resiniferatoxin verspätet oder gar nicht mehr auf (Silva et al., 2002). Es konnte auch bei diesen nicht- neurogenen Patienten eine höhere Dichte von SP und CGRP nachgewiesen werden (Smet et al., 1997).

Veränderungen der Urothel-/ Suburothel Interaktion scheint eine wichtige Rolle bei der Pathophysiologie der DO zu spielen. So konnten verschiedene Arbeitsgruppen erhöhte urotheliale TRPV1- Levels bei neurogener DO feststellen (Apostolidis et al., 2005a; Elneil et al., 2001; Lazzeri et al., 2004). Patienten, die auf Resiniferatoxin gut ansprechen, zeigten postinterventionell eine entsprechend ausgeprägte Reduktion dieser Levels, und parallel dazu eine Reduktion auch der suburothelialen TRPV1 exprimierenden Afferenzen (Apostolidis et al., 2005a; Apostolidis et al., 2005b).

Dehnungs- evozierte Freisetzung von ATP im Urothel zeigt sich mit zunehmendem Alter der Patienten und bei solchen mit neurogener DO ausgeprägter (Kumar et al., 2004; Yoshida et al., 2004). Ähnlich verhält es sich mit der nicht- neuronalen Freisetzung des ACh im Urothel (Yoshida et al., 2006). Es wäre naheliegend, daß eine pathologisch erhöhte urotheliale ACh- Freisetzung in der Füllungsphase zur Provokation einer DO durch die Stimulation suburothelialer Afferenzen beiträgt (Andersson and Yoshida, 2003; Yoshida et al., 2006; Yoshida et al., 2004).

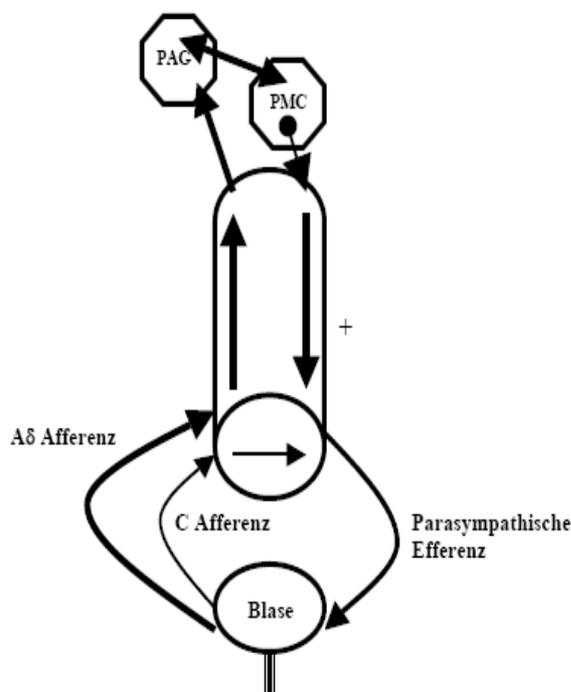


Abb. 5.1. a) Blasenfunktion bei Gesunden: das Blasenfüllungsempfinden wird über A δ - Fasern vermittelt, wohingegen die nociceptiven C-Fasern auf mechanische Dehnungsreize normalerweise nicht reagieren und ruhen. Die Stimuli ascendieren über das Rückenmark zum suprapontinen Miktionszentrum (periaquäduktale Graue Substanz, PAG), von hier weitergeleitet zum pontinen Miktionszentrum (PMC), von wo aus die Miktion über exzitatorische parasympathische Fasern eingeleitet wird.

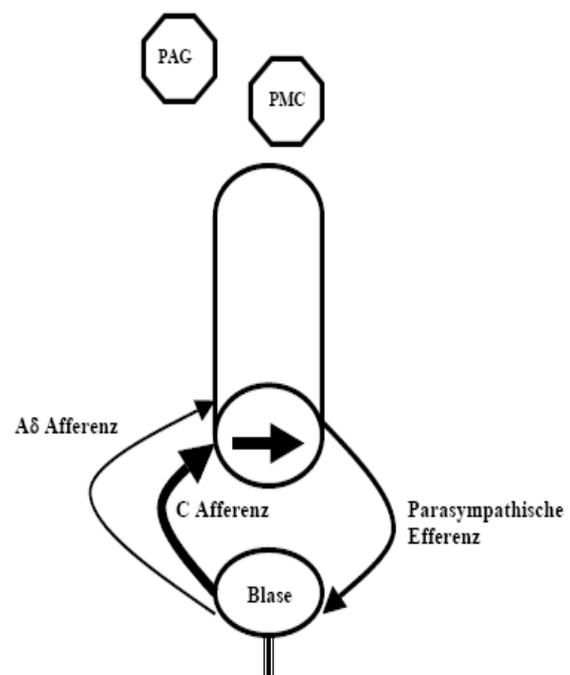


Abb. 5.1. b) Blasenfunktion bei neurogener Detrusorhyperaktivität, z.B. bei Querschnitt: Capsaicin-sensitive C-Afferenzen im subepithelialen Bindegewebe hypertrophieren und zeigen sich übererregbar, wodurch sie jetzt auch auf mechanische Stimuli (Dehnung) reagieren. Dieses führt während der Füllungsphase zu einem verstärkten afferenten Input zum Rückenmark, hierüber zu einem verstärkten parasympathischen Output und führt in der Blase zu einer Detrusorhyperaktivität.

5.1.2.3. Mögliche Wirkung des BoNT/A auf die vesikalen Afferenzen: In Rattenblasen konnten Khera et al. (Khera et al., 2004b) nachweisen, daß BoNT/A die abnormal hohe Freisetzung von ATP bei der neurogenen DO inhibiert; damit käme es zur Reduktion des

exzitatorischen Effektes der sub-/ urothelialen P2X3 und auch der ATP- getriggerten P2Y Rezeptoren der Myofibroblasten (ATP potenziert die TRPV1 Aktivität über einen Proteinkinase- C abhängigen Weg, bei dem der metabotrophe Rezeptor P2Y eine wichtige Rolle spielt (Tominaga et al., 2001); folglich führt eine reduzierte Freisetzung von ATP auch zu einer Reduktion dieser TRPV1- Potenzierung). Ebenfalls an Ratten konnten Atiemo et al. (Atiemo et al., 2005) nachweisen, daß BoNT/A Capsaicin evozierte Detrusorkontraktionen reduziert, und Chuang et al. (Chuang et al., 2004) konnten zeigen, daß BoNT/A die Freisetzung von CGRP inhibiert; alles offensichtliche Zeichen dafür, daß BoNT/A die sensorischen Fasern der Blaseninnervation moduliert. Desweiteren, an sensorischen Ganglien inhibiert BoNT/A die Freisetzung von SP (Welch et al., 2000) und blockiert Mechanismen, die an der axonalen Expression des TRPV1 Rezeptors beteiligt sind (Morenilla-Palao et al., 2004). Apostolidis et al. (Apostolidis et al., 2005b) untersuchten anhand des pan-neuronalen Markers PGP 9.5 und der sensorischen Rezeptoren P2X3 und TRPV1 die Wirkung des BoNT/A auf die neurogene und die nicht- neurogene hyperaktive Blase. Es kam 4 und 16 Wochen nach der Therapie zu einer - in beiden Patientenkollektiven ähnlichen - drastischen Senkung der suburothelialen P2X3 und TRPV1 positiven Faserdichte ohne Beeinflussung der absoluten Faseranzahl (PGP 9.5), und die Level erreichten nach 16 Wochen fast diejenigen der Kontrollgruppe. Die Immunreaktivität der sensorischen Rezeptoren im Urothel blieben indes unberührt. Klinischerseits fand sich entsprechend zu den Untersuchungen eine besonders positive Beeinflussung der Drangkomponente.

Detailliert zur Substance- P (SP): wie oben angerissen (Welch et al., 2000), scheint BoNT/A auch die vesikuläre Substance-P Freisetzung von suburothelialen Nerven zu inhibieren. Diese SP teilt sich einen Weg mit muskarinergen und purinergen Transmittern zur Aktivierung Ca^{++} - abhängiger nicht-selektiver Kationen- Kanäle (und zwar auch die TRP Kanäle) (Ito et al., 2002). Es gibt zudem Hinweise darauf, daß SP die Empfindlichkeit von P2X3 gegenüber ATP über einen Proteinkinase C- abhängigen Weg erhöht (Paukert et al., 2001). Somit führt

in der Konsequenz eine Inhibierung (nach BoNT/A Injektion) der SP- Freisetzung zu einer reduzierten Aktivierung von TRPV1 und P2X3 Rezeptoren an suburothelialen Afferenzen und im Detrusormuskel.

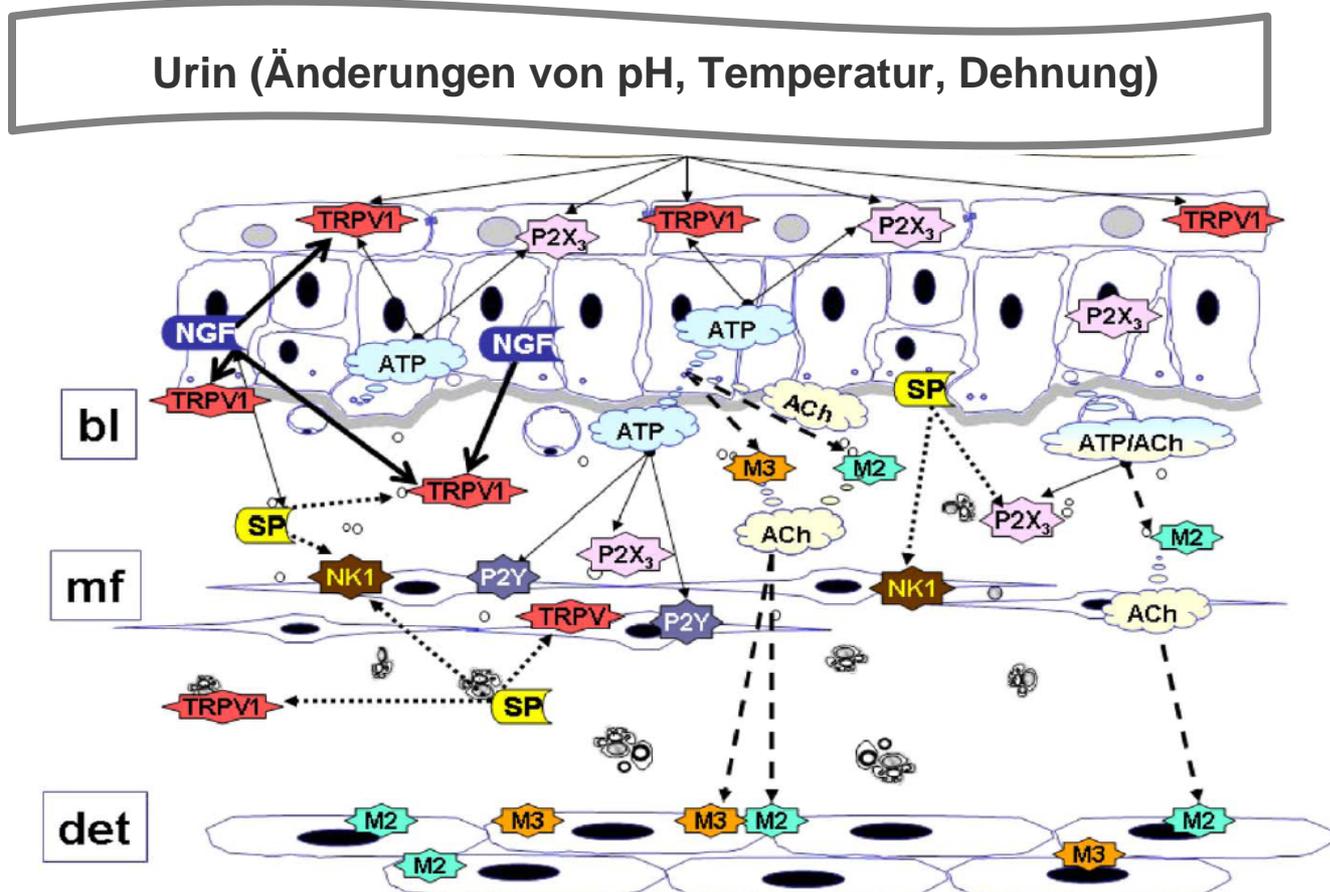


Abb. 5.2. Schematische Darstellung der ultrastrukturellen Komponenten in der Harnblase (aus Apostolidis et al. 2006 mit Genehmigung); bl = Basallamina des Urothels; mf = Myofibroblasten; det = Detrusormuskel. Eingebildet sind die bereits bekannten oder vermuteten Rezeptoren oder Freisetzungsorte der Neuropeptide (und auch Wachstumsfaktoren), die für die mechanosensitive Übermittlung wichtig sind. Eine komplexe Interaktion zwischen der Freisetzung der Neurotransmitter und ihrer Wirkung an den entsprechenden Rezeptoren wird vermutet. Alle Verbindungen, die durch die Pfeile symbolisiert sind, werden vermutlich bei der Detrusorhyperaktivität hochreguliert, und diese werden durch die periphere Desensitivierung nach BoNT/A Injektionen gedämpft bzw. reduziert.

Dünne Pfeile: vesikuläre ATP Freisetzung im Urothel aktiviert sub-/ urotheliale Rezeptoren (P2X3-P2Y) oder potenziert die Antwort der sub-/ urothelialen TRPV1 Rezeptoren bei irritativen Stimuli.

Dicke gestrichelte Pfeile: vesikuläre ACh Freisetzung aus dem Urothel oder auch aus suburothelialen Nerven aktiviert muskarinerge suburotheliale oder Detrusormuskel ACh Rezeptoren.

Gepunktete Pfeile: suburotheliale Freisetzung von SP wirkt auf NK1 Rezeptoren der Myofibroblasten-Zellschicht oder potenziert die Aktivität der TRPV1-P2X3 Rezeptoren der suburothelialen Afferenzen.

Dicke Pfeile: NGF beeinflusst die Expression sub-/ urothelialer TRPV1- Rezeptoren.

Details zu diesen ultrastrukturellen Veränderungen bei (Fowler et al., 2002).

Die Wirkung dehnt sich auch auf die Myofibroblastenschicht aus, der eine Mitbeteiligung an der Entwicklung einer hyperaktiven Blase beigemessen wird (Neuhaus et al., 2007) (Abb.

5.2.): über eine verminderte Aktivierung mutmaßlicher Neurokinin (NK1) Rezeptoren (Lavin et al., 1998) führt eine Inhibierung der SP (eben z.B. durch BoNT/A) zu einer verminderten Ansprechbarkeit dieses suburothelialen Myofibroblasen- Netzes auf afferente Signale. In Tiermodellen konnte gezeigt werden (Wu et al., 2004), daß die Myofibroblasen der Harnblase metabotrophische purinerge und SP- Rezeptoren exprimieren; aus Studien an Myofibroblasen anderen Körperregionen läßt sich nun herleiten, daß diese Myofibroblasen- Zellschicht intermediäre Filamente - namentlich glattmuskuläres α - Aktin (α -SMA) und Vimentin – besitzen (Desmouliere, 1995; Tomasek et al., 2005), und an diesen induziert BoNT/A kaskadenartig eine Inhibierung der P2Y/ SP Rezeptorexpression, eine Abnahme der kontraktilen Filamente und der Gap-Junctions (Anderson et al., 2004; Anderson et al., 2002; Saint-Amant and Drapeau, 2001; Wiegers et al., 1991), und dieses führt schlussendlich zu einer (medizinisch gewünschten) Reduktion der Aktivierbarkeit, der Kontraktilität und des elektrischen Couplings dieser Zellage.

5.1.2.4. Antinociceptive Wirkung des BoNT/A: Die antinociceptive, also schmerzlindernde Wirkung des BoNT/A könnte zukünftig eine wesentliche Rolle in der Behandlung der interstitiellen Zystitis (IC) gewinnen. Die Grundlage dieser antinociceptiven Wirkung sei hier nur angerissen, da sie von uns nicht klinisch- wissenschaftlich aufgearbeitet und bei Patienten mit IC oder schmerzhaftem Beckensyndrom (Chronic Pelvic Pain) nur sporadisch angewendet wurde.

Nach Formalininjektion kommt es zu einer lokalen Freisetzung chemisch inflammatorischer Mediatoren; hier spielt die Freisetzung aus peripheren, primär afferenten Nerven eine wichtige Rolle, z.B. die von Substance P (SP), CGRP zusammen mit Glutamat (Cui and Aoki, 2004; Cui et al., 2004; Zhou et al., 1996). Infolge der Freisetzung der ersten beiden kommt es zur Entladung weiterer entzündungsfördernder Substanzen, z.B. die von Bradykinin (BK), Prostaglandinen (PGs), Histaminen (HA), Serotonin (5-HT) und anderer (Aoki, 2005). Diese

Substanzen haben gemein, daß sie entweder periphere Nociceptoren stimulieren oder diese sensibilisieren. Die Wirkung auf Capsaicin- sensitive TRPV1 Rezeptoren wurden bereits oben beschrieben. BoNT/A inhibiert neurogen getriggerte Entzündungsreaktionen durch eine Abschwächung oder Unterbindung der Freisetzung der genannten Neurotransmitter (Glutamat, SP und CGRP) und durch eine Reduktion der TRPV1- Rezeptoren. Entsprechend wurde über positive Erfahrungen in der Behandlung schmerzhafter Blasenprobleme berichtet. (Chuang et al., 2004; Giannantoni et al., 2006a; Rapp et al., 2006; Smith et al., 2004).

5.2. Nebenwirkungen von BoNT bei Anwendung in der Urologie

5.2.1. Lokale Effekte bei Anwendung an der Harnblase

Im Folgenden sind die Evidenzlevel (Level of Evidence, LoE), so wie sie von unserer europäischen Konsensusgruppe ausgearbeitet wurden, mit genannt (Apostolidis et al., 2008a): Inkontinenzepisoden nach Sphinkterinjektion sind meist gering ausgeprägt und mit 2-3 Wochen passager (Gallien et al., 1998; Petit et al., 1998). Eine Abnahme (Comperat et al., 2006) oder keine Zunahme der Fibrosierung (Apostolidis et al., 2008b; Haferkamp et al., 2004) wurde nach einer einzelnen bzw. nach wiederholten Injektionen in die Blase bei NDO oder IDO beobachtet (LoE 2b entsprechend den Vorgaben der European Association of Urology (Apostolidis et al., 2008a)). Eine Abnahme der Compliance wurde bei manchen Patienten mit NDO nach Behandlung mit Dysport[®] (durchschnittlich 750U, (Del Popolo et al., 2007)) beobachtet, was auf die Verringerung der Elastizität der Blasenwand zurückgeführt wurde (LoE 3). Die meisten Studien jedoch zeigen Verbesserungen bei der urodynamischen Compliance (LoE 1b-3). Lokale kleine Hämatome oder Schmerz an der Injektionsstelle und im Beckenbereich (Rapp et al., 2004) können auftreten (LoE 3). Berichte über Infektionen im Harntrakt sind uneinheitlich (6.4-35% der behandelten Fälle), bei NDO nicht mit der Behandlung korreliert (Schurch et al., 2005), hingegen assoziiert mit der BOTOX[®] -

Behandlung bei IDO (LoE 1b) (Sahai et al., 2007). Hämaturie (range 3.2-5%), autonome Dysreflexie und Verstopfung (10% mit BoNT/B) (Ghei et al., 2005) wurden ebenfalls berichtet.

5.2.2. Effekte an anderen als den Zielorganen

Nach urologisch angewandten BoNT - Injektionen sind relevante Nebenwirkungen lediglich als Einzelfälle beschrieben: so berichteten Wyndaele et al. (Wyndaele and Van Dromme, 2002) über eine ausgeprägte generalisierte Muskelschwächung nach wiederholten Detrusorinjektionen mit Dysport[®] (300- 1000U) bzw. BOTOX[®] (300U), aber auch Dykstra et al. (Dykstra et al., 1988) dokumentierten das Vorkommen allgemeiner Muskelschwäche nach Sphinkterinjektionen. Muskelschwäche oder “Hypoasthenie”, über einen Zeitraum von 2 Wochen bis zu 2 Monaten anhaltend, traten durchschnittlich bei 2.2-6% der Patienten nach Behandlung mit 1000U Dysport[®] (Akbar et al., 2007; Del Popolo et al., 2007; Ruffion et al., 2006) auf, wurden aber auch nach Einsatz von nur 750U Dysport (LoE 3 (Apostolidis et al., 2008a)) (Grosse et al., 2005) und 300U BOTOX[®] (De Laet and Wyndaele, 2005) berichtet. Die ansonsten gering bezifferte Nebenwirkungsrate mag auf der klinischen Erfahrung beruhen, daß größere Gesamtdosen des Toxins gegeben werden können, wenn eine *höhere* Anzahl *kleinerer* Injektionsvolumina in *mehrere* Muskeln gegeben wird; dieses Vorgehen minimiert die Diffusion des Toxins von dem injizierten Muskel in den Kreislauf oder in benachbarte Muskeln (Aoki, 1998). Die klinische Verträglichkeit scheint in jeder Hinsicht gut zu sein, obwohl nur eine begrenzte Zahl von Studien über urologische Anwendungen vorliegen. Dem entgegen weisen Berichte subklinischer EMG- Effekte entfernter Muskeln sowie ebenso subklinische Veränderungen der atemabhängigen Herzfrequenzvarianz und der Darmfunktion nach Behandlungen im nicht- urologischen Bereich auf die Notwendigkeit weiterer Studien zu potentiellen Effekten einer urologischen Anwendung von BoNTs auf andere autonome Organe.

Die häufigste Nebenwirkung einer Harnblaseninjektion ist eine Zunahme des Restharns, was den Selbstkatheterismus zur Folge haben kann und als solches insbesondere bei der IDO klinische Signifikanz hat. Diese Nebenwirkung ist toxinbedingt (LoE 1b) (Sahai et al., 2007), und die Inzidenz ist offensichtlich dosisabhängig (LoE 1b) (Kuo, 2006b). Die Angaben zur Häufigkeit des intermittierenden Selbstkatheterismus oder der suprapubischen Ableitung sind aufgrund der unterschiedlichen verwendeten Dosierungen und der unterschiedlichen Einschätzung, oberhalb welcher Restharmmenge eine Selbstkatheterisierung als notwendig erachtet wurde, sehr unterschiedlich (4-45%) (Kessler et al., 2005a; Kuo, 2004; Popat et al., 2005).

5.3. Urologische Anwendungen außerhalb der Harnblase

5.3.1. Das schmerzhaftes Blasensyndrom (Bladder pain syndrome (PBS)

Interstitielle Zystitis (IC)

Bisher wurde lediglich in 5 open-label Studien der Effekt von BoNT/A auf das PBS/ IC bei insgesamt 71 Patienten untersucht (Giannantoni et al., 2006a; Giannantoni et al., 2008; Kuo, 2005b; Liu and Kuo, 2007; Smith et al., 2004). Diese Studien kranken an einer erheblichen Inhomogenität bzgl. der diagnostischen Kriterien der PBS/ IC, dem Ausmaß der Symptome, der Effektivitätsbeurteilung, der BoNT/A- Dosierung und Verdünnung, den Injektionsorten und ihrer Anzahl, der Sicherheitsevaluation sowie der Länge des Followups. Die bei weitem meisten Daten wurden mit BOTOX[®] erhoben (meist 100-200U). Unter der Annahme, daß die afferenten Bahnen für die Schmerzsensationen verantwortlich sind, erfolgten in 4 von 5 Studien die Injektionen submukös im Trigonalbereich. Indes, in einer kleinen nicht-randomisierten Studie wurde kein zusätzlicher Benefit der Trigonuminjektion gesehen (Kuo, 2005b).

In 4 von 5 Studien wurden Verbesserungen im Schmerzscore (mittlere Abnahme 47,5%, range 25-79%), in der Miktionsfrequenz tags (mittlere Abnahme 38%, range 23-54%) und

nachts (mittlere Abnahme 46%, range 45-47%) und in der MCC (mittlere Zunahme 28%, range 24-36%) verzeichnet, und mit einer subjektiv empfundenen Verbesserung, die von 69-86% der Patienten angegeben wurde (Giannantoni et al., 2006a; Giannantoni et al., 2008; Liu and Kuo, 2007; Smith et al., 2004). Eine Studie berichtete über eine lediglich 20%ige Effektivitätsrate (Kuo, 2005b). Das Followup betrug in 4 von 5 Studien 3 Monate. Nur eine Studie berichtete über 1- Jahres Ergebnisse einer einmaligen Injektion, die einen Benefit der BoNT/A Therapie von unter 5 Monaten dokumentierte (Giannantoni et al., 2008). Daten über wiederholte Injektionen liegen nicht vor.

5.3.2. Anwendungen an der Prostata

Gegenwärtig wurden 118 Patienten mit BPH assoziierten LUTS in einer monozentrischen randomisiert kontrollierten Studie (Maria et al., 2003) sowie 4 open- label Studien behandelt (Chuang et al., 2005; Chuang et al., 2006; Kuo, 2005c; Silva et al., 2008). Die meisten Patienten waren nicht voll OP- fähig oder reagierten gegenüber einer First- line Therapie nicht ausreichend gut. Alle Studien verwendeten BOTOX[®] (100-200U) über einen transperinealen, transurethralen oder transrektalen Zugang. Alle Studien zeigten signifikante Verbesserungen in Bezug auf die Symptomen Scores, die maximale Flußrate, den Restharn, das PSA, die Lebensqualität und zudem eine Reduktion der Prostatagröße (Chuang et al., 2005; Chuang et al., 2006; Kuo, 2005c; Maria et al., 2003; Silva et al., 2008). Die Validität der zur Verfügung stehenden Daten ist indes minderwertig, da unterschiedliche Einschlusskriterien (Prostatagröße und Schweregrad der LUTS), Verabreichungswege, BoNT/A Dosierungen, Verdünnungen, Anzahl der Injektionen, Kriterien des Therapieerfolgs und der Sicherheit und unterschiedliche Followups vorlagen. Interessanterweise wurde über keine Nebenwirkungen berichtet. Langzeitdaten existieren nicht, und ein potenzieller Effekt auf die Sexualfunktion wurde bisher nicht untersucht.

5.3.3. Funktionsstörungen des Beckenbodens

Eine randomisiert kontrollierte Studie (Abbott et al., 2006), 6 open-label Studien (Brown et al., 2006; Christiansen et al., 2001; Gajraj, 2005; Jarvis et al., 2004; Maria et al., 2000; Pascual et al., 2005; Phelan et al., 2001; Tranqui et al., 2006; Zermann et al., 2000) und 4 Fallberichte haben den Effekt von BoNT/A bei insgesamt 87 Patienten untersucht, die über Spasmen im muskulären Beckenbodenbereich (widergespiegelt als Dyspareunie, Dysmenorrhoe oder Vestibulodynie, chronischer Perinealschmerz, anorektale Erkrankungen oder andere Krankheitszustände, deren Ätiologie unklar ist, bei denen jedoch ein Zusammenhang mit einem neuropathischen Schmerz vermutet wird und die andernfalls extrem schwer behandelbar sind) klagten (Fritsch et al., 2004).

Beckenbodenspasmus: BoNT/A wurde unter Sedierung in den M. levator ani (puborectalis and pubococcygeus) injiziert. Eine randomisierte Studie, eine open-label Studie und zwei Fallberichte erbrachten einen positiven Effekt von BOTOX® auf die Dyspareunie, die Dysmenorrhoe, den Beckenbodendruck, die Sexualfunktion und auf koitale Schmerzen, die sich gegenüber der konservativen Therapie als refraktär erwiesen hatten (Abbott et al., 2006; Brown et al., 2006).

Chronischer Perinealschmerz: es gibt einen einzelnen Fallbericht zur Injektion von BoNT/A in den internen Obturatormuskel (Gajraj, 2005).

Anorekatale Erkrankungen: BoNT/A wurde bei Analfissuren angewendet (Gui et al., 1994; Nelson, 2003; Tranqui et al., 2006), beim Stuhldrang, chronischer Obstipation (Baig et al., 2005; Bosshard et al., 2004; Maria et al., 2000), bei der Hirschsprung'schen Erkrankung (Langer and Birnbaum, 1997) und rektalem Schmerz (Jarvis et al., 2004).

Andere Krankheitszustände: Die Evidenz für den Einsatz von BoNT/A zur Behandlung von Beckenbodendysfunktionen ohne Zusammenhang mit Spasmen (Langford et al., 2007), von Harnretention nach pubovaginalen Schlingenplastiken (Lai and Smith, 2007), Harnröhrenstrikturen (Khera et al., 2004a), der Prostatitis (El-Hakim, 2004) und dem "Chronic Pelvic Pain Syndrom" bei Männer (Zermann et al., 2001) ist präliminär, verdient jedoch weitere Forschungsbemühungen.

6. Botulinumtoxin Dosierungen und Injektionstechniken

6.1. Biologische Aktivität und Vergleich der verschiedenen BoNT Präparate

Wichtig für die Handhabung des BoNT ist die biologische Aktivität verschiedener Toxin-Serotypen: die Einheit ist eine MU (mouse unit), die derjenigen Menge Toxin entspricht, bei der tierexperimentell nach intraperitonealer Applikation die Hälfte der vergifteten Tiere einer bestimmten Mäusepopulation („Swiss-webster“ Mäuse) verstirbt (LD₅₀) (Brin, 1997). Die MU verschiedener BoNT - Serotypen und Präparate sind bei verschiedenen Indikationen sehr unterschiedlich und können keinesfalls approximativ umgerechnet werden. Nur für die Behandlung der zervikalen Dystonie hat sich bislang ein Umrechnungsfaktor von 1 MU BOTOX[®] ≈ 4MU Dysport[®] ≈ 50MU NeuroBloc[®] etabliert (Naumann, 2003). Dieses ist nicht automatisch auf andere Muskeln oder Indikationsgebiete übertragbar, und lediglich als grobe Orientierung kann eine Äquivalenzdosis zwischen BOTOX[®] : Dysport[®] - den beiden urologisch meistverwendeten Präparaten - von annäherungsweise 1:3 bis 1:5 MU angenommen werden (Brin, 1997). Neuerdings gibt es ein weiteres BoNT/A Präparat auf dem deutschen Markt, das Proteinkomplex- freie NT 201 (XEOMIN[®], Fa. Merz, Deutschland), bei dem sich eine ähnliche Dosierung zu etablieren scheint wie bei BOTOX[®]. Die ersten Ergebnisse in der Neurologie sind divergent: während sich im Mouse LD₅₀ Assay eine Unterlegenheit gegenüber BOTOX[®] zu finden scheint (Hunt and Clarke, 2006), sprechen klinische Daten dafür, daß XEOMIN[®] nicht unterlegen ist (Jost et al., 2007; Roggenkamper et al., 2006).

Von klinischer Bedeutung ist die Diffusionseigenschaft des BoNT: die Diffusionsstrecke im Muskel hängt vom Injektionsvolumen ab, wobei mit zunehmendem Injektionsvolumen die Diffusion zunimmt; im Tiermodell diffundiert BoNT/A bis zu 4,5cm (10MU/ 0,1ml) (Shapiro

et al., 1998), die denervierende Wirkung nimmt, dosisabhängig, innerhalb eines Muskels vom Injektionsort in die Peripherie hin graduell ab (Borodic et al., 1994). Faszien sind jedoch mechanische Barrieren, die die Diffusion des Toxins nicht unerheblich reduzieren können (Shaari et al., 1991), was sich bei fibrotisch "isolierten" Blasentrabekeln als hinderlich erweisen könnte.

Bei der Wahl des Präparates ist desweiteren auch das therapeutische Fenster von Bedeutung, welches in Abhängigkeit von der Diffusionsstrecke im Zielmuskel bzw. der Abdiffusion in benachbarte Muskeln (und damit vergesellschafteter Nebenwirkungen) definiert wird: der Toleranzbereich (safety margin) von BOTOX[®] (BoNT/A) scheint hierbei möglicherweise denen der Präparate Dysport[®] (ebenfalls BoNT/A) und NeuroBloc[®] (BoNT/B) überlegen (Aoki et al., 2003).

6.2. Injektionstechniken

Die längsten Erfahrungen mit BoNT im urologischen Bereich existieren mit der Injektion des M. sphincter externus. Hierbei wird über einen – von den Neurologen bevorzugten – EMG-kontrollierten perinealen (bei Männern, Abb. 6.1.a) bzw. paraurethralen (bei Frauen, Abb. 6.1.b und 6.2.) Zugang (de Seze et al., 2002; Dykstra et al., 1988; Gallien et al., 2005; Gallien et al., 1998; Jost, 2006; Schurch et al., 1996) oder über eine – von Urologen favorisierte – transurethrale Technik unter Sicht (Abb. 6.3.) (Karsenty et al., 2006a; Kuo, 2003a; Kuo, 2007b; Liao and Kuo, 2007; Petit et al., 1998; Phelan et al., 2001; Schulte-Baukloh et al., 2005c; Smith et al., 2005) das Toxin injiziert. Die EMG-kontrollierte Technik scheint dabei ähnlich korrekt in den Sphinktermuskel zu erfolgen wie die transurethrale unter Sicht (Schurch et al., 1997).

Detrusorinjektionen erfolgten in der überwiegenden Mehrheit der bisherigen Studien an 20-40 Stellen des M. detrusor, wobei das Trigonum und der Blasenboden bei den meisten Anwendern in den ersten Jahren der BoNT- Therapie von den Injektionen ausgespart blieb,

um einen möglichen iatrogenen vesikoureteralen Reflux zu vermeiden (Schurch et al., 2000) (Abb.6.3.c); in neueren Studien von Chancellor et al. (Chancellor et al., 2003) und Karsenty et al. (Karsenty et al., 2007) konnte allerdings ein Reflux trotz Mitinjektion des Trigonums nicht nachgewiesen werden, eine Erfahrung, die wir bei unseren Patienten seit der Mitinjektion von Blasenboden und Trigonum (seit ~2002) teilen.

Eine Mitinjektion des hochgradig sensibel innervierten Trigonalbereiches macht zudem bei bestimmten Blasenpathologien, z.B. bei vornehmlich sensorischer Symptomatik, durchaus Sinn. Bezüglich der Anzahl an Injektionen scheint eine deutlich geringere Anzahl von Injektionsstellen einen gleich guten Effekt zu erreichen (Smith and Chancellor, 2005). Die Injektionen werden bei eingeschränkter Sensibilität ohne Narkose oder in Lokalanästhesie, bei Kindern vorzugsweise in Vollnarkose durchgeführt.

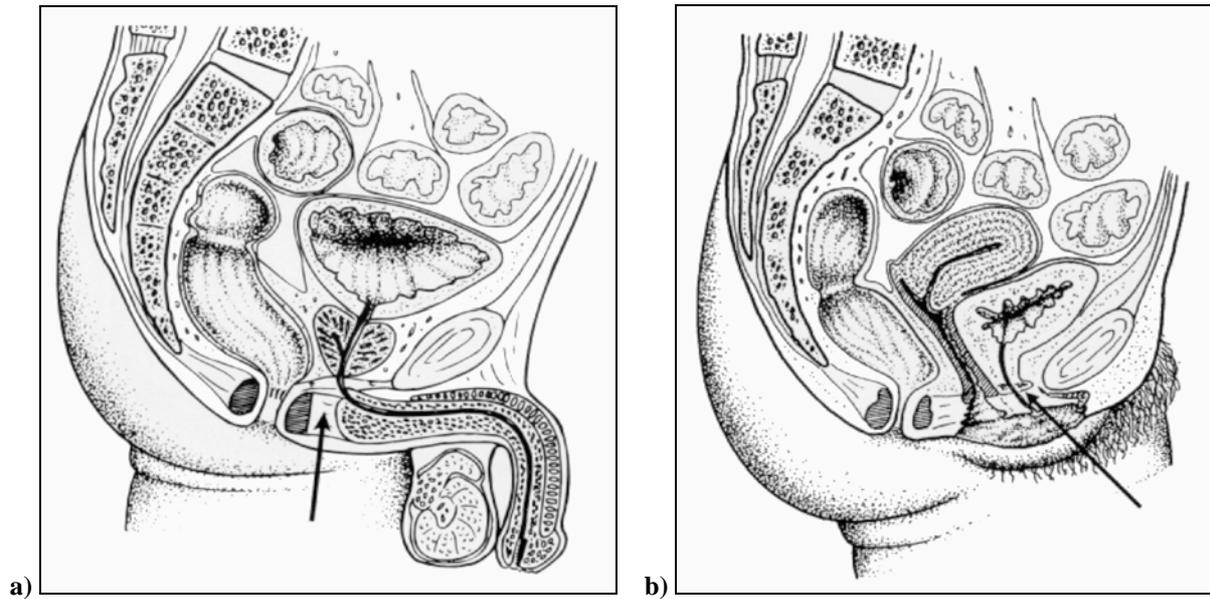


Abb.6.1. a) Perinealer und b) paraurethraler Zugang bei der EMG gesteuerten BTX-Injektion des M. sphincter externus.



Abb.6.2. Paraurethraler Zugang bei der EMG gesteuerten BTX-Injektion des M. sphincter externus: Die EMG Nadel (oben links), der Situs bei Injektion (rechts) und die Steuerung der Nadel über eine mobile EMG- Station (unten links).

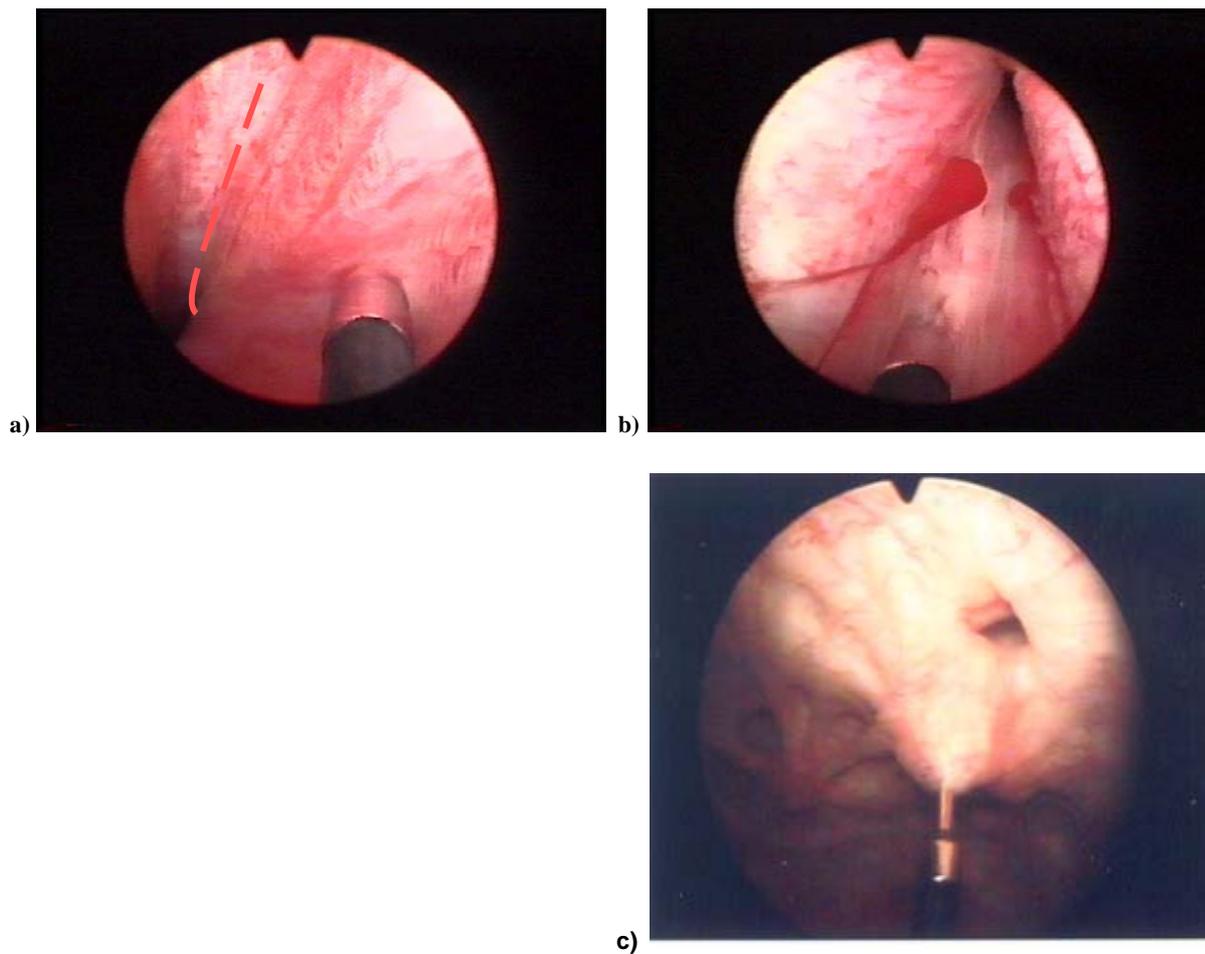


Abb.6.3. a) Transurethrale Injektion des M. sphincter externus mit 25°- Optik (Harnröhrenverlauf durch Linie markiert)
 b) Transurethrale Injektion des Blasenhalses bei 6 Uhr (links und rechts davon die Prostataseitenlappen) mit 25°-Optik
 c) Injektion des BoNT/A in den hypertrophen trabekulierten Detrusormuskel. Das Toxin wird bei dickerer Blasenwand injiziert, indem die Nadel währenddessen langsam zurückgezogen wird, um eine möglichst transmurale und suburotheliale Verteilung zu gewährleisten.

7. Neurogene Blasenfunktionsstörungen bei Kindern

7.1. Allgemeines

7.1.1. Ätiologie und Pathogenese/ -physiologie neurogener Blasenfunktionsstörungen bei Kindern mit Meningomyelocele

Die weitaus meisten Ursachen einer neurogenen Blase im Kindesalter beruhen auf Neuralrohrdefekten (meist Meningomyelocelen, MMC), am zweithäufigsten zu etwa gleichen Teilen posttraumatisch oder nach intraspinalen Tumoren. Im weiteren wird sich exemplarisch auf neurogene Blasenfunktionsstörungen bei MMC konzentriert, da MMC den bei weitem größten Anteil unserer Patienten ausmacht. Zudem unterscheidet sich die urologische Therapie bei Kindern mit neurogenen Blasenfunktionsstörungen anderer Genese unwesentlich.

Neuralrohrdefekte (NR-Defekte) manifestieren sich in der 3.ten bis 4.ten SSW und gehören zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen mit einer erheblichen Kindesmorbidity und –mortalität. Zu ihnen gehören die Anencephalie, die Meningomyelocele (MMC) und die Encephalocele, und diese haben zusammen eine Inzidenz von 1-5/1000 mit erheblicher geographischer und ethnischer Variabilität (höchste Inzidenz in den USA, niedrigste in Japan (Birnbacher et al., 2002)). Das Verhältnis Mädchen zu Jungen liegt bei 1,5-4 : 1. Durch eine adäquate Folsäuresubstitution perikonzeptionell (0,4mg FS/ Tag allgemein; 4mg/ Tag für "Risikofrauen" (Honein et al., 2001; Pollak A, 1999) ließe sich ein Großteil dieser NR-Defekte vermeiden – den Empfehlungen wird aber nur selten gefolgt. 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 ist die Genese multifaktoriell. 97% der Kinder sind Ersterkrankungsfälle in einer Familie, die Rezidivrate bei schon einem Kind mit NR-Defekt beträgt 2-5%. Die Diagnostik umfaßt die Messung des α -Fetoproteins im Blut der Mutter, bei positiver Testung zusätzlich die Bestimmung des α -Fetoproteins und die Acetylcholinesterasemessung auch in der Amnionflüssigkeit, sowie der Ultraschall (Drugan et al., 2001). NR-Defekte gehören zu den einfacheren der pränatalen Ultraschalldiagnosen der angeborenen Fehlbildungen mit einer Detektionsrate von 80% insgesamt, jedoch der Spina bifida nur mit 60%; ab dem II.ten Trimenon steigt die Detektionsrate deutlich (Boyd et al., 1998). Eine umfassendere Diagnostik bietet bei auffälligem Ultraschall das MRT (Mangels et al., 2000). Vergesellschaftet ist die MMC in 80-90% mit einem Hydrozephalus, zudem besteht fast immer eine Chiari II Malformation (Jacobi et al., 1998) und eine – in bis zu 18% d.F. chronische – Epilepsie (Voss, 1998). Vom Muster her besteht eine gemischt sensibel-motorische, asymmetrische und meist inkomplette Lähmung.

Die erste postoperative Phase nach dem Verschuß einer Meninomyelocele ist fast immer von einer passager areflexiven Blase und Notwendigkeit des intermittierenden Katheterismus begleitet, die meist jedoch nur 2 Wochen (in $\sim 3/4$ d.F.) bis zu 6 Wochen (in $\sim 1/4$ d.F.) dauert (Stoneking et al., 2001). 50% der BFS bei MMC Patienten sind mit einer Detrusor- Sphinkter-Dyssynergie vergesellschaftet. Diese Kinder sind aufgrund der funktionellen Blasenaußabstruktion einem besonders hohen Risiko für den oberen Harntrakt ausgesetzt (van Gool et al., 2001). Knoll et al. (Knoll and Madersbacher, 1993) fanden eine Sphinkterüberaktivität in 45% ihrer Patienten, in 34% mit einer Detrusorhyperaktivität, in 11% mit einer -unteraktivität vergesellschaftet. Unsere Erfahrungen sind ähnlich, tendenziell eher noch kritischer (Abb. 7.1.). Eine Detrusorhyperaktivität liegt allgemein in mind. $2/3$ bis $3/4$ d. F. vor.

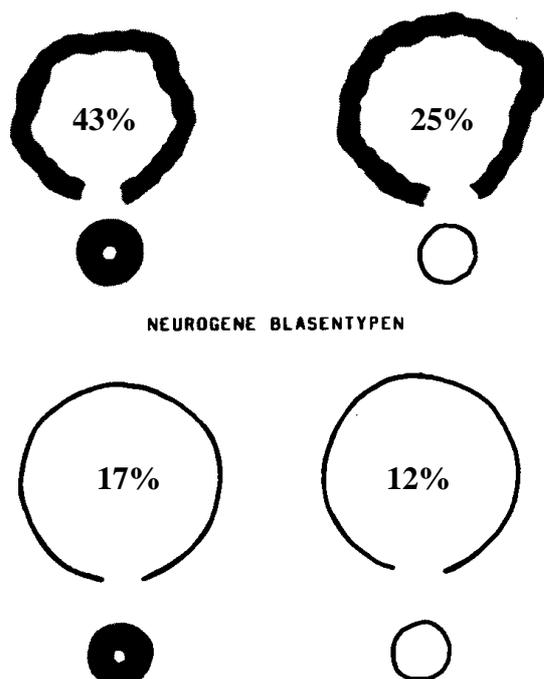


Abb7.1. Häufigkeit einer hyper- und hypoaktiven Detrusor- und Sphinkterfunktion bei Kindern mit MMC

Selbst Neugeborene mit einem – nach chirurgischer Sanierung der MMC – unauffälligen urodynamischen und neurourologischen Befund gehören strikt in ein neurourologisches Follow-up, zeigen doch mindestens 32% der Kinder im mittleren Follow-up von 9,1 Jahren eine diesbezügliche Verschlechterung (Tarcán et al., 2001), häufig verursacht durch ein Tethered-cord Syndrom; nach Korrektur eines tethered cord findet sich in mehreren Studien eine Verbesserung der Blasenfunktion in 35-62%, eine Verschlechterung in nur 5-13%, jedoch in nur 25% d. F. kommt es zu einer Normalisierung (Abrahamsson et al., 2007; Guerra et al., 2006; Hsieh et al., 2006; Kang et al., 2006; Tarcán et al., 2006). Ein junges Alter zum Zeitpunkt der Lyse sowie das Fehlen urologischer oder neurologischer Symptome erwiesen sich als prognostisch positive Faktoren im Rahmen eines Untetherings (Kang et al., 2006). Doch auch und insbesondere urodynamisch weniger dramatische Befunde können zu einer - subjektiv noch belastenderen - Situation führen: findet sich ein hypo- oder areflexiver Sphinkter, kommt es, insbesondere bei einer im Hintergrund stehenden Detrusorhyperaktivität, zur ausgeprägten Inkontinenz. Die Ziele des konservativen

Managements sind damit klar definiert: 1) Protektion des oberen Harntraktes und 2) Therapie der Inkontinenz.

7.1.2. Therapie neurogener Blasenfunktionsstörungen im Kindesalter

Wie eingangs erwähnt, unterscheidet sich das Therapieprocedere bei Kindern mit einer neurogenen Blasenfunktionsstörung (BFS) aufgrund einer MMC und anderer Ursachen marginal, so daß die nachfolgend erläuterte Therapie allgemein für Kinder mit neurogener BFS gilt.

7.1.2.1.1. Anticholinerge Medikation und aseptischer intermittierender Einmalkatheterismus

In den späten 70er Jahren wurde der intermittierende, in der Regel vier bis fünfmal täglich durchzuführende Einmalkatheterismus („Clean Intermittent Catheterization, CIC) in Kombination mit einer anticholinergen Medikation sowohl für Erwachsene als auch für Kinder eingeführt (Baskin et al., 1990; Hilwa and Perlmutter, 1978; Lapidés et al., 1972; Lindehall et al., 1991; Mulcahy et al., 1977). Diese Kombinationstherapie sollte vorzugshalber im Kleinkindesalter oder sogar bereits in der Neugeborenenphase initiiert werden (Dik et al., 2006; Edelstein et al., 1995; Wu et al., 1997), insbesondere bei „high-risk“ Patienten mit nicht tolerablem Leakpoint Pressure - hier wird ein oberer Grenzwert von 40cmH₂O allgemein akzeptiert (McGuire et al., 1996; McGuire et al., 1981; Tanaka et al., 1999; Wang et al., 1989). Für mehr als zwei Jahrzehnte stellte diese Therapie den Goldstandard. Das meistverwendete Anticholinergikum war über lange Zeit Oxybutynin, dessen Wirksamkeit in zahlreichen Studien bewiesen werden konnte (Amark et al., 1998a; Amark et al., 1998b; Baskin et al., 1990; Goessl et al., 1998; Hehir and Fitzpatrick, 1985; Kasabian et al., 1992; Massad et al., 1992). Die Nebenwirkungen sind jedoch erheblich. Obwohl bei intravesikaler Applikation sicherer und bzgl. der Mundtrockenheit, der Obstipation oder tachykarder

Herzrhythmusstörungen etwas besser toleriert, führt Oxybutynin auch bei diesem Applikationsweg zu dem Risiko zentraler Nebenwirkungen, insbesondere zur kognitiven Beeinträchtigung, weshalb besonders bei Kindern Vorsicht angezeigt ist (Ferrara et al., 2001; Oka et al., 2001; Palmer et al., 1997; Todorova et al., 2001). Gerade bzgl. dieser kognitiven Probleme scheinen anticholinerge Medikamente der neueren Generation (z.B. Tolterodin, Trospium Chlorid oder Propiverin) dem Oxybutynin überlegen (Oka et al., 2001; Todorova et al., 2001). Eigene Erfahrungen mit dem Wirkstoff Propiverin sind separat unter 7.1.2.1.2. dargestellt. In einer retrospektiven Studie zu Oxybutynin versus Propiverin bei dieser Entität zeigte sich Propiverin gegenüber Oxybutynin sowohl in der Senkung des maximalen Detusordruckes als auch in der Nebenwirkungs- und in der Abbruchrate deutlich und signifikant überlegen (Madersbacher et al., 2006). Bei Applikation einer Oxybutynin-Retardtablette scheint es jedoch auch bei Kindern zu einer Senkung der Nebenwirkungsrate auf 52% zu kommen. (Youdim and Kogan, 2002). Ein relativ kürzlich auf den Markt gekommener Applikationsweg erfolgt transdermal (Aloussi et al., 2007); Ergebnisse bei Kindern mit neurogener BFS stehen aus. Gute Erfahrungen machten Saito et al. (Saito et al., 2007) bei Kindern mit der intravesikalen Applikation eines modifizierten Oxybutynins, des Hydroxypropylcellulose (HPC)- Oxybutynins: bei im Vergleich zum herkömmlichen Oxybutynin gleicher Wirkung zeigte sich hingegen eine ausgesprochen gute Verträglichkeit; eine definitive Beurteilung kann hierüber jedoch noch nicht erfolgen. Die Abbruchrate des Oxybutynins liegt kummulativ zwischen 28% und 65% (Ferrara et al., 2001; Palmer et al., 1997). Die hyperaktive Detrusorfunktion tritt jedoch nach Absetzen einer anticholinergen Medikation unmittelbar wieder auf (Madersbacher and Murtz, 2001). Trotz teilweise supramaximaler anticholinerges Dosierung (Bennett et al., 2004) kann eine ausreichende Dämpfung der Detrusorhyperaktivität und insbesondere des maximalen Detrusordruckes in tolerable Bereiche nicht immer erreicht werden. Für diese Patienten standen bisher als

nächstem therapeutischen Schritt weitreichende operative Prozeduren, in erster Linie die der Blasenaugmentation, an (Wang et al., 1988) - siehe hierzu 7.1.2.4.

Eine Übersicht über Studien anticholinerger Medikamente bei Kindern gibt Tab. 7.1.

	Anzahl Patienten [n]	Reflexvolumen	Max. Detrusordruck	Max. Blasenkapazität	Compliance	Bemerkungen
Oxybutynin (Goessl et al., 1998)	41		- 38%	+ 40%	+ 158%	Orale Applikation Mittlere Dosierung: 0.2–0.3 NW in 32%
Oxybutynin (Buyse et al., 1998a; Buyse et al., 1998b)	15		- 55%	+ 41%		Intravesikale Applikation Mittlere Dosierung: 0.4 Urodynamische Ergebnisse nach 4 Monaten NW in 33%
Oxybutynin ER (Franco et al., 2005)	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.
Tolterodin (Goessl et al., 2000)	22		- 46%	+ 44%	+ 55%	Orale Applikation Mittlere Dosierung: 0.1–0.13 NW in 4.5%
Tropium Chlorid (Lopez Pereira et al., 2003)	58	+ 71%	- 19%			Messung des max. Detrusordruckes erfolgte auf der Detrusorwelle Mittlere Dosierung: 10–25 mg total NW in 7% Nicht-neurogene Pat.
Propiverin (Grigoleit et al., 2006)	74		- 38%	+ 57	+ 124%	Multicenter Studie Orale Applikation Mittlere Dosierung: 5-75 mg total NW in 1.4% (1/74 Pat.)
Propiverin (Schulte-Baukloh et al., 2006a)	20	+ 68%	- 24%	+ 40%	+ 173	Inkontinenzscore ↓ 33% Mittlere Dosierung: 0.65 NW in 10%
Tolterodin (Christoph et al., 2007)	30		- 20%		+ 2%	Langzeit- Followup (5a) Orale Applikation NW in 17%

Tab. 7.1. Studien zu Anticholinergika bei Kindern mit urodynamischem Followup. NW = Nebenwirkung; ER = Extended release, Zahlenangaben bei Bemerkungen in mg/kgKG

7.1.2.1.2. Eigene Ergebnisse mit Propiverin bei Kindern mit neurogener Detrusorhyperaktivität (Schulte-Baukloh et al., 2006a)

Material & Methoden: 20 Kinder (Durchschnitt: 8,9, Jahre) mit Detrusorhyperaktivität aufgrund einer Läsion des oberen motorischen Neurons (17 von 20 hatten eine Meningomyelocele) wurden an 2 Studienzentren (St. Hedwig Kliniken Berlin und Kinderklinik Hamburg- Altona) rekrutiert. Im urodynamischen Followup wurden das Reflexvolumen, der maximale Detrusordruck, die maximale Blasenkapazität, die Blasencompliance sowie der Detrusor- Leakpoint pressure (dLPP) vor und 3 bzw. 6 Monate nach Propiverinbehandlung sowie ein Inkontinenzscore bestimmt.

Ergebnisse: Alle urodynamischen Wirksamkeitsparameter und der Inkontinenzscore ergaben Signifikanz im Prä-/ Post-Vergleich (s. Tab. 7.2.). Bezüglich der Verträglichkeit traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf, obwohl einige Patienten höhere (im Mittel 0,65, Range 0,23 bis 1,58 mg/ kg KG/ Tag) als die empfohlenen Dosierungen erhielten.

	Reflexvolumen [ml]	Max. Detrusordruck [cmH ₂ O]	Max. Blasenkapazität [ml]	Leakpoint Pressure [cmH ₂ O]	Compliance [ml/ cmH ₂ O]	Inkontinenz-Score (0-3)
Baseline ohne Propiverin	103,8 ± 21,33	52,5 ± 7,94	166,0 ± 28,75	46,1 ± 7,26	11,2 ± 2,81	2,4 ± 0,23
Follow-up mit Propiverin	174,5 ± 33,70	40,1 ± 6,24	231,9 ± 34,75	34,7 ± 9,35	30,6 ± 9,74	1,6 ± 0,33
p – Wert	p < 0,005	p < 0,05	p < 0,005	p < 0,005	p < 0,01	p < 0,05

Tab. 7.2. Veränderungen der urodynamischen Parameter vor und nach Anbehandlung mit Propiverin. Inkontinenz- Score: 0 = immer trocken bis 3 = immer naß.

7.1.2.2. Therapie einer funktionellen Obstruktion mittels Alphablockade

Die Idee, den Blasenaußwiderstand bei neurogen bedingter Blasenentleerungsstörung mittels Gabe eines Alphablockers zu senken, ist keine neue (Amark and Nergardh, 1991; de

Voogt and van der Sluis, 1976; Seiferth, 1976; Stockamp and Schreiter, 1975), wurde aber nach wenigen Berichten hierüber über Jahre nicht weiterverfolgt. Nach unseren Erfahrungen ist nicht bei allen Kindern die Durchführung des aseptischen intermittierenden Einmalkatheterismus zwingend notwendig, bei weiteren zeigen gelegentlich die Eltern – insbesondere im Neugeborenenalter – keine Einsicht in eine derart invasiv anmutende Therapiemaßnahme.

7.1.2.2.1. Eigene Ergebnisse der Alphablockade bei Kindern mit neurogener Detrusorhyperaktivität

In einigen dieser Fälle konnten wir durch die probatorische Verschreibung eines Alphablockers positive Wirkungen auf die Obstruktion erwirken (Schulte-Baukloh et al., 2002b):

Material & Methoden: Wir untersuchten hierbei kontrolliert prospektiv die Wirkung des α_1 -adrenergen Rezeptorenblockers Alfuzosin zur Senkung eines Detrusor- Leakpoint pressures (dLPP) von über 40 cmH₂O bei Kinder mit einer neurogenen Blasenfunktionsstörung, die aufgrund der Einbeziehung des oberen motorischen Neurons bestand. Videourodynamisch wurde der dLPP von 17 Kindern (mittleres Alter 6,3 Jahre) vor und 3 Wochen nach oraler Einnahme von 2.5-7.5 mg/ Tag Alfuzosin gemessen.

Ergebnisse: Der dLPP sank hierbei von 68 ± 37 cmH₂O auf 46 ± 31 cmH₂O ($p < 0.01$, exemplarisch siehe Abb.7.2.), das Reflexvolumen nahm von 78 ± 69 ml auf 112 ± 118 ml (+44%) zu, die Blasencompliance verbesserte sich erheblich von 9.3 ± 6.1 ml/cmH₂O auf 19.6 ± 14.6 ml/cmH₂O (+111%), und der maximale intravesikale Druck sank von 84 ± 40 cmH₂O auf 70 ± 47 cmH₂O (-17%). Das Medikament wurde mit nur leichten Nebenwirkungen sehr gut vertragen.

Diskussion: Die weitere Datenlage zur Alphablocker- Therapie neurogener Blasenfunktionsstörungen bei Kindern ist ansonsten recht dünn, lediglich Austin et al. (Austin et al., 1999) berichteten unter der Verwendung von Doxazosin über ebenso positive Effekte auf den dLPP bei 17 Kindern, von denen 2 eine neurogene Blase aufwiesen. In unserer Abteilung hat sich die Alphablockertherapie bei den Kindern/ Jugendlichen mit neurogener BFS etabliert, bei denen sich unter dieser Therapie akzeptable urodynamische Werte in der Füllungsphase (insbesondere ein dLPP < 40cmH₂O) mit anschließend geringem Restharn zeigten. Diese Therapie kann mit anticholinergen Medikamenten – unter der Maßgabe regelmäßiger Restharnkontrollen – problemlos kombiniert werden. Dennoch stellt diese Behandlungsform die Ausnahme dar.

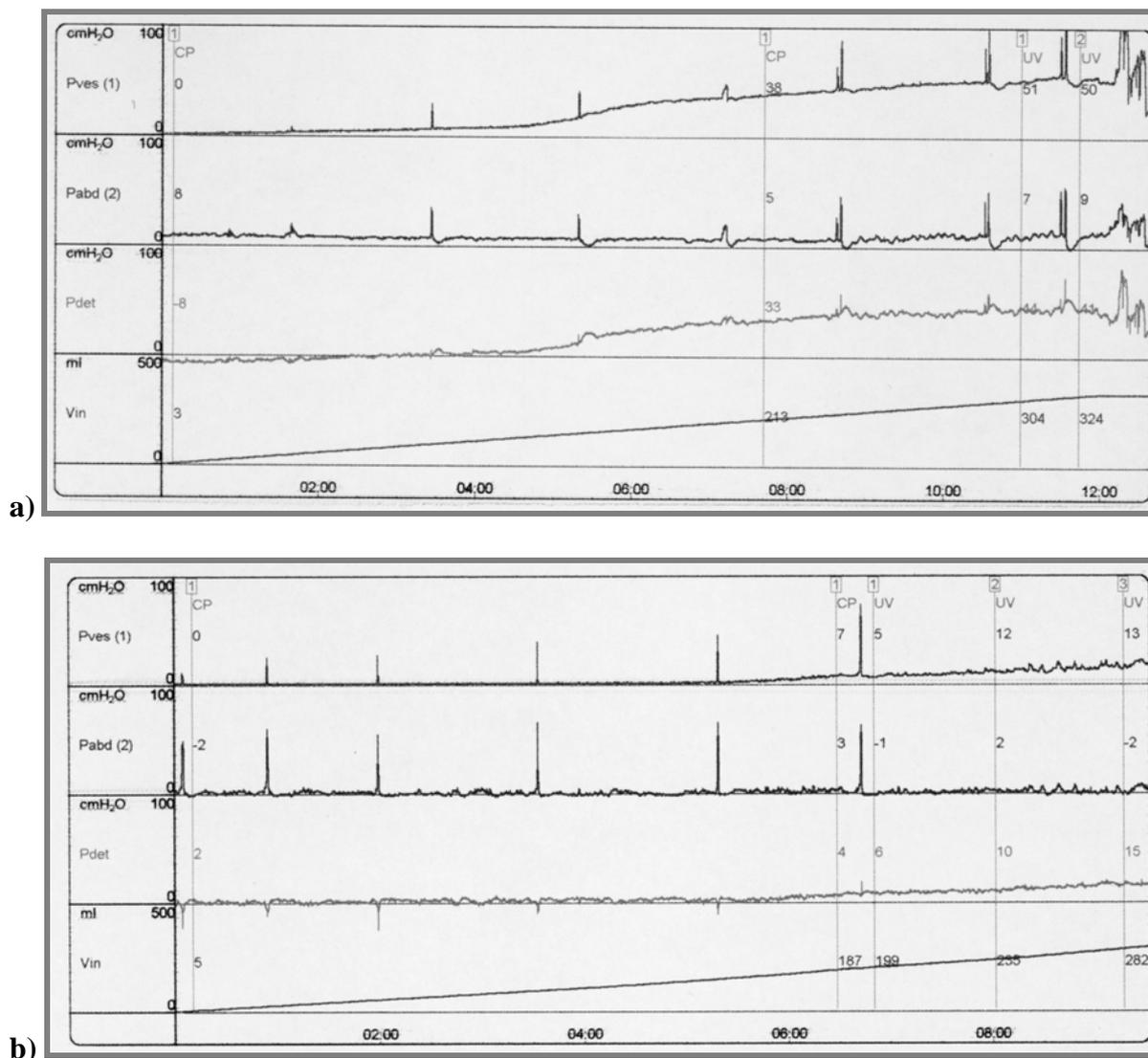


Abb. 7.2. Urodynamische Messung bei einem 15 Jahre alten Jungen mit einer neurogenen Blase aufgrund eines Querschnitts bei Th10/11, **a)** vor und **b)** nach Therapie mit Alfuzosin 7,5 mg/Tag. Die vorangegangene Therapie bestand in einer anticholinergen Medikation und dem intermittierendem Einmalkatheterismus. Die urodynamischen Werte vor/ nach Therapie mit Alfuzosin betragen: LPP= 44/10 cmH₂O, Compliance 5,5/ 26,1 ml/cmH₂O
Pves= vesikaler Druck; Pabd= Abdominaldruck; Pdet= Detusordruck; Vin= Füllungsvolumen; CP= Compliance; UV= Urinverlust.

7.1.2.3. Weitere konservative Therapieoptionen

Weitere Therapieoptionen bestehen in der intravesikalen Elektrostimulation (Cheng et al., 1996a; Cheng et al., 1996b; Decter et al., 1992; Kaplan and Richards, 1986; Kaplan and Richards, 1988; Kaplan et al., 1989) und der sakralen Neuromodulation (Guys et al., 2004), auf die hier jedoch wegen der dünnen Datenlage, publiziert fast ausnahmslos aus 2-3 Zentren, nicht weiter eingegangen werden soll.

7.1.2.4. Indikation und Verfahren zur operativen Therapie neurogener Blasenfunktionsstörungen bei Kindern

Bisher kamen bei den Patienten operative Therapiemaßnahmen unmittelbar zum Zuge, bei denen sich entweder der Detrusordruck mittels Anticholinergika/ Alphablocker nicht auf akzeptable Werte senken ließ, oder bei denen sich eine low-compliance Blase, verbunden mit einer kleinen Blasenkapazität und meist bestehender ausgeprägter Inkontinenz eingestellt hatte. Dieses gilt für durchschnittlich 8-12% der Kinder/ Jugendlichen (Hernandez et al., 1994; Skobejko-Wlodarska et al., 1998). In einer jüngst erschienenen multizentrischen 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 (Lendvay et al., 2006). Als operative Eingriffe stehen die Harnblasen- Autoaugmentation, die Darmaugmentation unter Verwendung von Ileum oder Sigma/ Colon, die kontinenten Harnableitungen wie dem MAINZ-I oder II Pouch sowie die inkontinenten Harnableitungen mittels Ileum- oder Colon-Conduit zur Verfügung (Bissada et al., 2007; Daher et al., 2007; Hayashi et al., 2006; Kumar and Abrams, 2005; MacNeily et al., 2003; Marte et al., 2002; Mingin and Baskin, 2003; Rawashdeh et al., 2004; Stein et al., 2005a; Stein et al., 2005b; Stein et al., 2005c). Eine umfassende retrospektive Analyse eigener Daten über verschiedene Operationsmaßnahmen bei diesen Patienten in den vergangenen 35 Jahren (1968-2002) publizierten Stein et al. (Stein et al., 2005a; Stein et al., 2005b; Stein et al., 2005c). Da der

nach dieser Analyse vorgestellte Therapiealgorithmus dem in unserer Abteilung propagierten – bis auf einige Unterschiede – sehr nahe kommt, soll er hier modifiziert zusammengefaßt sein:

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

7.2. Botulinumtoxin-A in der Behandlung neurogener Blasenfunktionsstörungen bei Kindern – eigene Daten

Die nachfolgend dargelegten Therapieserien demonstrieren unsere stufenweisen Erfahrungen mit Botulinumtoxin-A bei Kindern mit neurogener BFS. Da sich die Untersuchungstechniken von Studie zu Studie nur marginal unterschieden, wird lediglich in der ersten dargelegten Serie das Kapitel „Material und Methoden“ genau wiedergegeben, in den darauffolgenden Kapiteln werden lediglich Änderungen zu diesem exemplarischen M & M - mittels ➤ markiert - aufgeführt.

7.2.1. Wirksamkeit von Botulinumtoxin-A bei Kindern mit Detrusorhyperaktivität aufgrund einer Meningomyelocele: erste Ergebnisse (Schulte-Baukloh et al., 2002c)

7.2.1.1. Material und Methoden: In einer prospektiven Studie schlossen wir 17 Kinder mit einer Meningomyelocele ein (9 Jungen, 8 Mädchen; mittleres Alter 10,8 Jahre, Median 10,7 Jahre). Alle Kinder zeigten urodynamisch eine hyperaktive Detrusorfunktion durch Schädigung des oberen Motoneurons (Lähmungsniveau thorakolumbal (2x), lumbal (5x), lumbosakral (5x), sakral (5x)). Bei allen Kindern außer einem erfolgte die Harnblasenentleerung durch den intermittierenden Einmalkatheterismus. Die Inkontinenz wurde durch einen selbst entwickelten Score (0-3) vor und nach der Injektionstherapie dokumentiert: 0 = kontinent, 1 = nur einmal tägliches Einnässen (üblicherweise nachts), 2 = weniger als 50% Inkontinenzepisoden zwischen den Katheterisierungen und 3 = mehr als 50% Inkontinenzepisoden zwischen den Katheterisierungen. Einschlusskriterien für diese Studie waren ein Alter von 1-16 Jahren sowie entweder eine neurogene Detrusorhyperaktivität mit hohen Detrusordrücken ($> 40\text{cmH}_2\text{O}$), die sich als anticholinerg therapierefraktär erwies (15x), oder nicht akzeptable Nebenwirkungen, die keine ausreichend

hohe anticholinerge Medikation zuließen (2x). Ein positives Ethikvotum zur Durchführung dieser Studie wurde eingeholt. Bei allen Kindern außer einem wurde die anticholinerge Medikation mindestens 10 Tage vor der Basisurodynamik gestoppt, ein Kind erhielt Tolterodin (Detrusitol[®]) zweimal täglich in konstanter Dosis. Neben der Anamneseerhebung erfolgten an Voruntersuchungen: eine neuorologische Untersuchung, eine Sonographie der Nieren, ein Urinsediment/ Keimtest, ein Standard- Serumlabor sowie insbesondere eine umfassende urodynamische Untersuchung (Urodynamikgerät Typ „Libra“ der Firma Medical Measurement Systems (MMS), Holland; intravesikaler Meßkatheter Typ UROBAR-ELS 5 (5 Char. Mikrotipkatheter) der Firma Rehau, Deutschland; Messung des intraabdominellen Druckes mittels 10 Char. rektalem Ballonkatheters, Firma Porge`s, Frankreich; zudem Ableitung der muskulären Beckenbodenaktivität mittels perineal angebrachter Klebeelektroden, Firma Kendall, Deutschland). Die Füllungsrate betrug konstant 10ml/min bei 32°C. Die Basismessung erfolgte als Videourodynamik (Kontrastmittel Ultravist[®], Firma Schering, Deutschland), um anatomische oder funktionelle Veränderungen der Harnblase sowie ggf. einen vesikoureteralen Reflux zu visualisieren. An urodynamischen Meßwerten – entsprechend den ICS- Vorgaben (Abrams et al., 2002) - wurden dokumentiert: das Reflexvolumen (das Volumen bei Beginn der ersten ungehemmten Detrusorwelle > 15cmH₂O, nicht ICS- konform), der maximale Detrusordruck, die maximale Blasenkapazität sowie die Blasencompliance (gemessen vom entleerten Zustand bis zur 2/3 Blasenfüllung). Botulinumtoxin-A (BOTOX[®]) wurde zystoskopisch mit einem 9 Char. Kinderzystoskop (Fa. Richard Wolf, Deutschland, Abb. 7.3.) an 30-40 Stellen der Harnblasenseitenwände, der Hinterwand sowie am Blasendom, nicht jedoch im Trigonumbereich (Vermeidung eines potenziellen vesikoureteralen Refluxes (Schurch et al., 2000)) mit einer 6 Char. Injektionsnadel (ebenfalls Fa. Richard Wolf) injiziert. Die Dosierung erfolgte gewichtsadaptiert (12U/kgKG bis maximal 300U), das Toxin wurde jeweils in 15-20ml NaCl

aufgelöst. Die Narkose bestand meist aus einer Ketamine/ Midazolam Anästhesie. Nach der Prozedur wurde ein Silikon- Ballonkatheter für 12 Stunden eingelegt.

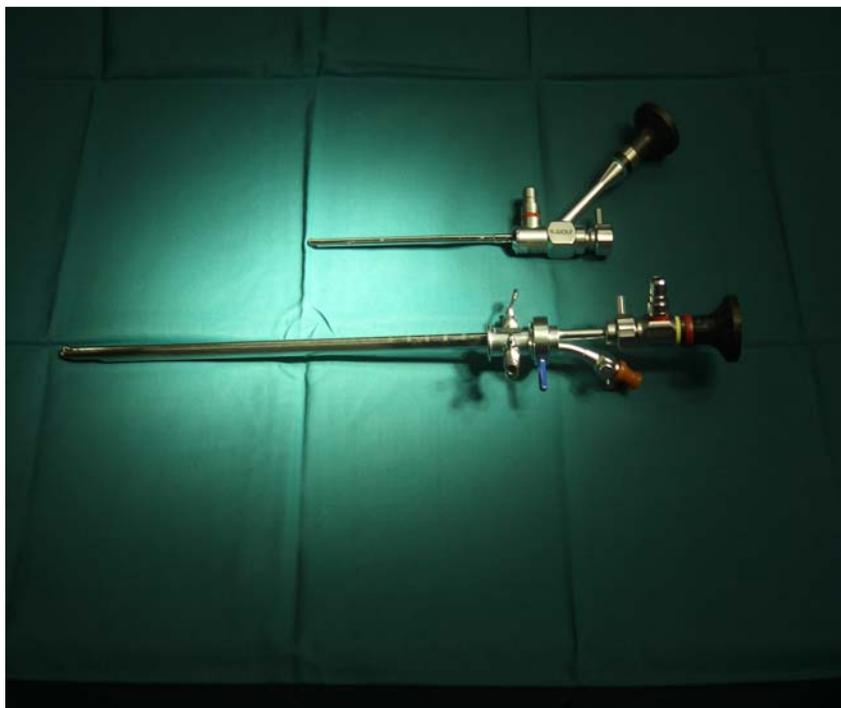


Abb. 7.3. Normales 21 Charr. Erwachsenenzystoskop und schwachkalibriges 9 Charr. Kinderzystoskop

Die Patienten bzw. deren Eltern wurden angewiesen, nach der Entlassung aus der stationären Behandlung auf eventuelle Nebenwirkungen sowie auf Veränderungen der Kontinenzsituation zu achten. Eine Kontrollurodynamik erfolgte nach mindestens 2, höchstens 4 Wochen nach der Injektion. Für die Statistik kam der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen zur Anwendung, ein $p < 0.01$ wurde als statistisch signifikant akzeptiert.

7.2.1.2. Ergebnisse: Alle 17 Kinder erschienen zur Kontrollurodynamik, und keines der Kinder oder ihrer Eltern berichtete über Nebenwirkungen. Unser Inkontinenzscore wurde - nicht signifikant - von $2,36 \pm 0,74$ auf $1,43 \pm 1,02$ (-39,4%) verbessert. Das Reflexvolumen erhöhte sich von durchschnittlich $95,00 \pm 34,54$ (47-147) ml auf $201,45 \pm 68,57$ (77-310) ml (+112,1%) ($p < 0.005$). Die maximale Blasenkapazität erhöhte sich von $137,53 \pm 59,96$ (59-

242) ml auf $215,25 \pm 96,36$ (60-380) ml ($p < 0,005$), entsprechend einem durchschnittlichen Zuwachs von 56,5%. Der maximale Detusordruck konnte um 32,6%, von $58,94 \pm 32,32$ cmH₂O (19-149) auf $39,75 \pm 26,12$ cmH₂O (7-100) ($p < 0,005$) gesenkt werden. Die Detrusorcompliance wurde um durchschnittlich 121,6%, von $20,39 \pm 26,5$ ml/cmH₂O (4,5-40) auf $45,18 \pm 45,4$ ml/cmH₂O (5,3-100) ($p < 0,01$) verbessert. Ein Beispiel einer vorher/ nacher Urodynamik gibt Abb. 7.4.

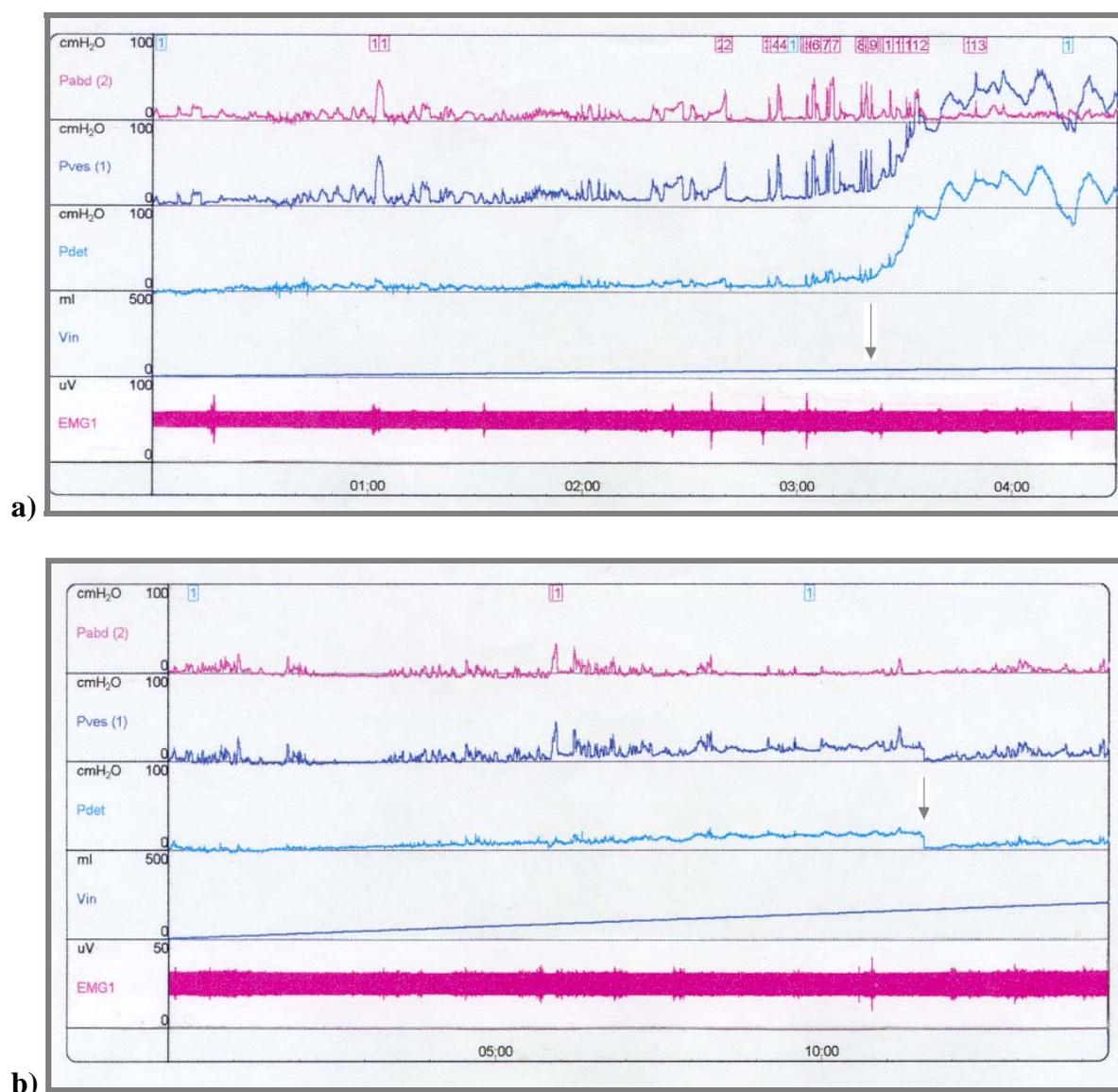


Abb. 7.4. Urodynamische Messung bei einem 7 Jahre alten Jungen (a) vor und (b) 4 Wochen nach Injektion von 300U BoNT/A (BOTOX®) in den hyperaktiven Detrusormuskel. Der graue Pfeil in (a) markiert das Füllungsvolumen, ab dem die erste ungehemmte Detrusorwelle auftritt (Reflexvolumen = 44ml). Das Füllungsvolumen 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.

Bei dem einen Kind, bei dem kein intermittierender Einmalkatheterismus durchgeführt wurde, erhöhte sich der Restharn nach der BoNT/A Injektionstherapie von initial 20ml auf 65ml.

7.2.2. Wirksamkeit von Botulinumtoxin-A in einer Interimsanalyse nach 3 Monaten (Schulte-Baukloh et al., 2002a)

Unterschiede zu der ersten Serie:

- In einer Interimsanalyse zur Dokumentation der Sicherheit und der Untersuchung einer anhaltenden Wirkung des Toxins konnten wir die Ergebnisse der ersten 6 Kinder mit einem 3-Monats Followup auswerten.

Bei allen Kindern bestand unverändert keine zusätzliche anticholinerge Medikation, so daß eine alleinige BoNT/A Wirkung bestand. Der Inkontinenzscore in dieser Kohorte war unverändert gebessert, von initial 2,4 auf 1,4. Die urodynamischen Parameter zeigten indes bereits ein dezentes Nachlassen der BoNT/A Wirkung, jedoch mit weiterhin unbedenklichen urodynamischen Werten (Tab.7.3.):

	Vor BoNT/A Injektion	3 Monate nach BoNT/A Injektion
Reflexvolumen [ml]	79,5 ± 39,5	109,6 ± 73,7
Detrusorwellen [n]	4,5	2,2
Maximaler Detrusordruck [cmH ₂ O]	65,7 ± 42,7	31,7 ± 20,7
Maximale Blasenkapazität [ml]	121,2 ± 49,3	184,8 ± 101,7
Blasencompliance [ml/ cmH ₂ O]	14,1 ± 14,7	41,4 ± 45,7

Tab. 7.4. Veränderungen der urodynamischen Parameter bei 6 Kindern (Durchschnittsalter 12,5 Jahre) mit Detrusorhyperaktivität 3 Monate nach einer BoNT/A Detrusorinjektion.

7.2.3. Langzeitergebnisse: Botulinumtoxin-A als ein neuer Therapieansatz in der Behandlung der Blasenspastik bei Kindern mit neurogener Blase ((Schulte-Baukloh et al., 2003a))

7.2.3.1. Material und Methoden: Wesentliche Unterschiede zu der ersten Studie waren:

- Es konnten bereits 6 Monatsdaten erhoben werden. Aufgrund weiterhin guter Ergebnisse und hoher Sicherheit dieser Behandlung konnte allgemeingültiger bereits von einem „neuen Therapieansatz“ für Kinder mit neurogener Blase gesprochen werden.
- Neben der Tatsache, daß einige der initial eingeschlossenen Patienten nicht zum weiteren Follow-up zur Verfügung standen, andere dafür hinzukamen, ist der wesentliche Unterschied für dieses Patientenkollektiv, daß wir mittlerweile eine zusätzliche - über die gesamte Studienperiode konstant einzunehmende - anticholinerge Medikation zuließen, da wir mittlerweile über eine ausreichende Erfahrung mit der alleinigen BoNT/A-Therapie verfügten. Bei 13 bereits in die erste Studie eingeschlossenen Kindern war das Anticholinergikum mind. 10 Tage vor Studieneinschluß abgesetzt worden, bei 7 neu hinzugekommenen Kindern verblieb eine konstante Dosierung des gewohnten Medikaments, und die BoNT/A Injektion wurde hier als zusätzliche Therapie betrachtet.
- Zudem wurde die Indikation auf Patienten mit unterschiedlichen Ursachen der neurogenen Blase ausgeweitet: in diese Studie gingen 20 Kinder (11 Jungen, 9 Mädchen; mittleres Alter 12,2 Jahre, Median 11,4 Jahre) mit neurogener Blasenfunktionsstörung ein; Ursache dieser Störung waren eine Meningomyelocele (16x), ein intraspinales Astrozytom (2x), eine traumatische Rückenmarksläsion sowie einmalig eine unbekannte Ursache. Alle Kinder bis auf eines entleerten die Harnblase mittels intermittierendem Einmalkatheterismus.

- Bzgl. der präinterventionellen Untersuchungen siehe 7.2.1.1.; einziger Unterschied hierbei war, daß zur subtileren Wirksamkeitseinschätzung bzgl. der Dämpfung einer Detrusorhyperaktivität in der videourodynamischen Untersuchung bereits ungehemmte Detrusorwellen von $>10\text{cmH}_2\text{O}$ (und nicht mehr $>15\text{cmH}_2\text{O}$) als signifikant angesehen wurden (ein „offizieller“ Minimalwert einer signifikanten ungehemmten Detrusorwelle wurde aus den urodynamischen ICS Kriterien 2002 herausgenommen (Abrams et al., 2002)).
- Zur Injektionsprozedur siehe 7.2.1.1. Bei älteren Kindern ohne Harnblasensensitivität wurde mittlerweile die Prozedur auch ohne Anästhesie in lediglich leichter Sedoanalgesie durchgeführt.

7.2.3.2. Ergebnisse: Die urodynamischen Ergebnisse sind in der Tab. 7.5. und ihre zur Basisurodynamik relativen Veränderungen in der Abb. 7.5. zusammengestellt. Der Inkontinenzscore wurde von durchschnittlich $2,4 \pm 0,18$ vor Injektion auf $1,1 \pm 0,26$ (Abnahme um 54%) nach 2-4 Wochen, und auf $1,7 \pm 0,32$ (Abnahme um 29%) nach 3 Monaten gesenkt (nicht signifikant). An Nebenwirkungen traten – prozedurbedingt – 4 Harnwegsinfektionen auf. Lediglich bei einem Jungen mit vorbekannter Epilepsie kam es zu einem Anfall einige Tage nach der Injektion; allerdings war dieses Problem vorbestehend, weshalb die BoNT/A Therapie zuvor bereits verschoben worden war; definitiv ausgeschlossen werden konnte jedoch ein Zusammenhang mit der durchgeführten BoNT/A Injektion nicht.

	Vor BoNT/A Injektion (n=20)	4 Wochen (Ø 28.4 T) nach BoNT/A Injektion (n=14)	3 Monate (Ø 82.4 T) nach BoNT/A Injektion (n=15)	6 Monate (Ø 186.6 T) nach BoNT/A Injektion (n=8)
Reflexvolumen [ml]	97.13 ± 17.18 (9-258)	178.56 [#] ± 29.91 (39-310)	162.82 [#] ± 28.17 (52-315)	119.33 ^{n.s.} ± 23.83 (48-175)
Detrusorwellen [n]	4.75 ± 0.62 (1-10)	1.55 [#] ± 0.51 (0-4)	1.36 [#] ± 0.45 (0-5)	2.40 ^{n.s.} ± 0.81 (0-4)
Maximaler Detrusordruck [cmH₂O]	59.60 ± 7.04 (19-149)	34.93 [#] ± 5.48 (7-86)	46.67 ^{n.s.} ± 8.73 (10-126)	61.75 ^{n.s.} ± 8.02 (25-98)
Maximale Blasenkapazität [ml]	163.05 ± 20.88 (58-394)	219.85 [#] ± 30.08 (60-402)	200.60 [#] ± 24.26 (85-350)	222.38 [#] ± 37.33 (80-366)
Blasencompliance [ml/ cmH₂O]	15.76 ± 5.22 (1-42)	50.90 [#] ± 14.23 (1.3-100)	24.87 ^{n.s.} ± 8.67 (1.42-101)	14.08 ^{n.s.} ± 5.16 (1.33-40)

Tab. 7.5. Reflexvolumen, Anzahl ungehemmter Detrusorwellen (>10 cmH₂O), maximaler Detrusordruck, maximale Blasenkapazität und Blasencompliance vor und 4 Wochen sowie 3 und 6 Monate nach BoNT/A Detrusorinjektion. Angabe der durchschnittlichen Absolutwerte ± SEM (= standard error of the means), die der Range- Werte in runden Klammern; # = signifikant (p<0.01), n.s. = nicht signifikant.

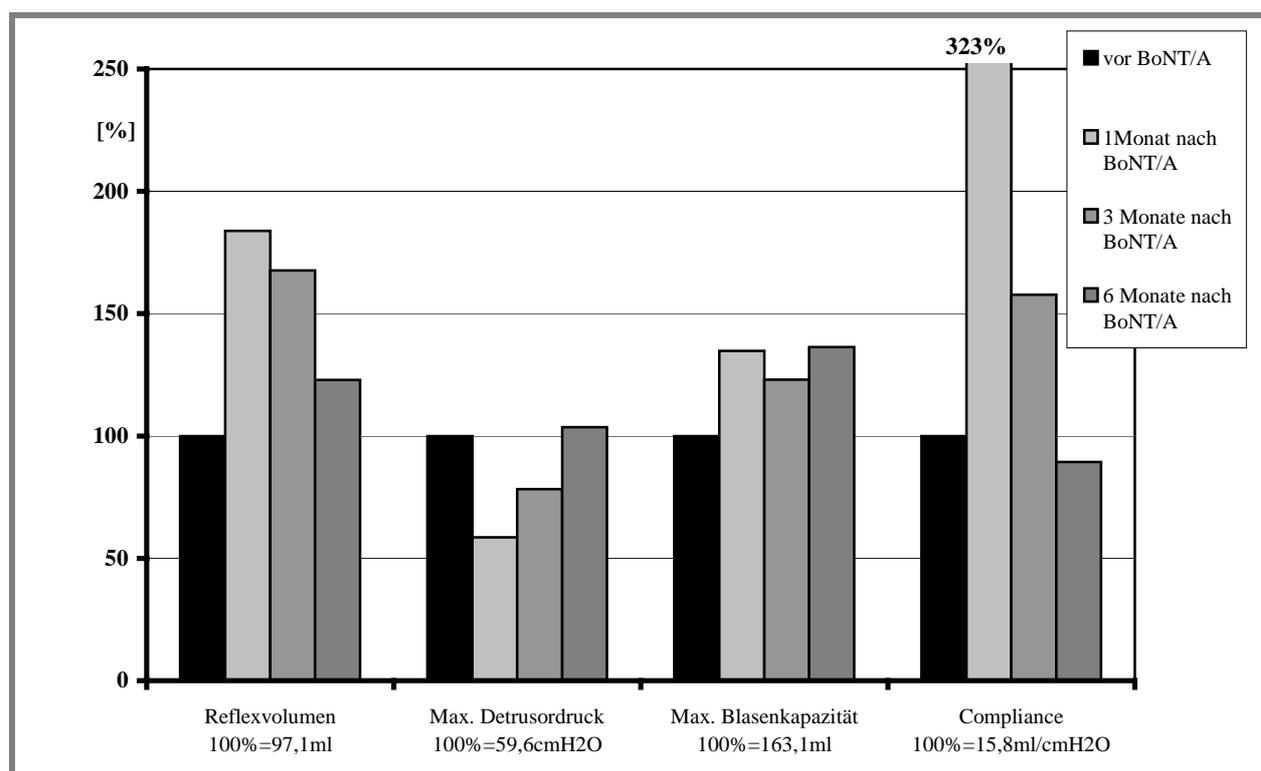
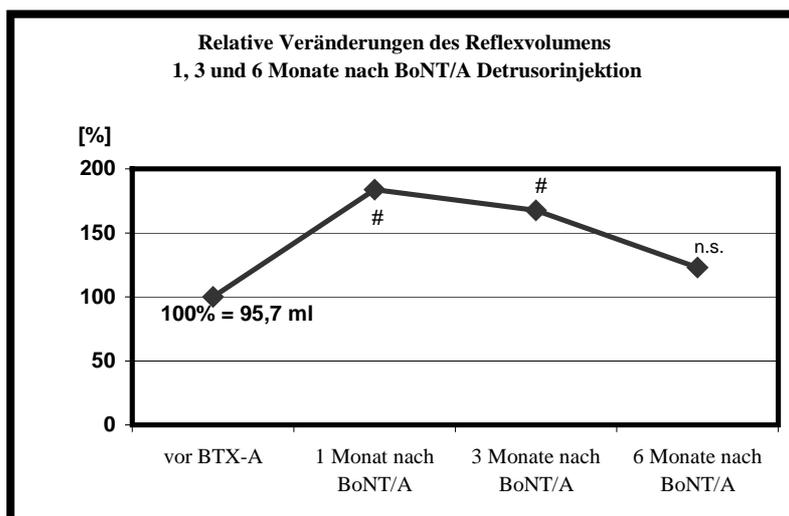


Abb. 7.5. Reflexvolumen, max. Detrusordruck, max. Blasenkapazität und Compliance vor (=100%, schwarze Säulen) und relative Veränderungen dieser Parameter nach BoNT/A Injektion (graue Säulen).

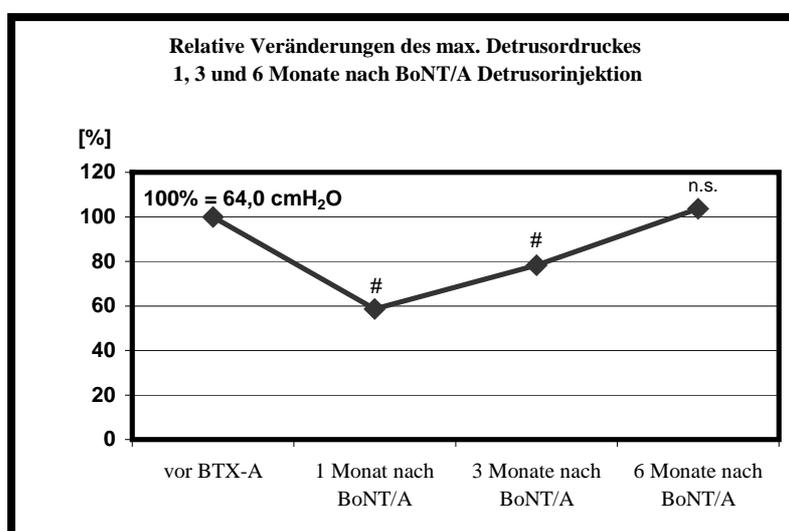
7.2.4. Funktionelle und histomorphologische Langzeitergebnisse nach Botulinumtoxin-A in der Behandlung neurogener Blasenfunktionsstörungen bei Kindern (Schulte-Baukloh et al., 2004b)

Weitere Follow-up Untersuchungen bei mittlerweile 24 Kindern erbrachten insgesamt eine Bestätigung unserer guten Erfahrungen mit der BoNT/A Detrusorinjektion bei der neurogenen Blase im Kindes- und Jugendalter.

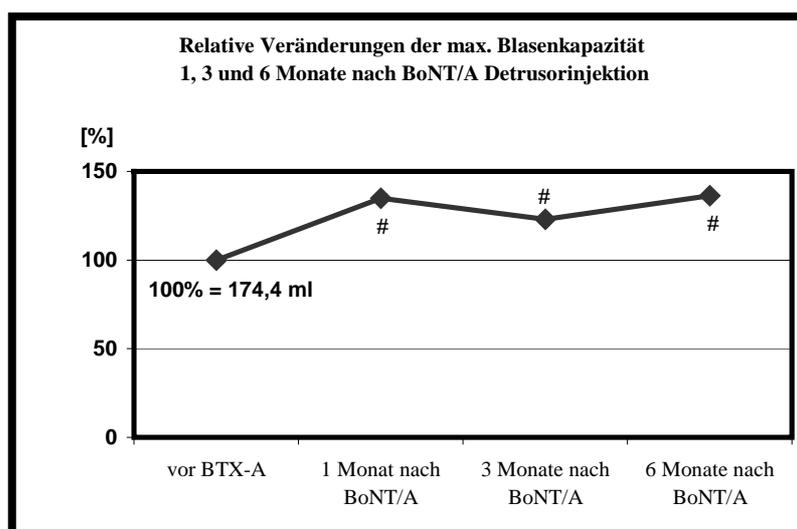
- Auffallend, doch folgerichtig bei dieser Auswertung war, daß, je mehr Kinder parallel auf anticholinerge Medikamente eingestellt waren, desto „flacher“ – also weniger imposant – waren die urodynamischen Veränderungen, die zusätzlich durch die BoNT/A Detrusorinjektion hervorgerufen wurden: die Zunahme des Reflexvolumens ausschließlich BoNT/A behandelter Kinder betrug 1 Monat nach Injektion +112,5% (s.o.), diejenige bei zusätzlich anticholinenger Basisbehandlung nur 83,8%; ähnlich die Unterschiede bei der Blasenkapazität: 56,5% versus 34,8% (Abb. 7.6.).
- Das Follow-up ergab jedoch auch Therapieversager: bei fünf Kindern konnte die BoNT/A 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 Ileumsubstitut unterzogen. Wider Erwarten ließen sich in den Blasenresektaten histologisch keine zweifelsfrei BoNT/A- bedingten Veränderungen finden: elektronenmikroskopisch 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. 7.7.). Es



a)



b)



c)

Abb. 7.6. a–c: Relative Veränderungen der urodynamischen Parameter Reflexvolumen (a), max. Detrusordruck (b) und maximale Blasenkapazität (c) 1, 3 und 6 Monate nach Botulinumtoxin-A-Injektion in den M. detrusor. Auffallend flachere Kurven aufgrund bei etwa 50% der Kinder bestehender anticholinergischer Basisbehandlung. Angabe des absoluten Ausgangswertes wurde 100 % gesetzt.
= $p < 0,01$ (signifikant), n.s. = nicht signifikant.

ließ sich vereinzelt ein kompensatorisches Sprossungsphänomen (sog. „sprouting“) der Nervenendigungen nachweisen. Diese genannten Veränderungen wiesen jedoch keinen signifikanten Gradienten auf, d. h. eine BoNT/A- Wirkung auf das histomorphologische Muster konnte durch unsere Untersuchungen lediglich vermutet, jedoch nicht bewiesen werden (Abb. 7.8.).

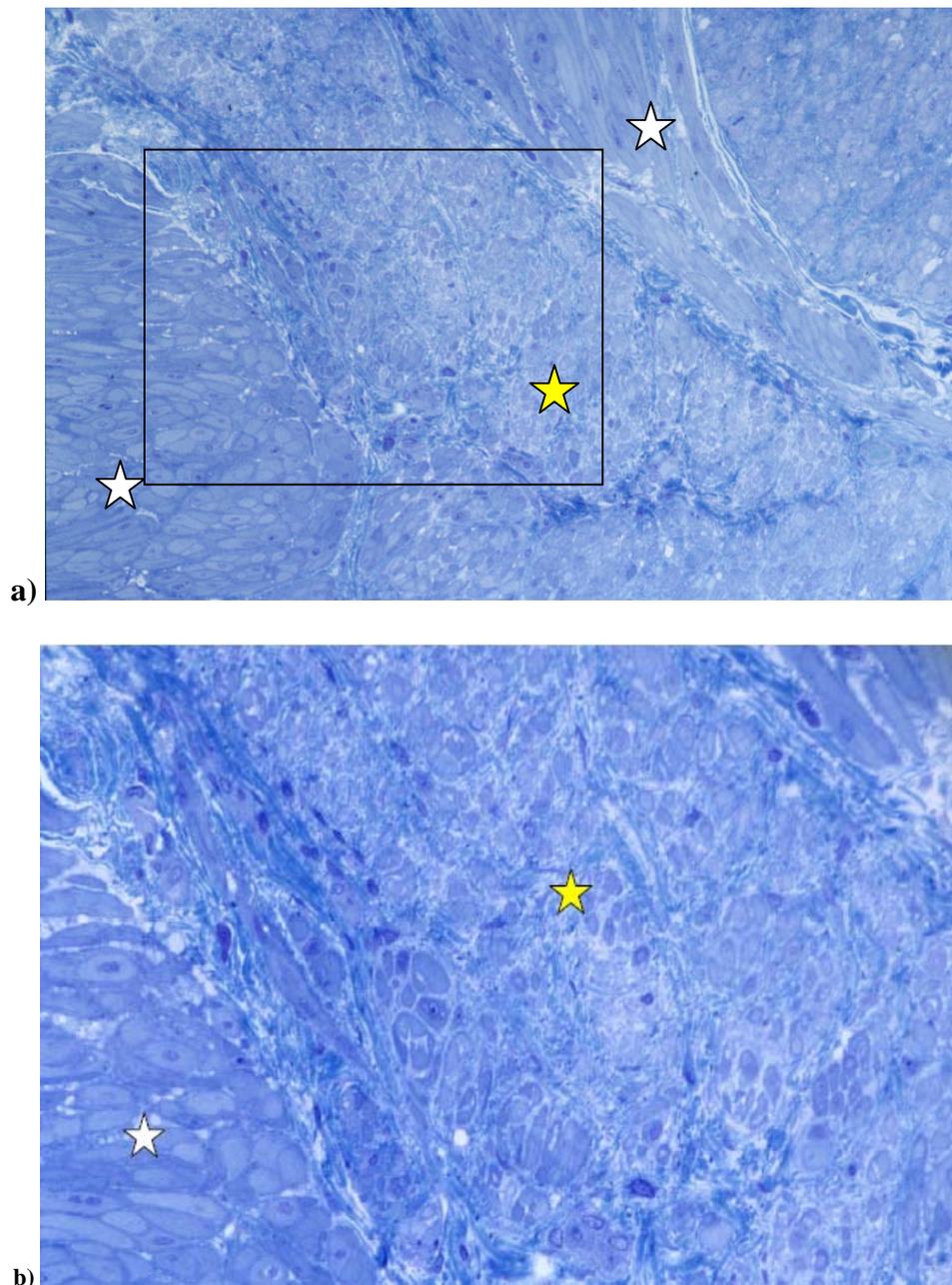


Abb. 7.7. a) Teile des bei der Harnblasenaugmentation angefallenen Resektats (Blasendom) wurden unmittelbar in 4% Formalinlösung fixiert, späterhin dehydriert und in Paraffin eingebettet, nachfolgend in konventioneller Lichtmikroskopie begutachtet (Schichtdicke 3µm). Die Färbung erfolgte mit Toluidine Blau. Der Weiße Stern markiert unterschiedlich orientierte normale Muskelzellfaszikel, der gelbe Stern markiert Faszikel mit atropen 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).

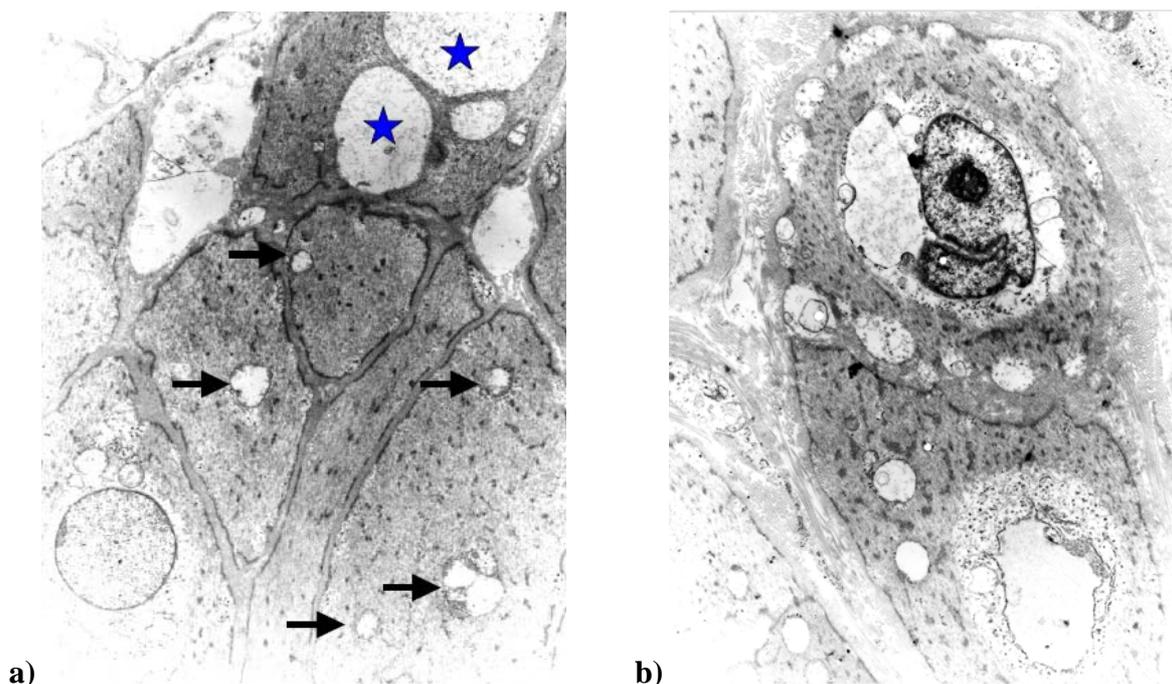


Abb. 7.8. a) Ultrastrukturelle Veränderungen durch Muskeldegeneration (Elektronenmikroskopie): weitere Teile des Resektats wurden in vorgekühlter 2,5% Glutaraldehydlösung fixiert, post Fixation in 1% Osmium- Tetroxide dehydriert, in Epon eingebettet und in 60nm Schichten geschnitten. Diagonal sezierte Detrusorfaszikel wurden mittels Uranyl- Nitrat/ Bleizitrat sequenzgefärbt. Die Muskelfaszikel haben eine kompakte Struktur, Muskelzellen innerhalb der Faszikel zeigen Zeichen der Muskeldegeneration: dilatierte, globoide Mitochondrien mit unregelmäßigen Cristae (Pfeile), vakuolisiertem Sarkoplasma (blauer Stern) und disarrangierten Myofilamenten (6000fach); b) Detrusor Muskelzellen mit Eichenblatt Aussehen. Die Muskelzellen zeigen rarefiziertes Sarkoplasma (12.500fach). Die Untersuchungen wurden dankenswerterweise maßgeblich in der Universitätsklinik RWTH Aachen (Abteilung Neuropathologie, Prof. Dr. M. Schröder) und der Universitätsklinik Heidelberg (Abteilung Urologie, PD Dr. A. Haferkamp) durchgeführt.

7.2.5. Ergebnisse wiederholter Botulinumtoxin-A Injektionen bei Kindern mit neurogener Detrusorhyperaktivität ((Schulte-Baukloh et al., 2005a))

In den vorangegangenen Studien konnten wir vielversprechende Ergebnisse ausschließlich einer ersten BoNT/A Injektion bei Kindern mit neurogener Blase berichten; umso mehr interessiert das längere Follow-up derjenigen Patienten, die bereits wiederholte Injektionssitzungen erhalten haben.

7.2.5.1. Material und Methoden: Hierzu wurden retrospektiv die Akten und urodynamischen Untersuchungen von 10 Kindern (6 Jungen, 4 Mädchen) mit neurogener Detrusorhyperaktivität ausgewertet, die alle mindestens bereits drei BoNT/A

Injektionssitzungen erhalten hatten; vier Patienten hatten bereits mindestens fünf Injektionen erhalten. Das mittlere Alter bei Erstinjektion betrug 11,2 (Range 2,9-15,3), der Median 12,8 Jahre. 8 Kinder hatten eine Meningomyelocele, ein Junge ein behandeltes intraspinales Astrozytom und ein weiterer einen traumatischen Querschnitt. Alle Kinder führten den intermittierenden Einmalkatheterismus durch. Da die Patienten bereits länger an unser Zentrum angebunden waren, erfolgten bei stabiler Situation die urodynamischen Kontrollen allgemein nur noch halbjährlich. Es wurden nur diejenigen Kinder in diese retrospektive Studie eingeschlossen, deren anticholinerges Medikamentenregime - jeweils prä/ post injectionem - über mindestens 6 Monate, also bis zur Kontrollmessung, konstant war; so ließ sich der alleinige BoNT/A Effekt sicher dokumentieren. Danach durfte eine ggf. erforderliche Medikamentenumstellung erfolgt sein. Bei allen 10 Patienten verglichen wir das urodynamische Outcome nach der dritten mit dem nach der ersten Injektion (Gruppe „3mal injiziert“), bei 4 Patienten zusätzlich die Ergebnisse nach der fünften mit der nach der ersten Injektion (Gruppe „5mal injiziert“). Aufgrund der geringen Fallzahl erübrigte sich eine valide Statistik.

7.2.5.2. Ergebnisse: Bis auf den bereit zuvor erwähnten Knaben mit einem epileptischen Anfall einige Tage nach einer Injektionssitzung (s.7.2.3.2.) konnten bei keinem dieser vielfach BoNT/A injizierten Kinder irgendwelche ernstzunehmenden Nebenwirkungen der Therapie beobachtet werden. Die BoNT/A Injektionen wurden durchschnittlich alle 7,8 (Range 4-18) Monate appliziert. Die urodynamischen Parameter in der „3mal injiziert“-Gruppe veränderten sich beim 6-Monats Follow-up wie folgt (Tab. 7.6):

	Reflexvolumen [ml]		Maximaler Detrusordruck [cmH ₂ O]		Maximale Blasenkapazität [ml]		Blasencompliance [ml/ cmH ₂ O]	
	1.te BoNT/A	3.te BoNT/A	1.te BoNT/A	3.te BoNT/A	1.te BoNT/A	3.te BoNT/A	1.te BoNT/A	3.te BoNT/A
Vor BoNT/A Injektion	68.1 ± 13.9	100.2 ± 22.0	65.7 ± 12.3	73.6 ± 11.6	111.9 ± 15.3	214.6 ± 39.3	11.2 ± 4.63	9.1 ± 2.1
6 Monate nach BoNT/A Injektion	146.7 ± 18.9	163.3 ± 76.6	60.7 ± 10.8	41.8 ± 13.4	231.3 ± 40.5	220.8 ± 64.1	15.4 ± 5.9	16.3 ± 4.8

Tab. 7.6. Reflexvolumen, maximaler Detrusordruck, maximale Blasenkapazität und Blasencompliance vor und 6 Monate nach der 1.ten bzw. 3.ten BoNT/A Detrusorinjektion. Angabe der durchschnittlichen Absolutwerte ± SEM (= standard error of the means).

Die urodynamischen Parameter in der „5mal injiziert“- Gruppe veränderten sich beim 6-Monats Follow-up wie folgt (Tab. 7.7.):

	Reflexvolumen [ml]		Maximaler Detrusordruck [cmH ₂ O]		Maximale Blasenkapazität [ml]		Blasencompliance [ml/ cmH ₂ O]	
	1.te BoNT/A	5.te BoNT/A	1.te BoNT/A	5.te BoNT/A	1.te BoNT/A	5.te BoNT/A	1.te BoNT/A	5.te BoNT/A
Vor BoNT/A Injektion	98.8 ± 21.3	172.3 ± 51.1	52.0 ± 5.4	58.8 ± 12.6	160.3 ± 17.8	235.3 ± 46.4	21.7 ± 10.5	10.3 ± 3.5
6 Monate nach BoNT/A Injektion	178.3 ± 4.4	323.7 ± 54.8	48.3 ± 16.0	36.0 ± 7.0	301.0 ± 49.8	403.7 ± 63.6	21.7 ± 6.5	21.5 ± 9.0

Tab. 7.7. Reflexvolumen, maximaler Detrusordruck, maximale Blasenkapazität und Blasencompliance vor und 6 Monate nach der 1.ten bzw. 5.ten BoNT/A Detrusorinjektion. Angabe der durchschnittlichen Absolutwerte ± SEM (= standard error of the means).

Die jeweils relativen Veränderungen sind in Abb.7.9. und 7.10. veranschaulicht:

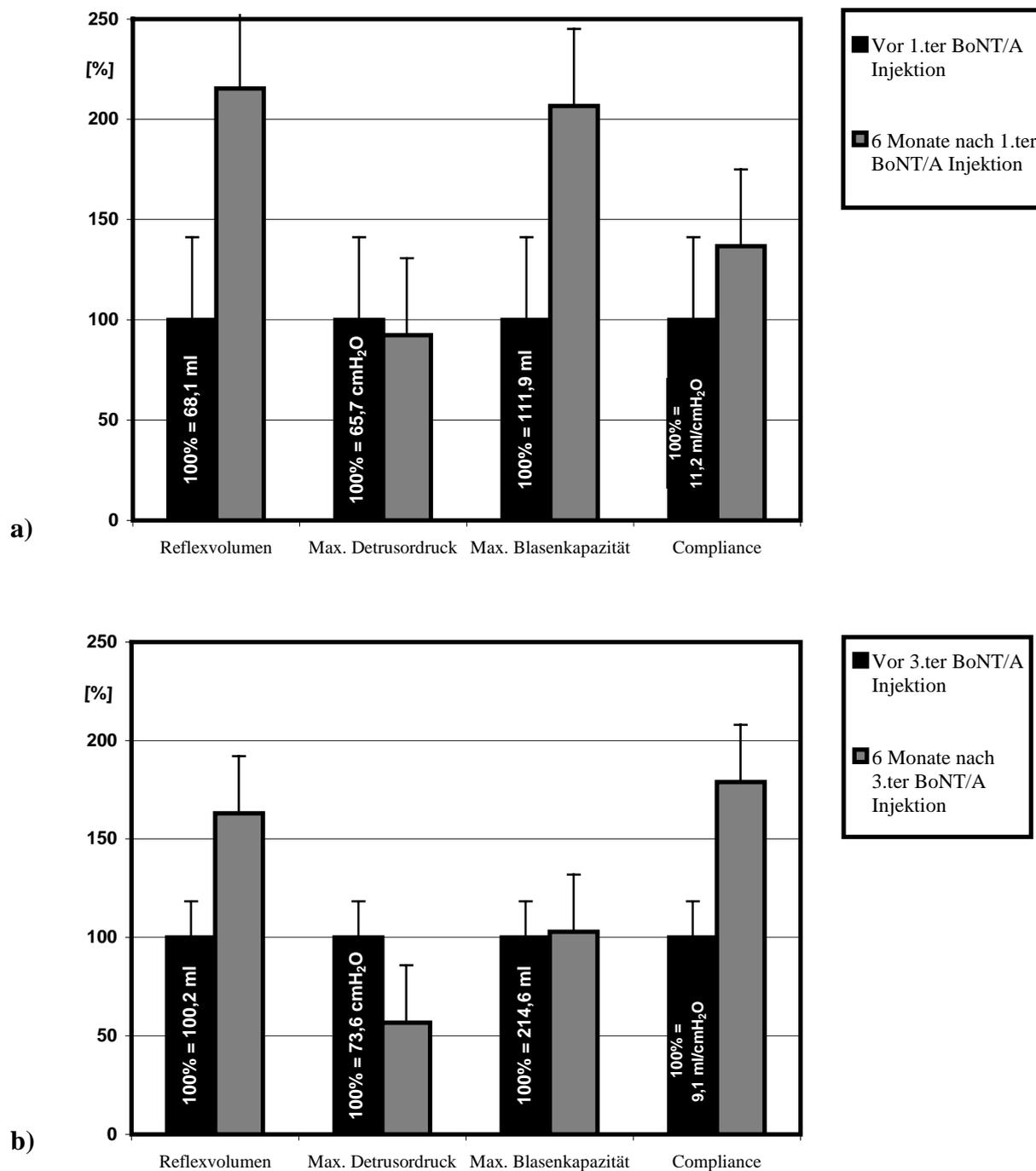


Abb. 7.9. Relative Veränderung der urodynamischen Parameter vor und 6 Monate nach der 1.ten (a) und entsprechend vor und 6 Monate nach der 3.ten (b) BoNT/A Detrusorinjektion (n=10). Angabe des jeweils absoluten Ausgangswertes wurde 100 % gesetzt.

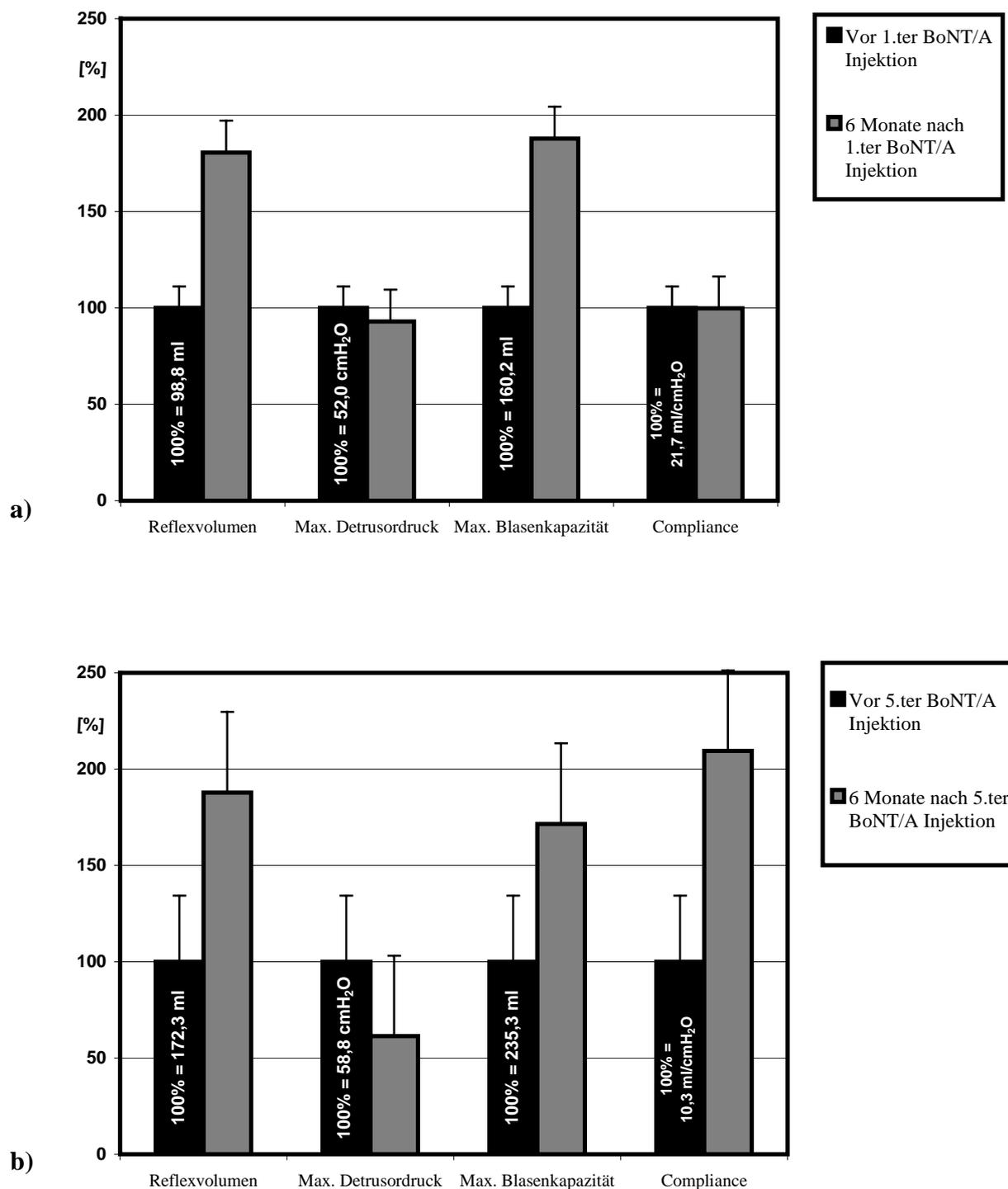
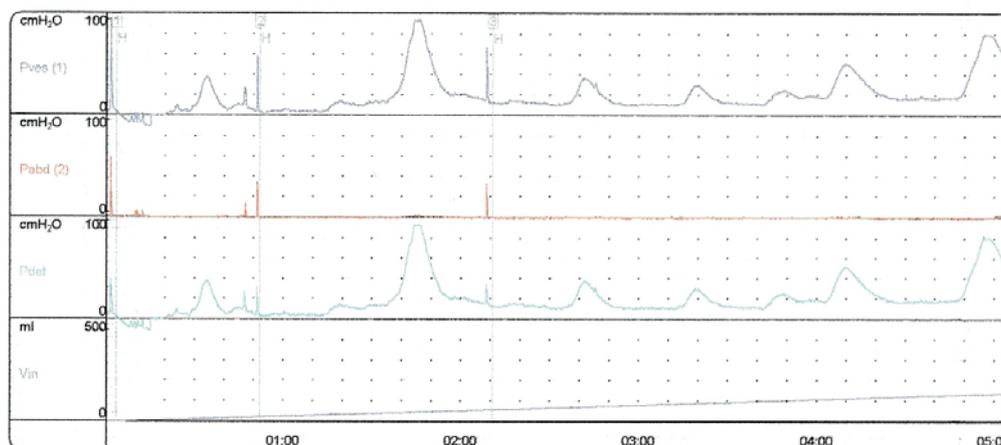
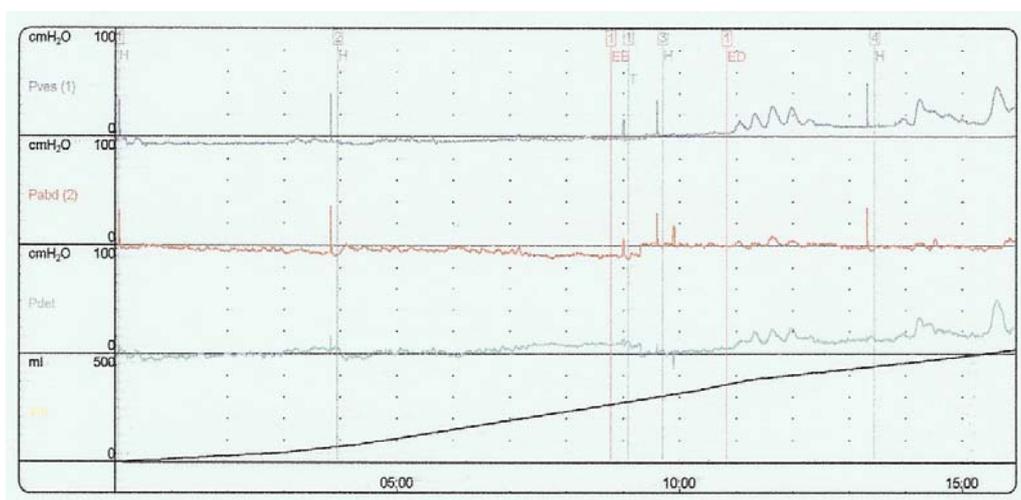


Abb. 7.10. Relative Veränderung der urodynamischen Parameter vor und 6 Monate nach der 1.ten (a) und entsprechend vor und 6 Monate nach der 5.ten (b) BoNT/A Detrusorinjektion (n=4). Angabe des jeweils absoluten Ausgangswertes wurde 100 % gesetzt.

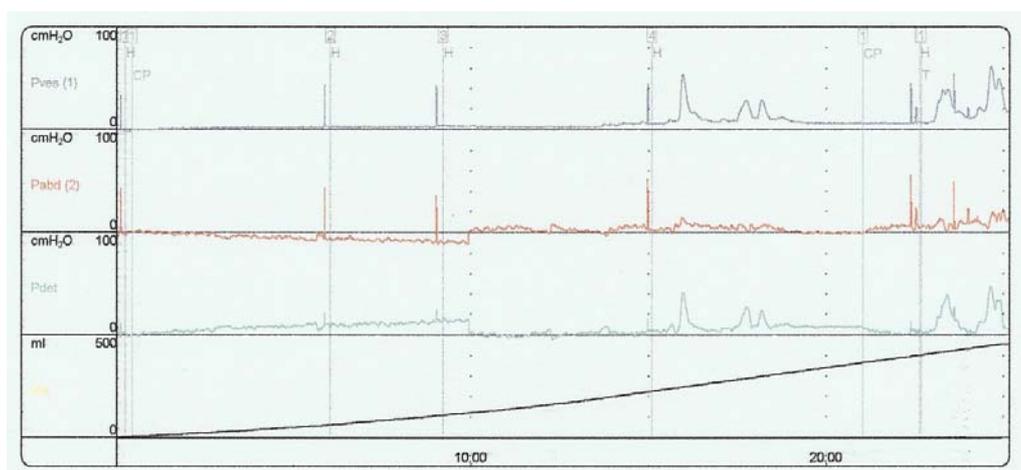
Die Originalregistrierung des Therapieablaufes eines 17 jährigen Patienten zeigt Abb. 7.11.:



a) Vor 5. ter BoNT/A-Inj.: Reflexvolumen 40 ml, max. Detrusordruck 94 cmH₂O, max. Blasenkapazität 140 ml



b) 9 Monate nach 5. ter BoNT/A-Inj.: Reflexvolumen 380 ml, max. Detrusordruck 49 cmH₂O, max. Blasenkapazität 520 ml



c) 18 Monate nach 5. ter BoNT/A-Inj.: Reflexvolumen 220 ml, max. Detrusordruck 62 cmH₂O, max. Blasenkapazität 456 ml

Abb. 7.11. Urodynamische Originalkurven eines 17 Jahre alten Jungen mit Meningomyelocele vor (a) und 9 Monate (b) sowie 18 Monate (c) nach der 5.ten BoNT/A Detrusorinjektion. Der Junge war bereits vor seiner Erstinjektion in unserer Abteilung als 13- jähriger konstant auf Detrusitol 2 x 2 mg als Basismedikation eingestellt.

7.3. Diskussion der Ergebnisse

7.3.1. Die erste Patientenserie

In einer ersten Serie von Kindern (s. 7.2.1.) mit neurogener Blasenfunktionsstörung aufgrund einer Spina bifida/ Meningomyelocele konzentrierten wir uns auf eine Auswahl schwieriger Problempatienten, die - nicht ausreichend gut auf die klassische Therapie (s. 7.1.3.) ansprechend – konservativ austherapiert waren. Diese Patienten waren erheblich durch den hohen Blasendruck mit der Folge der Ausbildung einer Low- compliance Blase und eines vesikoureterorenen Refluxes gefährdet, was seinerseits wieder im schlechtesten Falle zu einer Niereninsuffizienz hätte führen können (Wang et al., 1988). Bei fast allen Patienten war zuvor eine anticholinerge Medikation abgesetzt worden, da wir anfänglich noch mangels Erfahrung mit dieser neuen Therapieoption auf eine gleichzeitige anticholinerge Medikation verzichteten. Die Ergebnisse waren überwältigend (s. 7.2.1.2.): unser Inkontinenzscore wurde um 39,4% gesenkt, das Reflexvolumen um 112,1% erhöht, die maximale Blasenkapazität nahm um 56,5% zu, der maximale Detusordruck um 32,6% ab. Die Detrusorcompliance wurde um durchschnittlich 121,6%, verbessert. Die Ergebnisse wurden erstmalig auf der 27.ten Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie (29.-31.03.2001) vorgetragen. Für die meisten unserer Patienten erwies sich diese Therapie als adäquate Alternative zur Vermeidung oder zumindest zum Aufschieben eines operativen Vorgehens.

7.3.2. Dreimonatsergebnisse gleichbleibend gut

Die gleichbleibend guten Dreimonatsergebnisse (s. 7.2.2.) (nur so lange wirkt BoNT/A etwa am quergestreiften Muskel!) ermutigten zu weiterer Patientenrekrutierung.

Bei mittlerweile soliderem Erfahrungsschatz verzichteten wir zukünftig auf das vorherige Absetzen einer anticholinergen Medikation und applizierten das BoNT/A additiv, um nach unserer Vorstellung sowohl postsynaptisch (Anticholinergika) als auch präsynaptisch

(BoNT/A) muskulär- spasmolytische Ansatzpunkte auszunutzen; bei entsprechenden Befunden wenden wir mittlerweile fast ausschließlich eine Kombinationstherapie aus Anticholinergikum und BoNT/A Injektionen an. Zudem erweiterte sich das Indikationsspektrum auf Kinder mit einer neurogenen Blasenfunktionsstörung anderer Genese (z.B. Z.n. intraspinalen Tumoren, posttraumatisch, perinatale Hypoxie etc.). Die Ergebnisse einer solchen größeren und bereits inhomogeneren Serie (die jedoch weiterhin stark von MMC- Patienten dominiert wurde) ergab dennoch funktionell weiterhin sehr gute 1- und 3-Monatsdaten.

7.3.3. Nebenwirkungen gering

Unsere Daten sprachen nun auch dafür, daß die gewählte Dosierung (12U/kgKG) eine sichere ist: Nebenwirkungen, wie aus anderen Fachbereichen beschrieben (trockener Mund, Dysphagie oder eine allgemeine Muskelschwäche bis hin zur Schwächung der Atemmuskulatur) traten in keinem Falle auf. Nebenwirkungen nach Detrusorinjektionen sind mittlerweile allgemein als mit einer geringen Inzidenz behaftet beschrieben (Wyndaele and Van Dromme, 2002). Zudem liegt die von uns verwendete Dosierung deutlich unter der von aggressiver therapierenden Neuropädiatern und -orthopäden (Heinen et al., 2006; Molenaers et al., 2001).

7.3.4. Wirkungsdauer 6 (-9) Monate

Die Ergebnisse der Serie nach 6 Monaten (s. 7.2.3.) zeigten indes bereits ein leichtes Nachlassen der Toxinwirkung, was in Diskrepanz zu den ersten Ergebnissen von Schurch (Schurch et al., 2000) bei erwachsenen Querschnittpatienten steht, die eine mindestens 9-monatige Wirkung bei ihren Patienten dokumentierte. Dafür könnte es zwei Gründe geben: die Einschlusskriterien in unserer Gruppe mag zu einer besonders schwer behandelbaren Selektion geführt haben, Kinder, die bei komplettem Ausreizen der konservativen

Möglichkeiten ansonsten quasi unmittelbar einem operativen Vorgehen unterzogen worden wären. Die andere Begründung könnte darin liegen, daß das cholinerge Nervensystem der Harnblase, an dem das BoNT/A ansetzt, bei Kindern mit MMC nicht so weit entwickelt ist. Shapiro et al. (Shapiro et al., 1998) beschrieb eine reduzierte periphere Nervendichte im glatten Blasenmuskel bei Kindern mit MMC, dieses im Gegensatz zu Erwachsenen z.B. nach traumatischer Querschnittlähmung, bei denen sich das Nervensystem bereits über Jahrzehnte hatte entwickeln können.

7.3.5. BoNT/A und low- compliance bladder

Im Hinblick auf die Anwendung bei Kindern scheint es *tendenziell* Unterschiede zu geben, was die Wirksamkeit des BoNT/A angeht: Kinder mit einer ausgeprägt aktiven, „hyperreflexiven“ Komponente der Detrusormuskulatur sprachen besser auf die Injektionstherapie an als Kinder, bei denen die passiven, steifen und rigiden Komponenten der Harnblase (low- compliance bladder) überwiegen. Mit anderen Worten: eine komplett steife Harnblase ohne verbliebene aktive Komponente spricht unserer Erfahrung nach nicht ausreichend auf das Toxin an (s. auch 7.3.7.).

7.3.6. Histologische Untersuchungen

Bei fünf Kindern der Serie unter 7.2.4. konnte dementsprechend auch die zusätzliche BoNT/A Injektion keine tolerablen Blasendrucke erzeugen. Diese Kinder wurden mittels intestinalem Segment blasenaugmentiert. Hierbei fiel bei der Blasendomentfernung ein beträchtliches Resektat zur histologischen/ elektronenmikroskopischen Aufarbeitung an. 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. Typische, wenn auch nicht spezifische Veränderungen der Muskulatur nach BoNT/A Injektionen waren bis dahin lediglich am

quergestreiften Muskel beschrieben: Borodic et al. (Borodic and Ferrante, 1992) beschrieb eine auffällige und charakteristische Variabilität der Muskelfaserdurchmesser, was durch kompensatorisch vergrößerte Fasergruppen neben – toxinbedingt - atrophen zustande kommt. Holds et al. (Holds et al., 1990) konnte zudem als typisches Merkmal nach BoNT/A- Therapie ein unmyelinisiertes Sprossungsphänomen (engl. sprouting) der Nervenfasern am menschlichen M. orbicularis oculi elektronenmikroskopisch nachweisen. Beide Veränderungen konnten in unseren Detrusorpräparaten zwar nachgewiesen werden (letzteres nur sehr punktuell), erreichten jedoch in ihrer Ausprägung keinen signifikanten Gradienten.

7.3.7. Wiederholte BoNT/A Injektionen

Während die meisten bis dahin durchgeführten Studien ausschließlich Ergebnisse nach einer BoNT/A Injektionssitzung vorlegten, untersuchten wir die Wirksamkeit und Sicherheit im längeren Followup: wie verhält sich die Blasenfunktion nach wiederholten Injektionssitzungen? Und rechtfertigen die bisherigen Erfahrungen grundsätzlich einen festen Stellplatz der BoNT/A Injektionen in der Behandlung der neurogenen Blase? Zum Zeitpunkt unserer Publikation hatte lediglich eine Studie ebenso Patienten nach wiederholten Injektionssitzungen untersucht, allerdings bei Erwachsenen: Grosse et al. (Grosse et al., 2005) 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 feststellen, und sie fanden kein Nachlassen der Wirkung nach wiederholten Injektionen. In unserer Studie erfolgten 3 Injektionen (n=10), 4 Injektionen (n=6, nicht separat ausgewertet), 5 Injektionen (n=4) und 6 Injektionen (n=3, ebenfalls nicht separat ausgewertet). Ebenso konnte in unserer Studie natürlich keine aussagekräftige Statistik durchgeführt werden. Und

dennoch zeigten schon die Ergebnisse dieser wenigen Patienten, welchen Stellenwert die BoNT/A Behandlung bei Kindern und Jugendlichen bekommen wird. Diese statistische Schwäche bedenkend, kann man aus dieser Langzeitstudie schließen:

- BoNT/A Detrusorinjektionen sind eine sichere Behandlungsoption für Kinder mit Medikamenten- refraktärer neurogener Detrusorhyperaktivität. Wir hatten in den Jahren keine wesentlichen toxinbedingten Nebenwirkungen.
- Nach 5 Injektionssitzungen führt BoNT/A immer noch zu klaren Verbesserungen in sämtlichen urodynamischen Parametern: Zunahme von Reflexvolumen, maximaler Blasenkapazität und Compliance, und Abnahme des maximalen Detrusordruckes. Auch in unseren jungen Patienten fand sich keine Abnahme der BoNT/A Wirkung i.S. einer Tachyphylaxie nach wiederholten Sitzungen.
- Erstaunlicherweise zeigte sich der Parameter „Maximaler Detusordruck“ nach wiederholten Sitzungen eher noch besser beeinflusst als initial: in der „3-mal injiziert“ und in der „5-mal injiziert“ Gruppe fand sich 6 Monate nach der ersten Injektion eine Reduktion dieses Parameters um 7,7 bzw. 7,0%; nach 3 bzw. 5 Injektionen zeigte der Detrusordruck nach 6 Monaten immer noch eine Reduktion um 43,2% bzw. 38,7%, d.h. eine länger andauernde Senkung dieses wichtigen urodynamischen Parameters nach wiederholten BoNT/A Sitzungen.
- Die Blasencompliance zeigte ebenfalls eine kontinuierlich gute Beeinflussung nach der dritten bzw. nach der 5.ten Injektion. Auffällig war jedoch, daß sich der Ausgangswert der Compliance vor der jeweiligen Injektion über die Jahre verschlechterte: in der „3-mal injiziert“ Gruppe sank er nur unwesentlich von initial 11,2 ml/cmH₂O auf 9,1 ml/cmH₂O, in der „5-mal injiziert“ Gruppe sank er jedoch von 21,7 ml/cmH₂O auf 10,3 ml/cmH₂O. Es ist zwar nicht ungewöhnlich, daß die Blasencompliance bei neurogener Blasenfunktionsstörung über die Zeit sinkt; unsere Daten könnten jedoch auch einen negativen Einfluß der Injektionstherapie per se auf

die Blasenwandsteifigkeit bedeuten. Haferkamp et al. (Haferkamp et al., 2004) konnten keine signifikanten Veränderungen in der Ultrastruktur des Harnblasenmuskels vor versus nach BoNT/A finden (allerdings nach nur einer BoNT/A Sitzung). Die Daten von Grosse et al. (Grosse et al., 2005) interpretierend, schloß Schurch (Schurch, 2004) das Auftreten einer Fibrose des Detrusormuskels nach wiederholten Injektionssitzungen aus. Ebenso fanden Comperat et al. (Comperat et al., 2006) keine vermehrte Fibrosierung, im Gegenteil, sie fanden eine signifikant ($p < 0.00073$) geringere Fibrosierung nach erfolgter BoNT/A Injektion. In einer jüngst veröffentlichten Studie u.a. bei Kindern (Akbar et al., 2007) verbesserte sich die Compliance unter Verwendung des Präparates Dysport[®] von (Werte vor/ nach 1.ter/ nach 2.ter/ nach 3.ter Injektion) 5,9 ml/cmH₂O auf 12,6 ml/cmH₂O, 13,7 ml/cmH₂O und 15,8 ml/cmH₂O. Gerade die letztgenannten Compliancewerte dürfen aber nicht darüber hinwegtäuschen, daß die Basiswerte, also jeweils vor der Messung, u.U. dennoch eine Verschlechterungstendenz zeigen. Denn auch die Werte in unserer Serie zeigten vor bzw. 6 Monate nach 1.ter, 3.ter und 5.ter BoNT/A Injektion folgende Werte: Verbesserung von 11,2 ml/cmH₂O auf 15,4 ml/cmH₂O, 16,3 ml/cmH₂O und 21,5 ml/cmH₂O. Mit der Beeinflussung der Blasencompliance bei Erwachsenen beschäftigten sich auch Klaphajone et al. (Klaphajone et al., 2005): bei Patienten mit einer neurogenen Detrusorhyperaktivität fanden sie eine gute Wirksamkeit nach Detrusorinjektion von 300U BoNT/A (BOTOX[®]) bei 10 Patienten mit deutlich reduzierter Blasencompliance; die Ergebnisse 6 Wochen nach Injektion erbrachten eine Zunahme der Compliance von $6,5 \pm 5,0$ ml/cmH₂O auf $13,2 \pm 5,2$ ml/cmH₂O ($p = 0,012$).

Es wird ein längeres Followup größerer Patientenkollektive bedürfen, um diese Frage abschließend zu beantworten.

7.3.8. Weitere Arbeiten zur BoNT/A Behandlung bei Kindern

7.3.8.1. Wenn`s einmal nicht wirkt, wirkt`s auch zweimal nicht: In einer weiteren Studie ((Altaweel et al., 2006)) fanden sich nach einer 1.ten BoNT/A Injektion (BOTOX[®] in einer Dosierung von nur 5 U/kgKG) bei 20 Patienten vergleichbar gute Werte zu den unsrigen, und nach einer im Durchschnitt 8,1 Monate später erfolgenden 2.ten Injektion bei 13 Kindern blieben die Verbesserungen stabil. Vice versa: 6 Therapieversager bei der 1.ten Injektion zeigten auch bei einer 2.ten probatorischen Injektion keinen Therapieerfolg. Insgesamt griff die BoNT/A Behandlung bei 2/3 der schwer behandelbaren Patienten, die übrigen mußten operiert werden.

7.3.8.2. BoNT/A beeinflusst auch einen vesikoureteralen Reflux positiv: Wesentliches der Studie von Kajbafzadeh et al. (Kajbafzadeh et al., 2006) 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 zurückbildete 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.

7.3.8.3. Dysport ähnlich gut wirksam: In einer oben bereits erwähnten Publikation berichten Akbar et al. ((Akbar et al., 2007) über ihre Erfahrungen nach 3 BoNT/A Injektionen u.a. bei 19 Kindern (mittleres Alter 9,9; Range 1,5-15 Jahre) und 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.ter/ nach 2.ter/ nach 3.ter Injektion, jeweils signifikant

<0,001) von 66,1 cmH₂O auf 46,8 cmH₂O, 46,4 cmH₂O und 40,6 cmH₂O. Die maximale Blasenkapazität erhöhte sich von 180,6 ml auf 290,4ml, 292,7ml und 346,8 ml.

7.3.9. Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse von BoNT bei neurogenen Blasenfunktionsstörungen bei Kindern

Im Folgenden sind die Evidenzlevel (Level of Evidence, LoE), so wie sie von unserer europäischen Konsensusgruppe ausgearbeitet wurden, mit genannt (Apostolidis et al., 2008a): BoNT Detrusorinjektionen wurden bei insgesamt 148 Kindern mit NDO, meistens auf dem Boden einer Meningomyelozele, in 8 open- label Studien (Akbar et al., 2007; Altaweel et al., 2006; Kajbafzadeh et al., 2006; Neel et al., 2007; Riccabona et al., 2004; Schulte-Baukloh et al., 2005a; Schulte-Baukloh et al., 2002c; Schulte-Baukloh et al., 2003a) und bei 21 Kindern mit nicht- neurogener DO (eine Studie, (Hoebeke et al., 2006)) durchgeführt. Die Indikationen für die BoNT Therapie sind identisch zu denen bei Erwachsenen. Wenig Erfahrungen bestehen bei Kindern < 3 Jahre. Die publizierten Erfahrungen bestehen alle mit dem BoNT Typ A, die meisten hiervon (n=5) mit BOTOX[®].

Bei NDO wurde BOTOX[®] in einer Dosierung zwischen 5-12 U/kg Körpergewicht bis zu einer Maximaldosis von 300U angewendet (Schulte-Baukloh et al., 2005a; Schulte-Baukloh et al., 2002c; Schulte-Baukloh et al., 2003a), Dysport mit 20U/kg Körpergewicht bis zu 400U (Akbar et al., 2007). Geringere Dosierungen (100U BOTOX[®]) kamen bei nicht- neurogener DO zum Einsatz (Hoebeke et al., 2006). Vorsicht ist geboten bzgl. der Gesamtdosierung bei Kindern, die zusätzlich wegen Spastiken mit BoNT/A behandelt werden. Die Ergebnisse sprechen dafür, daß 11-20 Injektionen hinreichend sein sollten. Die Entscheidung zwischen Vollnarkose und Sedoanalgesie mit oder ohne Lokalanästhesie hängt vom Alter der Patienten ab.

Durchschlagende Verbesserungen werden bzgl. Kontinenz, MCC, Pdet_{max}, Blasencompliance und der Häufigkeit von Harnwegsinfekten berichtet; zudem die Rückbildung eines VUR. Der

LoE (entsprechend den Vorgaben der European Association of Urology (Apostolidis et al., 2008a)) liegt indes nur bei 3. Wiederholte Injektionen 6-9 monatlich führten zu anhaltenden Verbesserungen (Akbar et al., 2007; Altaweel et al., 2006; Schulte-Baukloh et al., 2005a), jedoch können Nebenwirkungen auf die Detrusorcompliance im Langzeit- Followup noch nicht ausgeschlossen werden (Schulte-Baukloh et al., 2005a). Nebenwirkungen traten selten auf und waren ähnlich zu denen bei Erwachsenen (Akbar et al., 2007). Daten zur Wirksamkeit dieser Therapie auf die „low- compliance“ Blase oder auch zum Gebrauch zusätzlicher Anticholinergika sind bisher nicht fundiert.

7.3.10. Therapiestatement zur Behandlung neurogener Blasenfunktionsstörungen bei Kindern

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 Anticholinergikagabe und ggf. zusätzlicher, ca. 9- monatlich erfolgender BoNT/A Injektion stellt bei den weitaus meisten Kindern/ Jugendlichen eine adäquate Blasendrucksituation sicher. Exemplarisch seien die urodynamischen Verläufe eines 17-jährigen Patienten in Abb. 7.11. gezeigt, der trotz schwierig behandelbarer Blasensituation mit einer anticholinergen Medikation als Basistherapie und 18-monatigen BoNT/A Sitzungen sehr gut eingestellt ist.

8. Neurogene Blasenfunktionsstörungen bei Patienten mit Multipler Sklerose

8.1. Allgemeines

8.1.1.1. Prävalenz und Klinik neurogener Blasenfunktionsstörungen bei Patienten mit Multipler Sklerose

Die Prävalenz urologischer Symptome bei Multiple Sklerose (MS) Patienten wird mit Werten zwischen 52 und 97% angegeben (Litwiller et al., 1999); da diese Symptome jedoch vornehmlich durch Schäden im Rückenmark bedingt sind (Betts et al., 1993; Hawker and Frohman, 2001), sind Zahlen die in Korrelation zum Lähmungsmuster der unteren Extremität (~75% (Miller et al., 1965)) oder zu MRI Befunden stehen (74% (Kidd et al., 1993)) wahrscheinlich realistischer. Frauen sind von einer MS häufiger betroffen als Männer (2:1) (Zivadinov et al., 2003). Auch differieren die angegebenen Symptome: obstruktive Symptome wie verzögerter Beginn, unterbrochener oder schwacher Harnstrahl und Restharngefühl wird mehr von Männern angegeben, während Inkontinenz eher von Frauen geäußert wird. Irritative Symptome wie imperativer Drang, Pollakisurie und Nykturie sowie auch Schmerzen werden von beiden Geschlechtern gleichermaßen genannt (Koldewijn et al., 1995). Die Lebensqualität wird bei MS Patienten erheblich durch diese Symptome eingeschränkt (Fernandez, 2002; Nortvedt et al., 2001). Die Blasenfunktionsstörungen bei MS sind mit weniger als 1% selten mit schwerwiegenden Folgen für den oberen Harntrakt assoziiert (Koldewijn et al., 1995; Litwiller et al., 1999; Sirls et al., 1994). Der untere Harntrakt ist indes schon in einem frühen Stadium der MS betroffen; in immerhin 10% der Patienten sind die urologischen Symptome erstes oder sogar einziges Symptom einer MS (Miller et al., 1965). Die MS- Herde können das gesamte zentrale Nervensystem, vom Gehirn bis hinunter ins sakrale Rückenmark affektieren, entsprechend vielseitig sind die Befunde der MS, weshalb

sie auch als das „neurolologische Chamäleon“ bezeichnet wird. Die Symptome rühren zumeist von Herden her, die die Nervenbahnen zum sakralen Miktionszentrum betreffen; entsprechend gehen urologische Symptome gerade auch bei Patienten mit neurologischen Defiziten der unteren Extremitäten einher. Die Symptome spiegeln nicht genau die zugrundeliegende urologische Pathologie wider, sondern parallele Dysfunktionen der Pyramidenbahnen (Litwiller et al., 1999); dadurch besteht häufig eine geringe Übereinstimmung zwischen den spezifisch urologischen Blasensymptomen und den urodynamischen Abnormalitäten (Goldstein et al., 1982). In einer Metaanalyse von 1900 MS Patienten (Litwiller et al., 1999) haben in der urodynamischen Untersuchung bei weitem die meisten der Patienten (mind. 50 bis zu 99%) eine hyperaktive Detrusorfunktion. In 25-65% besteht eine Kombination mit einer Detrusor- Sphinkter- Dyssynergie (DSD), aber nur 47% der Patienten mit erhöhten Restharmengen scheinen auch subjektiv ein Restharngefühl zu haben (Betts et al., 1993). Eine akontraktile Detrusorfunktion ist relativ selten (5-20% der MS- Patienten) (Wein, 1998). Da die MS sich meist als progressive Erkrankung darstellt, verändert sich mit zunehmender Einbeziehung des Rückenmarks entsprechend auch die Neuropathologie der Harnblase und demzufolge die urodynamischen Muster (Awad et al., 1984; Betts et al., 1993; Koldewijn et al., 1995; Ukkonen et al., 2004): in einer retrospektiven Studie von Ciancio et al. (Ciancio et al., 2001) erfuhren 55% der untersuchten Patienten eine Veränderung der urodynamischen Befunde innerhalb eines mittleren Follow-ups von 3 ½ Jahren, und 36% der Patienten hatten innerhalb dieses Zeitraumes erst neu aufgetretene urologische Symptome.

8.1.1.2. Pathologie der neurogenen Blase

Die Pathologie der neurogenen Blase wird gemeinsam mit der Pathologie der neurogenen Blasenfunktionsstörungen im Kindesalter und der nicht- neurogenen OAB im Kapitel 4 abgehandelt.

8.1.2. Therapie neurogener Blasenfunktionsstörungen bei Patienten mit Multipler Sklerose

Grundsätzlich ähneln sich die Therapien neurogener Blasenfunktionsstörungen im Kindes- und im Erwachsenenalter. Wesentliche Unterschiede bestehen natürlich in der Dosierung etwaiger Medikamente.

8.1.2.1. Anticholinerge Medikation

Verschiedene anticholinerge Medikamente, mit oder auch ohne begleitenden intermittierenden Selbstkatheterismus (s.u.), stellen die meist angewendete Basistherapie der Blasensymptome bei MS- Patienten, da die belastenden Symptome in aller erster Linie durch die neurogene Detrusorhyperaktivität verursacht werden (Betts et al., 1993). Gerade bei nicht-katheterisierenden Patienten wird die Dosierung hochtitriert bis zum therapeutischen Ansprechen oder bis zum Auftreten ausgeprägter Nebenwirkungen (Blaivas and Kaplan, 1988). Hierbei ist es wichtig, eventuellen Restharn frühzeitig zu detektieren, da jede zunehmende Restharmenge seinerseits Detrusorkontraktionen durch den Dehnungsreflex auslösen kann, was seinerseits zu einer Verschlimmerung der Symptomatik aus Pollakisurie, Drang und Dranginkontinenz führen kann (Fowler, 1996; Fowler et al., 1992). Oxybutynin wurde lange Zeit am weitest häufigsten bei MS Patienten verschrieben, mit einer Ansprechrate von 67-80%. Die üblichen Nebenwirkungen wie hier insbesondere verwaschenes Sehen oder Mundtrockenheit führten jedoch in Langzeitstudien in bis zu 50% zum selbstständigen Absetzen der Medikation (Thuroff et al., 1991). Höhere Akzeptanz finden offenbar neuere Präparate wie das nicht- selektive Propiverin (Madersbacher and Murtz, 2001) und Tolterodine (Appell et al., 2001a; Appell et al., 2001b), oder das Darifenacin (selektiver M3-Rezeptor Antagonist (Haab et al., 2004)) und Solifenacin (selektiver M2 und M3-Rezeptor Antagonist (Millard and Halaska, 2006; Wagg et al., 2006)).

8.1.2.2. Therapie einer funktionellen Obstruktion

42% der MS Patienten präsentieren zudem Schwierigkeiten mit der Blasenentleerung, entweder aufgrund einer begleitenden DSD oder einer Detrusorhypokontraktilität. Einige Patienten kommen mittels Miktionstraining noch zurecht, weitere mit zweizeitiger Blasenentleerung, zusätzlich benötigen einige eine Alphablocker- Therapie (O'Riordan et al., 1995). Die Entscheidung, den sterilen Einmalkatheterismus zu initiieren, muß gerade bei diesen Patienten aufgrund der neurologischen Progression von Patient zu Patient im längeren Krankheitsverlauf und anhand urodynamischer Ergebnisse überdacht werden (Kornhuber and Schutz, 1990).

8.1.2.3. Operative Therapie

Versagt die konservative Therapie bei schweren Verlaufsformen der MS, kommen chirurgische Interventionen in Betracht, von kleineren Eingriffen wie dem Legen einer Zystostomie bis hin zu Blasenaugmentation oder supravesikaler Harnableitung (Duel et al., 1998).

8.2. Therapeutischer Ansatz mit Botulinumtoxin- A bei neurogenen Blasenfunktionsstörungen bei Patienten mit Multipler Sklerose - eigene Daten

Die Therapieserien mit BoNT/A sowohl bei neurogener als auch, nachfolgend im Kapitel 9, bei nicht- neurogener Blasenfunktionsstörung bei Erwachsenen unterscheiden sich, entsprechend wie bei den Kindern (s. Kapitel 7), nur unwesentlich, weshalb lediglich einmalig, und zwar bei unserer größten Studie bei Patienten mit nicht- neurogener OAB (Kapitel 9.2.2.1.) das Kapitel „Material und Methoden“ genau dargelegt wird; in den anderen M & M Kapiteln werden lediglich eventuelle Änderungen zu diesem exemplarischen M & M – mittels Aufzählungszeichen (➤) markiert - aufgeführt.

8.2.1. Erste Erfahrungen bei Patienten mit Multipler Sklerose (Schulte-Baukloh et al., 2004a)

Da in der Literatur im Erwachsenenbereich bisher vornehmlich über die BoNT/A Detrusorinjektion bei Querschnittpatienten berichtet wurde, untersuchten wir in einer präliminären Pilotstudie die Wirkung der BoNT/A (BOTOX[®]) Detrusorinjektion bei 7 MS - Patienten mit neurogener Detrusorhyperaktivität. Zum genauen Untersuchungs- und Therapieprocedere siehe 9.2.2.1. In einer Dosierung von 300U ließen sich sehr gute Ergebnisse erzielen, die Kurzzeitanalyse nach vier Wochen ist der Grafik in Abb. 8.1. zu entnehmen. Zudem erfolgte bei Patienten mit bereits präoperativ vorhandenem signifikanten Restharn eine gleichzeitige Sphinkterinjektion. Der Eingriff erfolgte jeweils in Narkose bzw. Regionalanästhesie, die Patienten wurden für einen Tag postoperativ stationär observiert. Nebenwirkungen traten keine auf, und die Patientenzufriedenheit war bei allen Patienten bis auf einer Patientin sehr hoch.

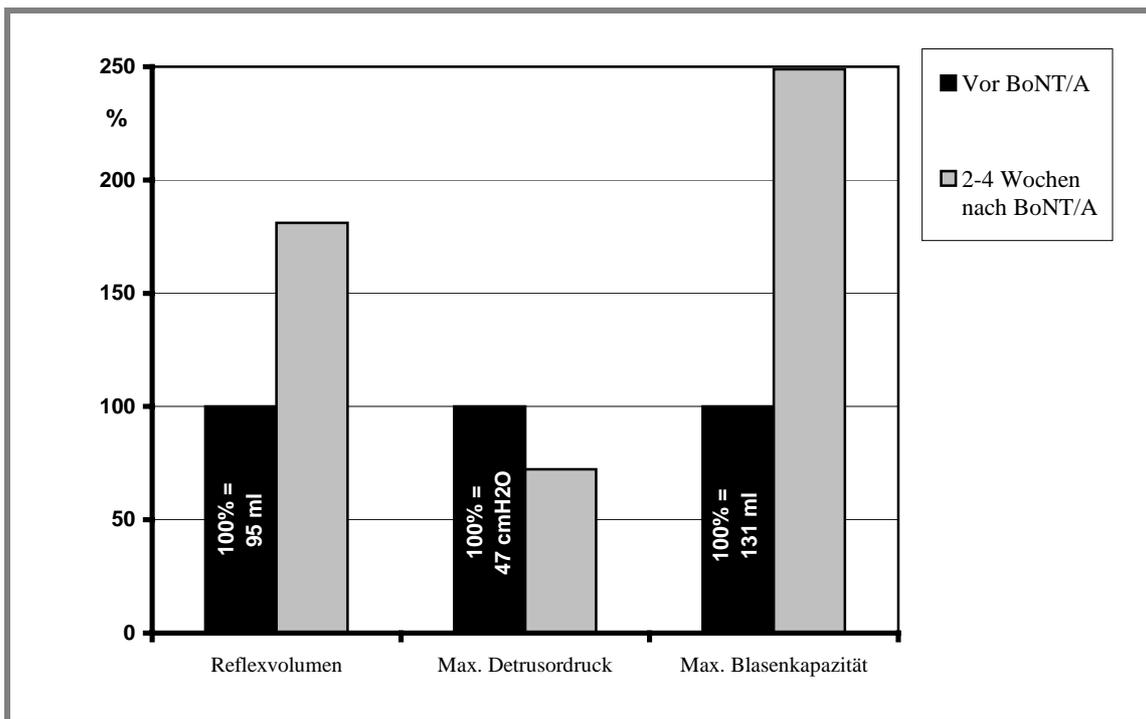


Abb. 8.1. Relative Veränderung der urodynamischen Parameter vor und 2-4 Wochen nach BoNT/A Detrusorinjektion (n=7). Angabe des jeweils absoluten Ausgangswertes wurde 100 % gesetzt.

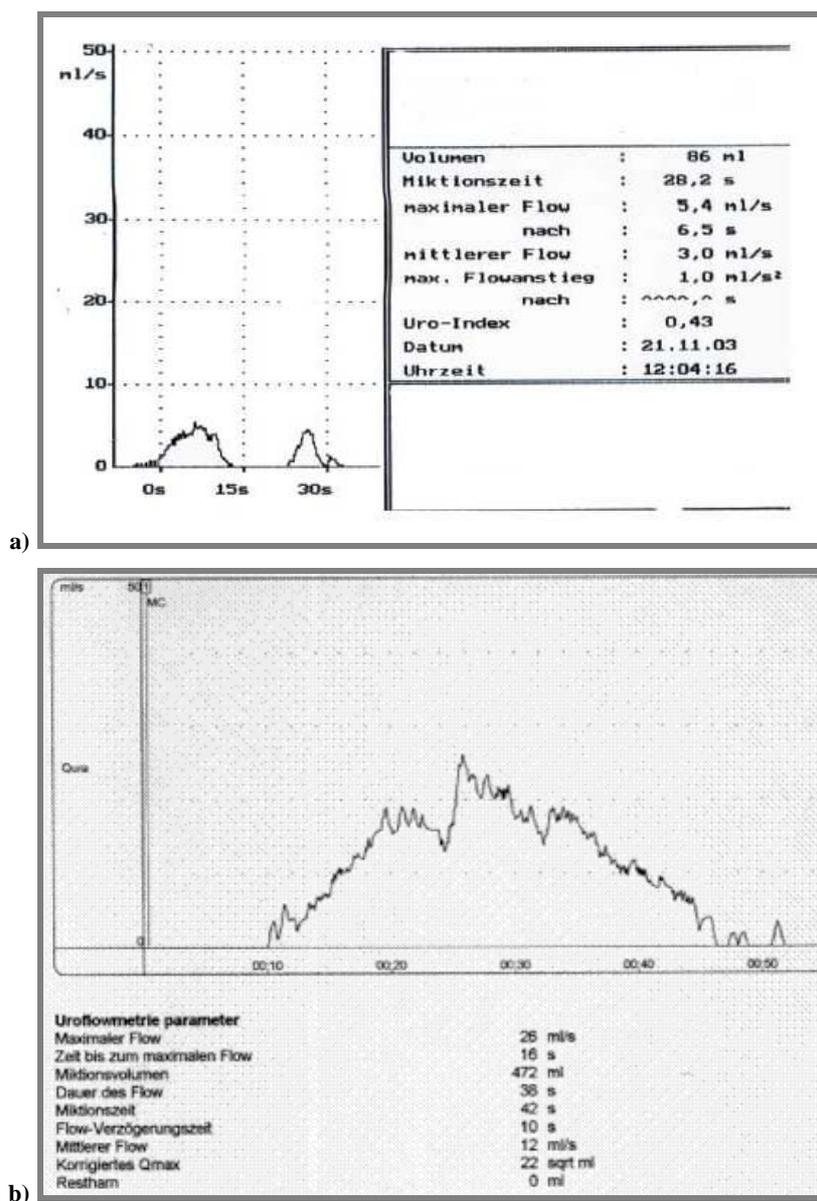


Abb. 8.2. Uroflow einer MS-Patientin vor (= 5,4 ml/s (a)) und nach (= 26 ml/s (b)) BoNT/A Sphinkterinjektion. Typisch unterbrochene Flowkurve bei dyssynerger Miktion (a); die Patientin hatte vor BoNT/A Therapie hohe Restharnwerte. Unauffällige Uroflowkurve nach erfolgreicher BoNT/A Sphinkterinjektion (b). (Die Kurven wurden mit unterschiedlichen Geräten aufgezeichnet).

8.2.2. Subjektive und objektive Langzeitergebnisse von Botulinumtoxin-A Detrusor- und Sphinkterinjektionen bei Patienten mit Multipler Sklerose (Schulte-Baukloh et al., 2006b)

Diese Studie war dazu konzipiert, die primären vielversprechenden Ergebnisse bei MS-Patienten (s. 8.2.1.) statistisch sowohl durch eine höhere Patientenzahl als auch in Hinblick auf ein längeres Follow-up zu konsolidieren.

8.2.2.1. Material und Methoden: In diese prospektive Studie wurden zwischen Juni 2001 und Dezember 2003 16 Patienten (11 weibliche, 5 männliche) mit vorbekannter Multipler Sklerose eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug 48,6 (Range 34-69 Jahre, median 53 Jahre). Das Studienprotokoll war von der Ethikkommission der FU Berlin genehmigt.

Einschlußkriterium waren neben der Grunderkrankung die Angabe von OAB- Symptomen (mit oder ohne Harninkontinenz), die sich als refraktär gegenüber üblichen Anticholinergika zeigten, sowie eine urodynamisch nachweisbare neurogene Detrusorhyperaktivität. Keiner der Patienten entleerte präoperativ die Harnblase mittels intermittierendem Einmalkatheterismus. Eine eventuelle anticholinerge Medikation wurde mindestens 14 Tage vor Einschluß gestoppt außer bei drei Patienten, die wegen andernfalls unerträglichen Symptomen auf die weitere Einnahme bestanden; diese Patienten waren angehalten, die Medikation in konstanter Dosierung über den gesamten Studienzeitraum strikt beizubehalten. Bezüglich Miktionstagebuch, körperlicher Untersuchung, Urodynamik, QoL- Fragebögen und Follow-up- Procedere siehe unter 9.2.2.1. Unterschiede oder Besonderheiten hierzu waren:

- Die Basisurodynamik erfolgte bei neurogener Grunderkrankung im allgemeinen als Videourodynamik (Kontrastmittel Ultravist[®], Firma Schering, Deutschland), um anatomische oder funktionelle Veränderungen der Harnblase sowie ggf. einen vesikoureteralen Reflux zu visualisieren.

- Die Blasenfüllungsgeschwindigkeit betrug konstant 20 ml/min. Die urodynamische Prozedur erfolgte entsprechend den Vorgaben der International Continence Society (ICS) (Abrams et al., 2002), eine ungehemmte Detrusorwelle >10 cmH₂O wurde als signifikant gewertet (nicht ICS Kriterium).
- Die BoNT/A Injektion erfolgte in einer Dosierung von 300U BoNT/A (BOTOX®); sie erfolgte an Blasenseitenwänden und Hinterwand und zusätzlich am Blasenboden/ -Trigonumbereich. Fast alle Patienten erhielten zusätzlich eine Injektion des M. sphincter externus (60-100U), um einer postoperativen Harnretention vorzubeugen.
- Follow-up Visiten erfolgten nach 1, 3 und 6 Monaten.

8.2.2.2. Ergebnisse: Die Injektionstherapie wurde von allen Patienten sehr gut vertragen. Jedoch kam es zu einer erheblichen Zunahme des durchschnittlichen Restharns, von initial 81.3 ± 23.8 ml bis zu maximal 126.3 ± 32.9 ml nach 4 Wochen; nach 3 Monaten zeigte sich bereits eine deutliche Rückbildungstendenz auf 97.5 ± 32.2 ml. Eine Patientin mußte sich über 3-4 Wochen zweimal täglich einmalkatheterisieren. Im Followup waren nach 1 Monat die Ergebnisse aller, nach 3 Monaten von 14 und nach 6 Monaten von 9 Patienten auswertbar. Die Ergebnisse sind in der Tab. 8.1. und 8.2 sowie in den Abb. 8.3. und 8.4. zusammengefaßt:

	Vor BoNT/A Injektion	1 Monat nach BoNT/A Injektion	3 Monate nach BoNT/A Injektion	6 Monate nach BoNT/A Injektion
Miktionsfrequenz tags [n]	12.06 ± 0.92	8.57 [#] ± 0.87	6.75 ⁺ ± 0.51	8.40 ⁺ ± 0.68
Miktionsfrequenz nachts [n]	2.16 ± 0.17	1.45 ⁺ ± 0.23	0.61 [§] ± 0.23	1.30 ⁺ ± 0.30
Max. Miktionsvolumen [ml]	201.92 ± 7.80	274.96 ⁺ ± 39.69	247.96 ^{n.s.} ± 48.97	378.00 ^{n.s.} ± 94.25
Vorlagenverbrauch [n]	1.75 ± 0.23	1.08 ⁺ ± 0.40	0.63 ⁺ ± 0.16	n. v.

Tab. 8.1. Miktionsfrequenz tagsüber und nachts, max. Miktionsvolumen und Vorlagenverbrauch vor und 1, 3 und 6 Monate nach BoNT/A Injektion. Angabe der durchschnittlichen Absolutwerte ± SEM (= standard error of the means). § = p < 0.005; # = p < 0.01; + = p < 0.05; n.s. = nicht signifikant; n.v. = nicht verfügbar

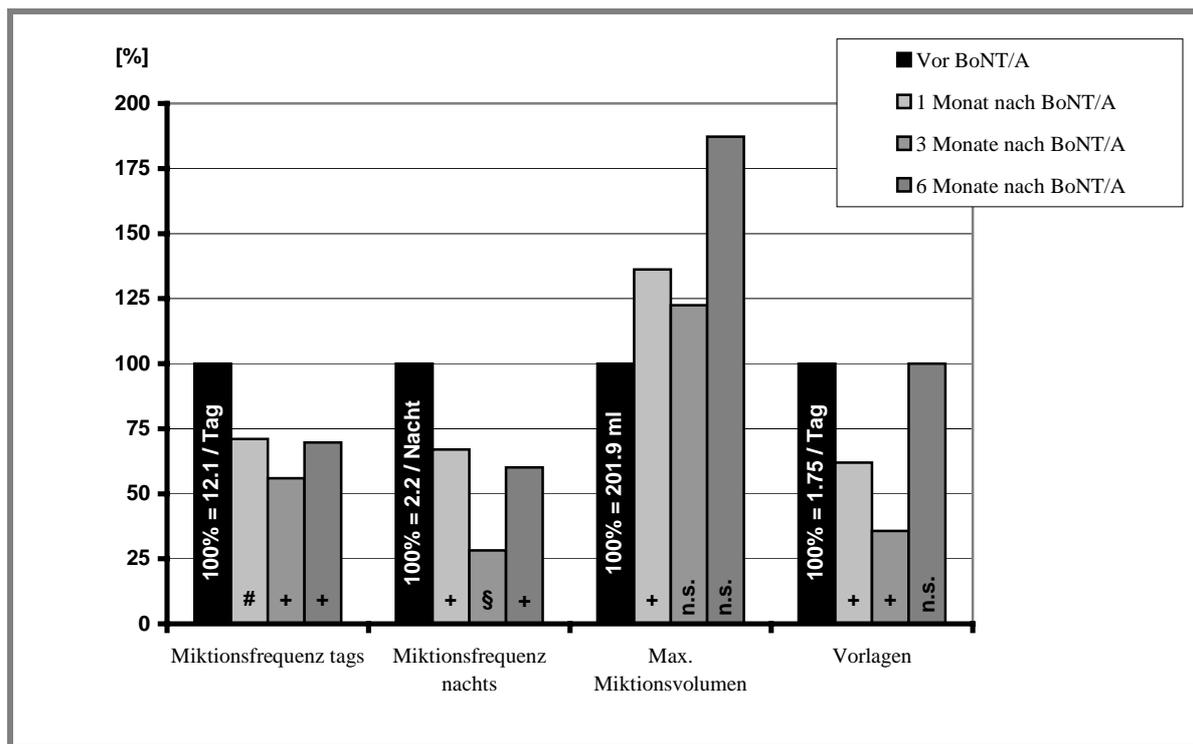


Abb. 8.3. Durchschnittliche Angaben im Miktionsstagebuch vor und relative Veränderungen 1, 3 sowie 6 Monate nach BoNT/A Injektion. Der jeweilige Ausgangswert wurde 100 % gesetzt, der Absolutwert vor Injektion ist in der Säule angegeben. Signifikanzen: § = p < 0.005; # = p < 0.01; + = p < 0.05; n.s. = nicht signifikant.

	Vor BoNT/A Injektion	1 Monat nach BoNT/A Injektion	3 Monate nach BoNT/A Injektion	6 Monate nach BoNT/A Injektion
Reflexvolumen [ml]	172.67 ± 26.34	298.80 [§] ± 41.75	305.00 [#] ± 50.22	272.83 ^{n.s.} ± 75.14
Max. Detrusordruck [cmH ₂ O]	57.11 ± 7.99	37.18 [§] ± 5.02	44.36 [§] ± 6.94	24.38 ⁺ ± 5.55
Maximale Blasenkapazität [ml]	265.40 ± 36.13	359.67 [§] ± 39.44	336.07 ⁺ ± 42.25	360.75 ^{n.s.} ± 50.44

Tab. 8.2. Reflexvolumen, max. Detrusordruck und maximale Blasenkapazität vor und 1, 3 und 6 Monate nach BoNT/A Injektion. Angabe der durchschnittlichen Absolutwerte ± SEM (= standard error of the means). § = $p < 0.005$; # = $p < 0.01$; + = $p < 0.05$; n.s. = nicht signifikant; n.v. = nicht verfügbar

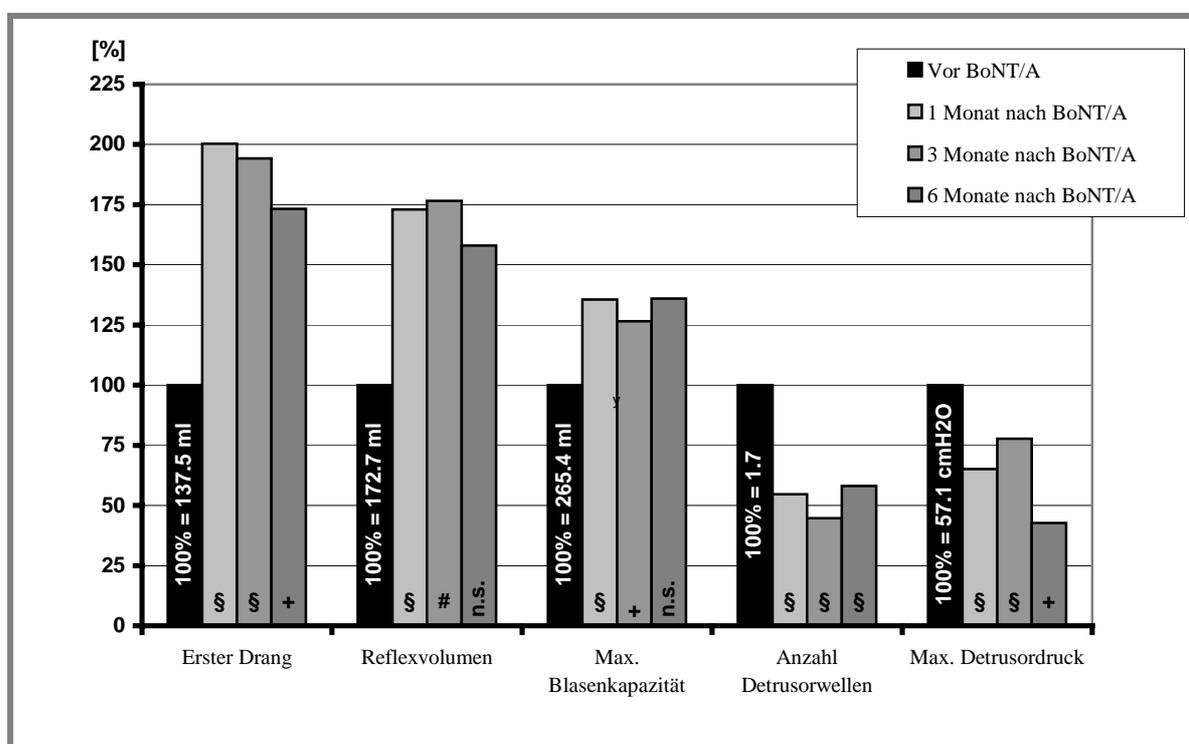


Abb. 8.4. Durchschnittliche urodynamische Parameter vor und relative Veränderungen 1, 3 sowie 6 Monate nach BoNT/A Injektion. Der jeweilige Ausgangswert wurde 100 % gesetzt, der Absolutwert vor Injektion ist in der Säule angegeben. Signifikanzen: § = $p < 0.005$; # = $p < 0.01$; + = $p < 0.05$; n.s. = nicht signifikant.

Validierte Fragebögen: Die Auswertung erbrachte eine klare und signifikante Verbesserung der subjektiv empfundenen Verbesserungen der Symptome in allen drei Meßinstrumenten, dem UDI-6, dem SSI und dem SII, nach 1 und 3 Monaten. Im Gegensatz zur den Ergebnissen der Miktionstagebücher und der urodynamischen Parameter zeigte sich jedoch im 6-Monats Follow-up subjektiv bereits ein deutliches Nachlassen der Wirkung (s. Abb. 8.5.). Der

Zufriedenheitsfragebogen, ausgefüllt nach drei Monaten, zeigte einen erheblichen subjektiven Gewinn durch die Therapie: der Score zeigte einen „Zufriedenheitswert“ von durchschnittlich 7.83 (Skala 0-10, siehe Appendix II). Die Frage: „Alle Dinge zusammengenommen, wie ist ihre Urinkontrolle jetzt im Vergleich zum Zustand vor der Injektionstherapie?“ (Antworten: 1 = besser, 2 = gleich, 3 = schlechter) erreichte einen Wert von durchschnittlich 1,33. Interessanterweise würden alle Patienten diese Therapie erneut zur Behandlung ihrer Blasenprobleme wählen. Nach 6 Monaten schien der Effekt langsam nachzulassen (Abb. 8.5.):

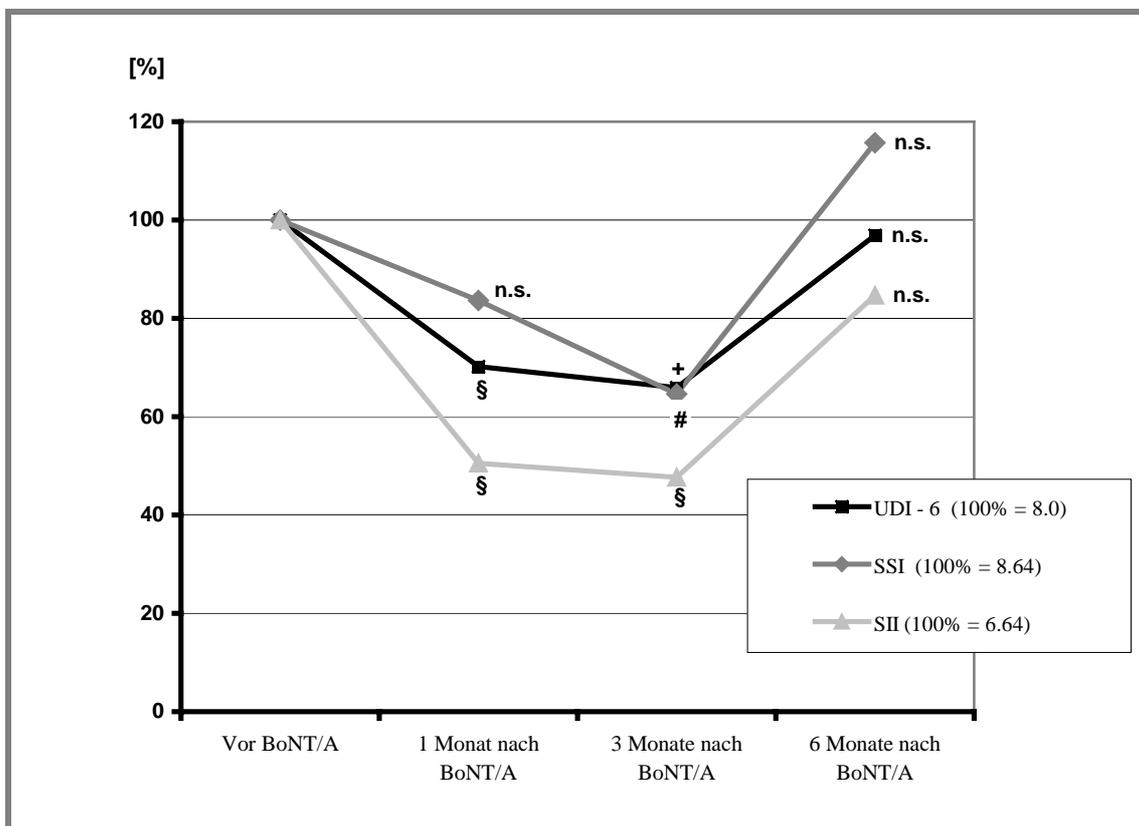


Abb. 8.5. Durchschnittliche Scores im Urogenital Distress Inventory (UDI-6), Symptom Severity Index (SSI), und Symptom Impact Index vor und relative Veränderungen 1, 3 sowie 6 Monate nach BoNT/A Injektion. Der jeweilige Ausgangswert wurde 100 % gesetzt, der Absolutwert vor Injektion ist in der Legendenbox angegeben. Im UDI-6 rangiert der Symptomenscore von 0 (keine Symptome) bis 18 (stark belästigende Symptome) (Uebersax et al., 1995). Im SSI rangiert der Score von 0 (keine Symptome) bis 20 (immer Symptome); im SII entsprechend von 0 bis 13 (Black et al., 1996). Signifikanzen: § = $p < 0.005$; # = $p < 0.01$; + = $p < 0.05$; n.s. = nicht signifikant.

In der detaillierten Analyse des UDI-6 fand sich erwartungsgemäß eine vornehmliche Verbesserung der OAB- Symptome (Abb. 8.6.):

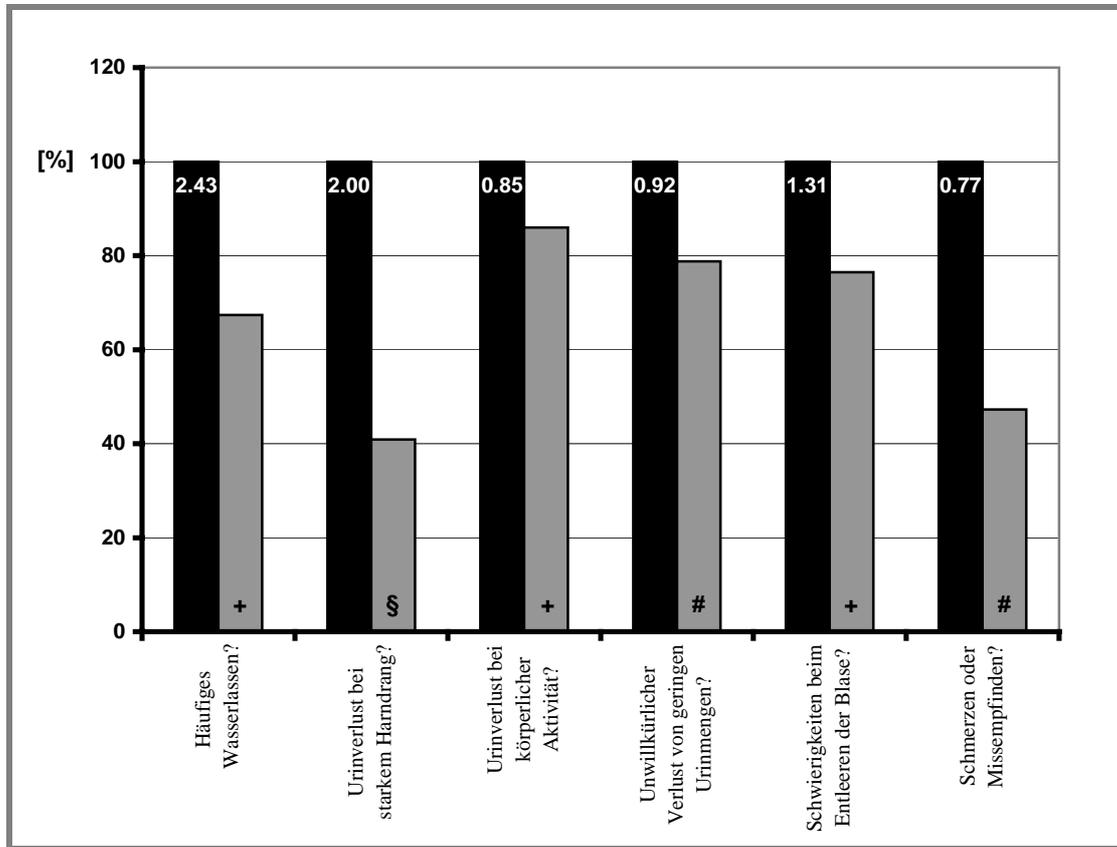


Abb. 8.6. Detaillierte Scores im Urogenital Distress Inventory (UDI-6) vor (dunkle Säulen) und relative Veränderungen 3 Monate nach (helle Säulen) BoNT/A Injektion. Der jeweilige Ausgangswert wurde 100 % gesetzt, der Absolutwert vor Injektion ist in der dunklen Säule angegeben. Die Frage lautete: „Haben Sie eines der nachfolgend genannten Symptome und falls ja, wie sehr fühlen Sie sich dadurch belästigt?“ Jede Frage konnte mit 0 (überhaupt nicht) bis 3 (erheblich) angekreuzt werden. Der Grafik ist zu entnehmen, daß die Fragen über gehäufte Miktionsfrequenz und Dranginkontinenz (Fragen 1 + 2) primär am höchsten gescored wurden und sich nach der Therapie am stärksten veränderten. Zudem zeigt sich in diesem Kollektiv keine subjektiv empfundene Zunahme einer Belastungsinkontinenz aufgrund der Mitinjektion des M.sphincter externus (Fragen 3+4). Signifikanzen: § = $p < 0.005$; # = $p < 0.01$; + = $p < 0.05$

8.3. Diskussion der Ergebnisse

8.3.1. Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien bei MS-Patienten

In unseren Studien zeigten sich bei ausschließlicher Selektion von MS Patienten mit einer neurogenen Detrusorhyperaktivität sehr gute Verbesserungen nach Injektion von BoNT/A in den Detrusor- und Sphinktermuskel, und zwar sowohl subjektiv wie auch objektiv.

Bisher existieren über MS Patienten wenige Berichte speziell über BoNT/A Anwendungen im urologischen Bereich, fast immer sind sie inbegriffen in einem Studienkontext neurogener Patienten mit anderweitigen Grunderkrankungen (meist traumatische Querschnittlähmung (Kuo, 2006a; Schurch et al., 2005; Schurch et al., 2000; Smith et al., 2005). Dykstra et al. (Dykstra et al., 2003b) berichtete über eine MS Patientin mit konservativ austherapierter neurogener Detrusorhyperaktivität, die bereits selbstkatheterisierte. Die Patientin war zweimalig erfolgreich mit BoNT/B Detrusorinjektionen behandelt worden; urodynamische Kontrollen Monate später zeigten keine Detrusorhyperaktivität mehr. Kuo (Kuo, 2004) berichtete über die erfolgreiche Therapie durch BoNT/A bei Patienten mit ebenfalls medikamenten- refraktärer Detrusorhyperaktivität unterschiedlicher Ursache. Von 30 Patienten hatten 12 eine neurogene Ursache, von denen wiederum 1 Patient MS (der aber nicht separat ausgewertet wurde); nach Injektion von 200U BOTOX[®] waren die Ergebnisse der neurogenen Patienten nur zusammen ausgewertet (s. Tabelle Appendix I): interessanterweise waren die Ergebnisse „exzellent“ in nur 8,3% der Patienten mit neurogener und 12,5% der Patienten mit idiopathischer Detrusorhyperaktivität. Die Ergebnisse sind nicht unmittelbar mit den unsrigen vergleichbar, da Kuo eine sehr inhomogene Gruppe studierte, unsere Patienten dagegen alle MS hatten. Unsere höhere Ansprechrate bei neurogener Detrusorhyperaktivität wird auf der höheren Gesamtdosis beruhen (300U BOTOX[®]); wir vermuten ehemals, daß neurogene Patienten eine höhere Dosierung benötigen als nicht-neurogene, was auch von Schurch et al. (Schurch et al., 2000) bestätigt wird, die eine höhere

Ansprechrate nach 300U im Vergleich zu 200U BOTOX[®] bei neurogenen Patienten feststellte.

8.3.2. Der Einfluß einer zusätzlichen Sphinkterinjektion

Zurückkommend auf die Kuo- Studie (Kuo, 2004) hatten 4 seiner Patienten passager einen Harnverhalt, weitere 6 Patienten hatten deutlich erhöhte Restharmengen, und diese alle wurden für einen Monat katheterisierungspflichtig. Das Problem der Restharnbildung oder gar des Harnverhaltes, insbesondere bei ansonsten nicht selbst- katheterisierenden Patienten, ist ein wesentliches. Bei unseren untersuchten MS- Patienten, die nicht selbst katheterisierten, kam es zu einer nicht unerheblichen Zunahme der Restharmengen von 81,3 ml bis auf maximal 126,3 ml nach 4 Wochen. Es dürfte unserer zusätzlichen Sphinkterinjektion von 60-100U BOTOX[®] zu verdanken sein, daß lediglich ein Patient passager intermittierend katheterisieren mußte. Dagegen fanden Gallien et al. (Gallien et al., 2005) lediglich eine Tendenz, jedoch keine signifikante Reduktion der Restharmengen bei MS Patienten 4 Wochen nach Sphinkterinjektion von BoNT/A (BOTOX[®]) versus Placebo (-15,5% versus 5,1%, p=0,45); dagegen erhöhte sich das Miktionsvolumen (+54%, p=0,02) und reduzierte sich der maximale Miktionsdruck (-21%, p=0,02) signifikant nur in der Verumgruppe. Eine jüngere Studie von Smith (Smith et al., 2005) beinhaltet u.a. mehrere MS- Patienten; ausgewertet wurden Patienten nach Detrusor- oder/ und Sphinkterinjektionen: wie bei unseren Patienten fand sich auch bei ihnen eine signifikante Verbesserung der DSD- Symptomatik und eine Reduktion der Restharnwerte, ein verbesserter Uroflow, eine reduzierte Dranginkontinenz und eine Verbesserung der Pollakisurie tags und nachts. Nach Detrusorinjektion bei 18 MS- Patienten mit neurogener Detrusorhyperaktivität zeigte sich zudem bei 67% der Fälle eine deutliche Verbesserung, bei 50% sogar eine exzellente Verbesserung der Symptomatik in den verwendeten Fragebögen. Bei Zusammenschau der zur Verfügung stehenden Studien verbleibt: gerade bei nicht selbst- katheterisierenden

neurogenen Patienten erweist es sich als ein Balanceakt zwischen ausreichender Dämpfung der Detrusorhyperaktivität und Vermeidung eines Harnverhaltes. Wir führen bei uns die Sphinkterinjektion bei nicht- selbstkatheterisierenden neurogenen Patienten, bei denen eine DSD oder eine dysfunktionelle Miktions zu vermuten ist, routinemäßig durch.

8.3.3. Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse von BoNT bei neurogenen Blasenfunktionsstörungen bei Erwachsenen

Im Folgenden sind die Evidenzlevel (Level of Evidence, LoE), so wie sie von unserer europäischen Konsensusgruppe ausgearbeitet wurden, mit genannt (Apostolidis et al., 2008a): BoNT/A reduzierte die Symptome bei therapierefraktärer neurogener Detrusorüberaktivität (Neurogenic Detrusoroveractivity, NDO) in 2 Placebo-kontrollierten Studien (LoE 1b entsprechend den Vorgaben der European Association of Urology (Apostolidis et al., 2008a)) - eine mit BOTOX[®] (Schurch et al., 2005), eine mit Dysport[®] (Ehren et al., 2007), in einer Vergleichsstudie mit aktiver Kontrollgruppe (Giannantoni et al., 2004a) (LoE 1b) und in 22 open-label Studien (Bagi and Biering-Sorensen, 2004; Del Popolo et al., 2008; Giannantoni et al., 2006b; Giannantoni et al., 2004b; Grosse et al., 2005; Hajebrahimi et al., 2005; Harper et al., 2003; Kalsi et al., 2008; Kalsi et al., 2006a; Kalsi et al., 2007; Kalsi et al., 2006b; Karsenty et al., 2006b; Kennelly and Kang, 2003; Kessler et al., 2005a; Klaphajone et al., 2005; Kuo, 2004; Kuo, 2006a; Popat et al., 2005; Reitz et al., 2007; Reitz et al., 2004; Ruffion et al., 2006; Schulte-Baukloh et al., 2006b; Schurch et al., 2000; Smith et al., 2005) (LoE 3). In einer weiteren RCT wurde der Effect von BoNT/B (Myobloc[®]) auf die therapierefraktäre DO untersucht, jedoch wurden hier nur 3 Patienten mit NDO eingeschlossen (Ghei et al., 2005) (siehe auch Tabelle Appendix I).

Bis heute wurden die Behandlungen von insgesamt 1.018 Patienten mit NDO in vollpublizierten Studien dokumentiert. Bei der Mehrzahl lag die Ursache für die NDO in einer Rückenmarkverletzung (SCI) oder einer Multiplen Sklerose (MS). Meistens erfolgte die

Therapie mit 300U BOTOX[®]; eine systematische Analyse zur Wirksamkeit verschiedener Dosierungen liegt bisher nicht vor. Trotz der unterschiedlichen Studiendesigns zeigten fast alle Studien bei der letzten durchgeführten Kontrollvisite signifikante Verbesserungen (LoE 1b) z.B. bezüglich der Inkontinenzepisoden (durchschnittliche Abnahme 69%, range 32-100%), der maximalen zystometrischen Kapazität (MCC) (durchschnittliche Zunahme 85%, range 11-303%) und des maximalen Detrusordruckes (Pdetmax) (durchschnittliche Abnahme 44%, range 5-83%). Vollständige Kontinenz konnte bei im Mittel 56,6% der Querschnittspatienten (Bereich 30-87%), aber nur bei 8% der Patienten nach Schlaganfall erreicht werden. Die Lebensqualität (QoL) verbesserte sich unabhängig vom verwendeten Fragebogen und in beiden Placebo- kontrollierten Studien (LoE 1b) (durchschnittliche Verbesserung der QoL um 57%, range 35-78%). Nach einem raschen Wirkeintritt (nach 4 Tagen) (Kalsi et al., 2008) betrug die mittlere Wirkdauer nach einmaliger Anwendung acht Monate (range 12-36 Wochen). Bei wiederholten Behandlungen wurde in open- label Studien mit bis zu 5-maliger BOTOX[®] Injektion oder 7- maliger Dysport[®] Injektion (Del Popolo et al., 2008; Grosse et al., 2005; Karsenty et al., 2006b; Reitz et al., 2007) ein anhaltender klinischer Nutzen beobachtet (LoE 3). BoNT/A Injektionen waren klinisch und urodynamisch einer intravesikalen Resiniferatoxin- Instillation bis zu 18 Monate nach Behandlung überlegen (Giannantoni et al., 2004a) (LoE 1b).

9. Overactive Bladder (OAB)

9.1. Allgemeines

9.1.1.1. Definition und Prävalenz der OAB

Der Definition der International Continence Society (ICS) folgend, beinhaltet der Symptomenkreis der überaktiven Harnblase (engl. overactive bladder (OAB)) die "frequency", also eine erhöhte Miktionsfrequenz (Pollakisurie) > 8x/ Tag, meist auch mit Nykturie, und die "urgency", also den imperativen Harndrang, auch im Neu- Deutschen häufig Urgency genannt; hierbei kann eine Urgeinkontinenz bestehen oder nicht (Abrams et al., 2002); der inoffizielle Terminus „OAB wet“ bzw. „OAB dry“ begegnet diesem eventuell zusätzlich vorhandenen unwillkürlichen Urinverlust. Das Symptom der Urgency hat offensichtlich den belastendsten Impact für die Patienten (Chapple et al., 2005). Die genannten Symptome müssen in Abwesenheit einer Infektion oder anderen offensichtlichen Pathologie bestehen (Abrams et al., 2002). Obwohl der Symptomenkomplex in jedem Alter auftreten kann, steigt die Prävalenz mit dem Alter und ist höher bei Frauen als bei Männern (Milsom et al., 2001; Milsom et al., 2000). Wichtig bei der Neudefinition war, daß es sich bei der OAB um einen rein subjektiven Symptomenkomplex handelt, also unabhängig von einer eventuell urodynamisch nachweisbaren Detrusorhyperaktivität. Unter Berücksichtigung der neuen Terminologie konnte Hashim et al. in einer retrospektiven Studie von 1076 untersuchten Patienten lediglich bei 64% eine Detrusorhyperaktivität feststellen (Hashim and Abrams, 2006). Große Studien fanden eine Inzidenz der OAB in Europa von 16,6% (Männer 15,6%, Frauen 17,4%, vor der neuen ICS Terminologie (Milsom et al., 2001)) bzw. von 16,5% (Männer 16,0%, Frauen 16,9%) in den USA (Stewart et al., 2003). Strikt der Neudefinition der ICS 2002 folgend fand sich in der bisher größten unternommenen Studie, der EPIC Studie (Irwin et al., 2006a), bei 58139 Befragten und 19165 teilnehmenden

Erwachsenen in Deutschland, Italien, Schweden, UK und Kanada eine etwas geringere Inzidenz von 11,8% (Männer 10,8%, Frauen 12,8%).

Die Ursachen einer OAB Symptomatik können vielseitig sein: neurogenen oder nicht-neurogenen Ursprungs, eine Blasenaußobstruktion oder eine Infektion, ein Blasenstein oder ein Blasentumor oder anderes; und die OAB- Symptomatik kann mit oder ohne eine Dranginkontinenz einhergehen. Eines haben die Symptome gemein: sie kompromittieren in erheblichem Maße die Lebensqualität („Quality of Life“), was sich in der Alteration physischer, sozialer und sexueller Aktivität ausdrückt, jedoch auch im psychologischen Wohlbefinden u.a.m. (Kelleher et al., 2002; Liberman et al., 2001). Durch OAB Symptome verursachte Fälle einer Depression kommen ebenso häufig vor wie vor dem Hintergrund eines Diabetes mellitus oder einer Rheumatoiden Arthritis (Abrams et al., 2000; Brown et al., 2000a), und die OAB stellt bei den Betroffenen einen gewichtigen Faktor für die Wahl des Arbeitsplatzes (Ort, Arbeitszeit etc.) und eine Frühberentung dar (Irwin et al., 2006b). Gerade ältere Patienten mit einer OAB haben ein 30% erhöhtes Risiko zu stürzen (Brown et al., 2000b). Diese (und weitere, hier nicht näher erörterte) Faktoren führen dazu, daß die durch die OAB verursachten Gesamtkosten der Volkswirtschaft sich auf 12,6 Milliarden US\$/ Jahr in den USA und 4,2 Milliarden Euro/ Jahr in fünf europäischen Ländern belaufen (Hu and Wagner, 2000; Hu et al., 2003; Reeves et al., 2006).

9.1.1.2. Pathologie und Pathophysiologie der OAB

Die Pathologie der OAB wird gemeinsam mit der Pathologie der neurogenen Blasenfunktionsstörungen im Kindes- und Erwachsenenalter im Kapitel 4 abgehandelt. Gesetz den Fall, die OAB- Symptomatik verbleibt nach Ausschluß anderweitiger Ursachen als „idiopathisch“, gibt es verschiedene Theorien der Ursachen: eine konzentriert sich auf direkt myogene Ursachen (Brading, 1997), d.h. Veränderungen in der glatten Muskulatur sind verantwortlich für die unwillkürlichen Detrusorkontraktionen. Eine partielle Denervierung

verändert dieser Theorie zufolge die Eigenschaften des Detrusormuskels, was zu einer erhöhten Erregbarkeit durch elektrisches „Coupling“ zwischen den Muskelzellen führt; eine kleine Kontraktion an irgendeiner Stelle des Detrusormuskels kann sich dadurch bereits auf die Blasenwand ausdehnen und zu einer Kontraktion der gesamten Blase führen. Hierzu passen würden die Untersuchungen von Elbadawi et al. (Elbadawi et al., 1993a; Elbadawi et al., 1993b) und Haferkamp et al. (Haferkamp and Elbadawi, 2004), die ultrastrukturell in der alternden Harnblase charakteristische Merkmale fanden: eine erhöhte Anzahl von „gap junctions“, sog. „protrusion junctions“ und „ultra-close abutments“, die atypische Muskelzellverbindungen darstellen, die Muskelzellen elektrisch koppeln und so 5-12 Muskelzellen zu einer geschlossenen Kette verbinden. Eine weitere Theorie, die neurogene (de Groat, 1997a), besagt, daß entweder der Verlust oder die Dysfunktion zentral inhibitorischer Nervenbahnen im Gehirn oder im Rückenmark oder aber eine überhöhte Sensibilisierung peripherer afferenter Bahnen in der Harnblase primitive Miktionsreflexe demaskieren, was die Detrusorhyperaktivität triggert. Ursachen könnten dieser Theorie zufolge Schäden im Gehirn (reduzierte suprapontine Inhibierung), im Rückenmark (Ausbildung primitiver spinaler Blasenreflexe) oder eine Re-Organisation der Aktivität des sakralen Miktionszentrums (über die Maturation von afferenten C-Fasern) oder die Sensitivierung peripherer afferenter Nervenenden direkt in der Blasenwand sein. Hierfür wären typische Beispiele Patienten mit MS, Patienten nach Schlaganfall oder mit einem M. Parkinson. Die dritte Theorie ist die Hypothese einer autonomen Blase (Drake et al., 2001). Diese besagt, daß der Detrusormuskel „modular“, also aus umschriebenen Muskelarealen, aufgebaut ist. Jedes Modul wird hierbei durch ein intramurales Blasenganglion oder durch ein Konvolut interstitieller Zellen definiert, die kollektiv als myovesikaler Plexus bezeichnet werden. Bei normaler Blasenfüllung findet sich eine autonome Aktivität mit Kontraktionen einzelner Module (ohne jedoch zur Miktion zu führen) sowie eine phasische sensorische Entladung. Unter bestimmten pathologischen Veränderungen kippt die Balance, entweder

durch exzessive exzitatorische oder durch Versagen inhibitorischer Inputs, was zu einer inadäquaten Verstärkung dieser autonomen Aktivität und in der Folge zu einer Detrusorhyperaktivität führen kann. Die Wahrheit dieser Theorien liegt wahrscheinlich, von Individuum zu Individuum in unterschiedlichem Maße, in der Mitte: die Pathophysiologie der OAB und Detrusorhyperaktivität beinhaltet eine Beschädigung afferenter und efferenter Nervenbahnen von und zu der Harnblase, mit einer zunehmenden Unfähigkeit der Strukturen, erhöhte afferente Informationen und eine verminderte suprapontine Inhibition aufeinander abzustimmen und zu verarbeiten, sowie die Interferenz durch eine zunehmende Sensitivität gegenüber freigesetzter kontraktionsauslösender Transmitter (Andersson et al., 2005).

9.1.2. Therapie der OAB

Die Therapie der OAB ist krankheitsspezifisch. An dieser Stelle sei - als kritische Stellungnahme – gefragt, welchen Vorteil der Kliniker aus der vagen Definition des OAB-Syndroms ziehen soll, und welche Therapieentscheidung bei dem behandelnden Arzt, sobald er einmal den OAB- Komplex „diagnostiziert“ hat, getriggert werden soll: es darf auf keinen Fall dazu führen, daß der Kliniker das OAB Syndrom unkritisch mit anticholinergen Medikamenten therapiert, ebenso wie es obsolet ist, unklares Fieber unkritisch mit Antipyretika zu verschleiern!

9.1.2.1. Änderungen des „Life-styles“

Die Therapie der OAB beinhaltet als erstem Schritt Änderungen des Lebensstils: Flüssigkeitsbilanzierung, insbesondere zum Abend (Swithinbank et al., 2005), Miktionstraining und Verhaltensänderungen, insbesondere auch bzgl. des Rauchens und Gewichtes (Bulmer et al., 2001; Burgio, 2004; Hannestad et al., 2003). Weitere konservative Ansätze sind die Verhaltens- oder biofeedbackunterstützten sowie die neuromodulatorischen

Therapien (Burgio et al., 2002; Latini et al., 2006; Tadic et al., 2007; Vasavada et al., 2007; Wang et al., 2004).

9.1.2.2. Medikamentöse Therapie

Die Behandlung des OAB Syndroms ist im weiteren jedoch Domäne der medikamentösen Therapie, in erster Linie mit Anticholinergika wie Oxybutynin, Tolterodin, Solifenacin, Trospiumchlorid oder Propiverine (Andersson and Chapple, 2001; Appell et al., 2001a; Haab et al., 2004; Madersbacher and Murtz, 2001; Nilvebrant et al., 1997; Rovner and Wein, 2003). Alle diese Medikamente erreichen einen wissenschaftlichen Evidenzlevel 1 und wurden auf der „3rd International Consultation on Incontinence“ als Grad A Empfehlung für die Behandlung der OAB ausgegeben (Andersson et al., 2005). Neuere Medikamente dieser Stoffgruppe sind Darifenacin (Hill et al., 2007) und Fesoterodine (Nitti et al., 2007). Die Abbruchrate dieser Medikamente aufgrund von Nebenwirkungen oder einer zu geringen Wirkung ist jedoch erheblich und liegt bei mindestens 25% (Herbison et al., 2003; Yarker et al., 1995). Aber auch Medikamente anderer Stoffgruppen zeigten gewisse Therapieerfolge, so z.B. Desmopressin (Hashim et al., 2006) und Duloxetin (Bump et al., 2006). Interessante Ansätze scheinen zukünftig auch die Gabe von Kalium- oder Calciumkanalblockern, von selektiven β - Adrenozeptor- Agonisten (Badawi and Langbein, 2006) oder von Gabapentin (Carbone et al., 2006) zu sein.

9.1.2.3. Topische Therapie

Die Behandlung einer OAB konnte erfolgreich durch die intravesikale Verabreichung von Capsaicin oder Resiniferatoxin (RTX) erfolgen. Diese Substanzen gehören zur Familie der Vanilloide (Cruz, 2004; Szallasi and Fowler, 2002); Capsaicin wird aus rotem Chili-Pfeffer extrahiert, RTX, ein ultrapotenten Capsaicin Analogon, aus einer afrikanischen Kaktuspflanze (*Euphorbia resinifera*) (Cruz, 2004). Gemäß dem Scoville scale ist RTX 1000 mal schärfer als

Capsaicin (Craft et al., 1995). Die Zielstruktur dieser Vanilloide in der menschlichen Harnblase ist der Vanilloidrezeptor (VR), insbesondere der VR Typ 1, der auch "Transient receptor potential channel (TRPV1)" genannt wird (Cruz, 2004; Szallasi and Fowler, 2002). Dieser Rezeptor ist in erster Linie an der Zellmembran unmyelinisierter sensorischer Nervenfasern, den C- Afferenzen lokalisiert. Die Verabreichung von Capsaicin oder RTX führt also zu einer Reduktion der C-Afferenzen und damit zu einer Desensibilisierung. Positive Resultate in Hinblick auf eine signifikante Reduktion der Pollakisurie und der Dranginkontinenz sowie auf urodynamische Parameter (in erster Linie Blasenkapazität) konnten von mehreren Autoren erbracht werden (Kuo, 2003b; Pannek et al., 2006; Silva et al., 2002).

9.1.2.4. Operative Therapie

Versagt die konservative Therapie komplett, kommen in Ausnahmefällen operative Verfahren zum Zuge, die grundsätzlich denen bei Blasenfunktionsstörungen anderer Genese gleichen (s. 8.1.2.3.) (Gross et al., 2002).

9.2. Botulinumtoxin-A Detrusor-/ Sphinkterinjektionen bei OAB - eigene Daten

Nach soliden Erfahrungen bei Patienten, anfänglich zumeist Kindern, mit neurogenen Blasenfunktionsstörungen konnten wir das BoNT/A- Therapieprocedere sehr bald auch auf Patienten mit nicht- neurogener Blasenfunktionsstörung übertragen. Daten hierüber waren bis dato noch nirgends publiziert, und wir konnten unsere Ergebnisse bereits auf der 44. Tagung der Vereinigung Norddeutscher Urologen gemeinsam mit der 8. Tagung der Berliner Urologischen Gesellschaft 2002 (Schulte-Baukloh et al., 2002d) und ein Jahr später auf dem Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie 2003 vorstellen (Schulte-Baukloh et al., 2003b).

Wesentlicher Unterschied zu den bisherigen Erfahrungen war hierbei, daß Patienten mit einer nicht- neurogenen Blasenfunktionsstörung nur in Ausnahmefällen den intermittierenden Einmalkatheterismus durchführen, was grundsätzlich die Gefahr eines postinterventionellen Harnverhaltes in sich birgt.

9.2.1. Subjektive Patientenzufriedenheit nach Botulinumtoxin- A Injektionen bei Detrusorhyperaktivität (Schulte-Baukloh et al., 2005b)

9.2.1.1. Material und Methoden: Es wurden 38 Patienten (36 Frauen, 2 Männer, Durchschnittsalter 59 (31-91) Jahre) in die Studie aufgenommen. Einschlusskriterien waren eine urodynamisch nachgewiesene neurogene Detrusorhyperaktivität bei bekannter neurogener Grunderkrankung (n=15) bzw. eine Detrusorhyperaktivität bei idiopathischer Detrusorinstabilität (n=23). Die Entleerung der Blase erfolgte weit überwiegend spontan, bei neurogener Entleerungsstörung teilweise jedoch auch mittels intermittierendem Einmalkatheterismus. Eine vorangegangene vesikotrope Medikation hatte sich in der

Dämpfung der Detrusorhyperaktivität als nicht ausreichend erwiesen oder war von den Patienten nicht toleriert worden. Zur genauen prätherapeutischen Evaluation siehe 9.2.2.1.

- Die urodynamischen Untersuchung erfolgte mit einem 8 Char Microtip Katheter, Füllungsgeschwindigkeit 20ml/min, und eine signifikante Detrusorwelle wurde ab $>10\text{cmH}_2\text{O}$ angenommen.
- Es wurde ein Miktionstagebuch geführt und hier auch der Vorlagenverbrauch dokumentiert.
- Es erfolgten sonographische Restharmessungen.
- Zur subjektiven Patientenbefragung kamen die drei in der Appendix II genannten validierten Testinstrumente (UDI-6, SSI, SII) zur Anwendung.
- Urodynamische Kontrollen sowie eine erneute Vorlage der Fragebögen erfolgte nach einem, drei und sechs Monaten.

9.2.1.2. Ergebnisse: Die urodynamischen Ergebnisse nach BoNT/A Injektion sind in der Abb. 9.1. dargestellt. In der Tat spiegeln sich die objektiv positiven Ergebnisse gleichermaßen auch in der Abnahme der Symptomenscores in allen untersuchten Meßinstrumenten wider (Abb. 9.2.). Auffällig ist hierbei, dass der subjektive Benefit über den Untersuchungszeitraum weitgehend konstant blieb, obwohl die urodynamischen Verlaufskontrollen bereits ein Nachlassen der BoNT/A Wirkung signalisierten. Eine detailliertere Darstellung des UDI-6 nach drei Monaten (Abb. 9.3.) zeigt die Abnahme der initial am höchsten bezifferten Kardinalsymptome einer Detrusorhyperaktivität (Pollakisurie, Dranginkontinenz) um knapp 40%, jedoch werden auch die Symptome “Urinverlust bei körperlicher Aktivität“ und “Schmerzen/ Missempfinden“ durch die BoNT/A Therapie positiv beeinflusst. Entsprechend dem Therapieansatz der Dämpfung der hyperaktiven Blasenfunktion durch BoNT/A wurde das Symptom “Schwierigkeiten beim Entleeren der Blase“ nicht signifikant verändert und zeigte tendenziell sogar eine leichte Zunahme. Fragen aus dem SII, die die soziale Mobilität

betreffen (z.B.: „Wie oft kommt es vor, dass Sie Aktivitäten (z.B. Ausgehen, Einkaufen) unterlassen aus Angst davor Urin zu verlieren?“) wurden im Vergleich zum Ausgangsbefund um mehr als 60% besser bewertet, und dieses anhaltend über 6 Monate. Weitere wichtige Ergebnisse fanden sich bei der Erhebung der Zufriedenheitsskalen: so bewerteten 90% der Patienten ihre Miktionsverhältnisse („Alle Dinge zusammengenommen, wie ist ihre Urinkontrolle jetzt im Vergleich zum Zustand vor der Injektionstherapie?“) als eindeutig verbessert, 93% würden sich erneut für diese Therapieart zur Behandlung ihrer Blasenentleerungsstörung entscheiden. Die Miktionsfrequenz sank bei 31 spontan miktierenden Patienten um durchschnittlich 29%; diesbezüglich scheinen Patienten mit neurogener Blasenentleerungsstörung tendenziell besser auf die BoNT/A Therapie anzusprechen (Reduktion der Miktionsfrequenz tagsüber bis zu 44%) als Patienten mit vielseitig medikamentös austherapierter idiopathischer Detrusorhyperaktivität. Eine Zufriedenheitsskala (0= völlig unzufrieden bis 10= sehr zufrieden) wurde hingegen mit 6,9 nur mäßig gut beziffert. Subjektive Nebenwirkungen ohne Spezifizierung wurden in 6,7% berichtet. Der Vorlagenverbrauch sank um 37,5%. Der Restharn war klinisch irrelevant und führte in keinem Falle zur Initiierung des Einmalkatheterismus. Die „restharnprotektive“ Mitinjektion des M. sphincter externus führte bei wenigen Patientinnen zu einer passager aufgetretenen und gering ausgeprägten Belastungsinkontinenz; dieses blieb aber ohne Auswirkung auf die ansonsten sehr hohe Zufriedenheit mit der Injektionstherapie.

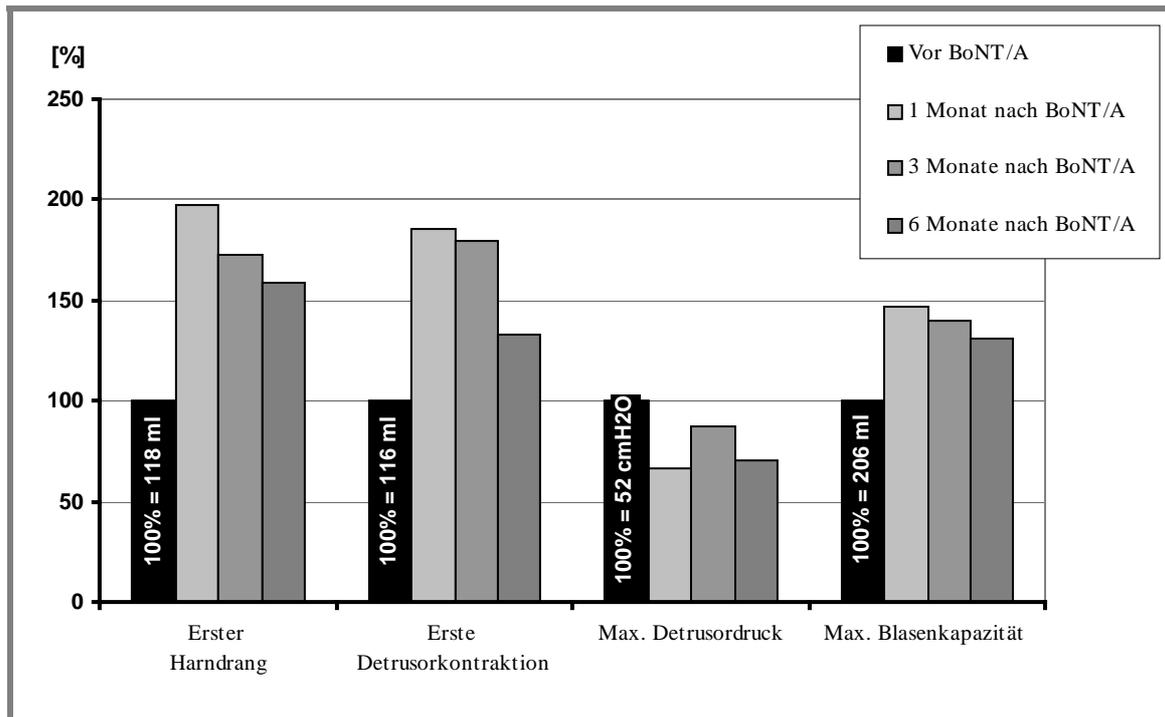


Abb. 9.1. Durchschnittliche urodynamische Parameter vor und relative Veränderungen 1, 3 sowie 6 Monate nach BoNT/A Injektion. Der jeweilige Ausgangswert wurde 100 % gesetzt, der Absolutwert vor Injektion ist in der Säule angegeben.

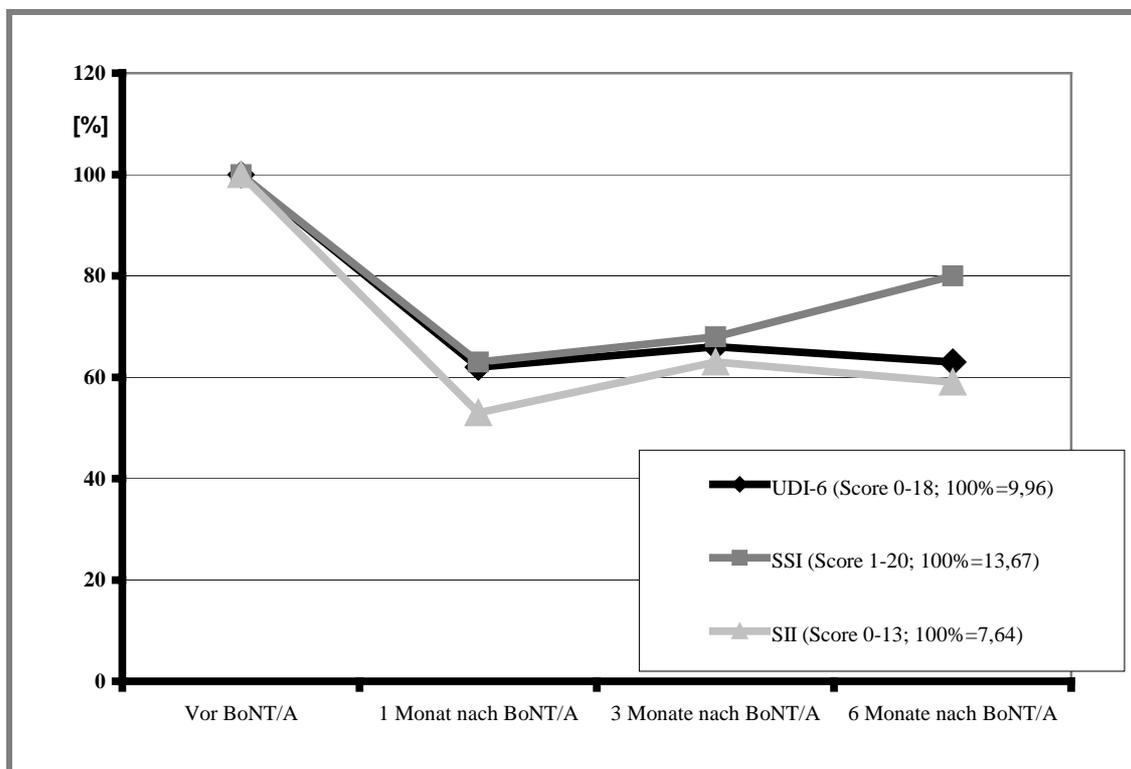
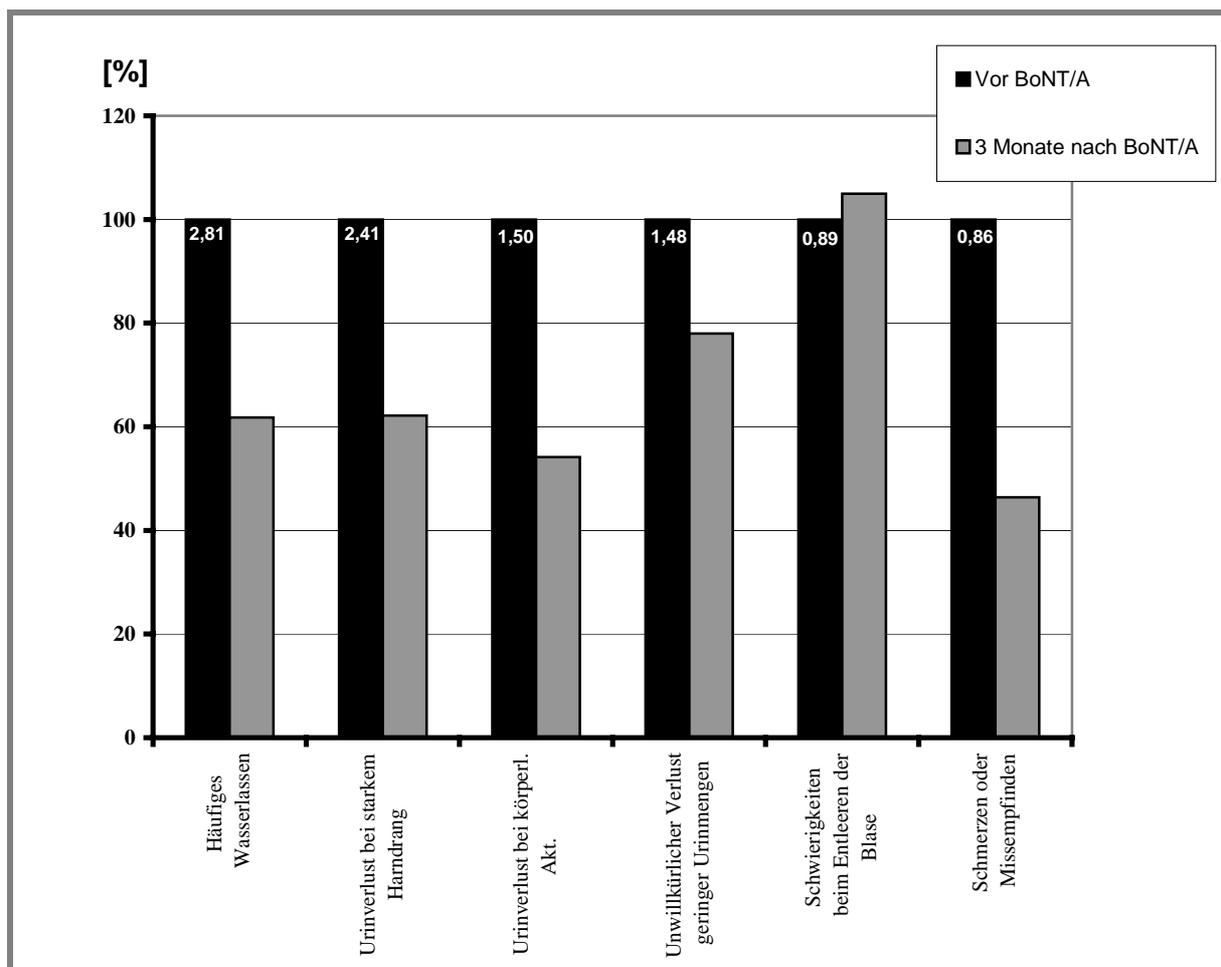


Abb.9.2. Relative Veränderungen der validierten Testinstrumente UDI-6, SSI und SII 1, 3 sowie 6 Monate nach BoNT/A Injektion. Der jeweilige Ausgangswert wurde 100% gesetzt, der Absolutwert vor Injektion ist in der Legendenbox angegeben.



Ab. 9.3. Detaillierte Scores im Urogenital Distress Inventory (UDI-6) vor (dunkle Säulen) und relative Veränderungen 3 Monate nach (helle Säulen) BoNT/A Injektion. Der jeweilige Ausgangswert wurde 100 % gesetzt, der Absolutwert vor Injektion ist in der dunklen Säule angegeben. Die Frage lautete: „Haben Sie eines der nachfolgend genannten Symptome und falls ja, wie sehr fühlen Sie sich dadurch belästigt?“ Jede Frage konnte mit 0 (überhaupt nicht) bis 3 (erheblich) angekreuzt werden. Der Grafik ist zu entnehmen, daß die Fragen über gehäufte Miktionsfrequenz und Dranginkontinenz (Fragen 1 + 2) primär am höchsten gescored wurden und sich nach der Therapie am stärksten veränderten.

9.2.2. Botulinumtoxin/A Detrusor- und Sphinkterinjektionen in der Behandlung der OAB: Objektive Ergebnisse und subjektive Zufriedenheit (Schulte-Baukloh et al., 2005c)

In dieser größten Studie gingen ausnahmslos Patienten mit einer nicht- neurogenen OAB ein. Sie wies in unseren Studien das längste Followup nach Einzeltherapie auf und widmete sich insbesondere auch dem Problem der postinterventionellen Harnretention. Hier wird das Kapitel 'Material und Methoden' detailliert dargestellt und dient exemplarisch auch für die anderen vorangegangenen Studien bei Erwachsenen:

9.2.2.1. Material und Methoden: Von Januar 2001 bis Dezember 2004 wurden 41 Frauen und 3 Männer (Durchschnittsalter 66,1 (Range 30-91, Median 67) Jahre) in diese Studie eingeschlossen. Kriterien zum Einschluß waren Symptome einer OAB entsprechend der ICS Definition (Abrams et al., 2002): Erhöhte Miktionsfrequenz am Tage und in der Nacht (>8/24h), mit imperativem Harndrang sowie mit oder ohne Dranginkontinenz. Ausschlußkriterium waren neurogene Blasenfunktionsstörungen. Die Symptome hatten sich zuvor refraktär gegenüber konservativen Maßnahmen wie einer anticholinergen Medikation, einer Verhaltens- oder biofeedbackunterstützten Therapie sowie gegenüber neuromodulatorischen Verfahren gezeigt. Eine anticholinerge Medikation wurde mindestens 14 Tage vor Einschluß gestoppt außer bei vier Patienten, die wegen andernfalls unerträglicher Symptome auf die weitere Einnahme bestanden; diese Patienten waren angehalten, die Medikation in konstanter Dosierung über den gesamten Studienzeitraum strikt beizubehalten. Ebenso mußten andere ggf. eingenommene vesikotrope Medikamente (z.B. Alphablocker) entweder 14 Tage vorher abgesetzt werden oder in gleicher Dosierung weitergenommen werden. An Voruntersuchungen wurde ein standardisiertes Miktionsstagebuch über 3 Tage (unter separierter Dokumentation der Miktionsfrequenz am Tage (6-23 Uhr) bzw. in der Nacht (23-6 Uhr) geführt; es erging eine detaillierte Anamneseerhebung, eine körperliche und neurourologische Untersuchung sowie ein Urinlabor. Bei Auffälligkeiten wurde zudem eine Zystoskopie, bei Frauen zudem routinemäßig eine vaginale Untersuchung zum Ausschluß einer anatomischen Ursache durchgeführt. Eine Restharnmessung erfolgte über den urodynamischen Meßkatheter. Die urodynamische Untersuchung wurde mit dem Urodynamikgerät Typ „Libra“ der Firma Medical Measurement Systems (MMS), Holland, durchgeführt (intravesikaler Meßkatheter Typ UROBAR-ELS 8 (8 Char. Mikrotipkatheter) der Firma Rehau, Deutschland, Messung des intraabdominellen Druckes mittels 10 Char. rektalem Ballonkatheters (Firma Porge`s, Frankreich); zudem Ableitung der muskulären Beckenbodenaktivität mittels perineal angebrachter Klebeelektroden, Firma Kendall,

Deutschland). Die Füllungsrate betrug konstant 20ml/min bei 32°C. In der urodynamischen Untersuchung wurden folgende Parameter, strikt den Kriterien des ICS Standardization Committee entsprechend, erhoben: Volumen bei Auftreten der ersten ungehemmten Detrusorkontraktion (eine ungehemmte Detrusorwelle >10 cmH₂O wurde als signifikant gewertet (nicht ICS Kriterium)), Volumen bei starkem Harndrang, der maximale Detrusordruck sowie die maximale Blasenkapazität. Zur Evaluation der subjektiven Symptome kamen drei validierte Inkontinenzfragebögen zur Anwendung: der Urogenital Distress Inventory (UDI-6) (Uebersax et al., 1995), der Symptom Severity Index (SSI) und der Symptom Impact Index (SII) (Black et al., 1996). Der UDI-6 liefert Informationen über die urologischen Symptome einer OAB, einer Belastungsincontinenz oder einer Blasenaußlaßobstruktion, der Summenscore dieses Fragebogens reicht von 0 (keine Symptome) bis 18 (stark beeinträchtigende Symptome). Der SSI und der SII sind valide und zuverlässige Instrumente zur Einschätzung des Schweregrades der Inkontinenz: der SSI fokussiert hierbei auf die Inkontinenz selbst (erhöhte Miktionsfrequenz, Menge des Urinverlustes sowie Aktivitäten, die zum Urinverlust führen etc.) und scored von 0 (keine Symptome) bis 20 (immer Symptome); der SII zielt auf die Auswirkung dieser Blasensymptome auf das tägliche Leben und auf soziale Aktivitäten, und dieser scored von 0 bis 13 (siehe Appendix II). Die Fragebögen wurden von den Patienten alleine ausgefüllt, um eine Einflußnahme durch die Studiengruppe auszuschließen. Die BoNT/A Injektion erfolgte unter stationären Bedingungen. 200- 300 U BoNT/A (BOTOX[®], Fa. Allergan, Irvine, Californien), aufgelöst in 20ml isotoner NaCl Lösung, wurden zystoskopisch (21 Char. starres Zystoskop, 70° Optik) über eine 6 Char. Injektionsnadel (Fa. Wolf Endoskope, Deutschland) transmural an ca. 40 Stellen des Detrusormuskels injiziert. Vor dieser Studie hatten wir wegen Bedenken eines iatrogenen vesikoureteralen Refluxes, entsprechend den Empfehlungen von Schurch et al. (Schurch et al., 2000) das Trigonum ausgespart; mittlerweile führen wir die Injektion unter Einbezug des Blasenbodens und Trigonombereiches durch, da die Gefahr

besagten Refluxes offenbar überschätzt worden war (Chancellor and Smith, 2005; Karsenty et al., 2007).

Patienten, die bereits präoperativ eine Restharnbildung auch nur geringer Ausprägung (≥ 15 ml) aufwiesen (n=22), erhielten zur Vermeidung einer postoperativen Harnretention zusätzlich eine Quadranteninjektion in den M. sphincter externus (50-100U); hierbei erhielten Patienten mit einem höheren Risiko der Retention (höheres Restharnvolumen präoperativ, Männer) eine höhere Dosierung. 300U BOTOX[®] Gesamtdosis wurden dennoch nie überschritten. Bei Männern erfolgte die Sphinkterinjektion mit einer 25° Optik transurethral, bei Frauen mittels paraurethraler Injektion mit Spritze und 22 gauge Kanüle (s. Abb. 6.1 - 6.3). Die Gruppe der alleinigen Detrusorinjektion wird im folgenden „Gruppe D“, die mit kombinierter Detrusor- und Sphinkterinjektion „Gruppe D+S“ genannt. Der Eingriff erfolgte unter Allgemein-, Spinal- oder Lokalanästhesie, letztere in Kombination mit einer Sedoanalgesie. Die Lokalanästhesie bestand aus 50ml Lidocain 0,5%, welches 20min. vor dem Eingriff über einen Katheter eingebracht wurde. Hierunter waren die Patienten während der Behandlung stets beschwerdefrei. Dieses Vorgehen eignet sich jedoch nur bei alleiniger Detrusorinjektion. Ein Ballon- Dauerkatheter wurde über mind. 6 Stunden, meist jedoch bis zum nächsten Tag belassen. Die Entlassung erfolgte i.allg. am nächsten Tag.

Followup- Visiten erfolgten nach 1, 3, 6 und 9 Monaten. Zusätzlich zu den bereits präoperativ erfolgten Untersuchungen (inklusive 3- Tages Miktionstagebuch) wurde am 3- Monats Followup ein zusätzlicher Zufriedenheitsfragebogen ausgehändigt (Choe et al., 2000) (siehe Appendix II) Die Ergebnisse sind als Mittelwerte \pm Standardabweichung der Mittelwerte („Standard Error of the Means (SEM)“) angegeben. Die statistische Analyse erfolgte mittels Wilcoxon test für Paardifferenzen, dem Mann-Whitney test sowie dem Pearson χ^2 Test, ein $p < 0.05$ wurde als statistisch signifikant akzeptiert. Das Studienprotokoll war von der Ethikkommission der Freien Universität Berlin genehmigt.

9.2.2.2. Ergebnisse

9.2.2.2.1. Die Ergebnisse im Miktionstagebuch sind in Tab. 9.1. wiedergegeben, die relativen Veränderungen in Abb.9.4. dargestellt:

	Vor BoNT/A Injektion	1 Monat nach BoNT/A Injektion	3 Monate nach BoNT/A Injektion	6 Monate nach BoNT/A Injektion	9 Monate nach BoNT/A Injektion
Miktionsfrequenz tags [n]	9.67 ± 0.60	8.52 ⁺ ± 0.40	8.09 ⁺ ± 0.36	8.42 ^{n.s.} ± 0.51	8.81 ^{n.s.} ± 0.80
Miktionsfrequenz nachts [n]	2.38 ± 0.41	2.00 ⁺ ± 0.24	1.57 ⁺ ± 0.18	1.82 ^{n.s.} ± 0.35	1.75 ^{n.s.} ± 0.35
Max. Miktionsvolumen [ml]	227.03 ± 25.46	258.98 ⁺ ± 24.22	269.75 ⁺ ± 21.70	283.35 ^{n.s.} ± 36.39	220.56 ^{n.s.} ± 35.15
Vorlagenverbrauch [n]	4.22 ± 0.53	n.a.	n.a.	2.39 ⁺ ± 0.42	n.a.

Tab. 9.1. Miktionsfrequenz tags, Miktionsfrequenz nachts, max. Miktionsvolumen und Vorlagenverbrauch vor und 1, 3, 6 und 9 Monate nach BoNT/A Injektion. Angabe der durchschnittlichen Absolutwerte ± SEM (= standard error of the means). + = p < 0.05; n.s. = nicht signifikant; n.a. = nicht ausgewertet

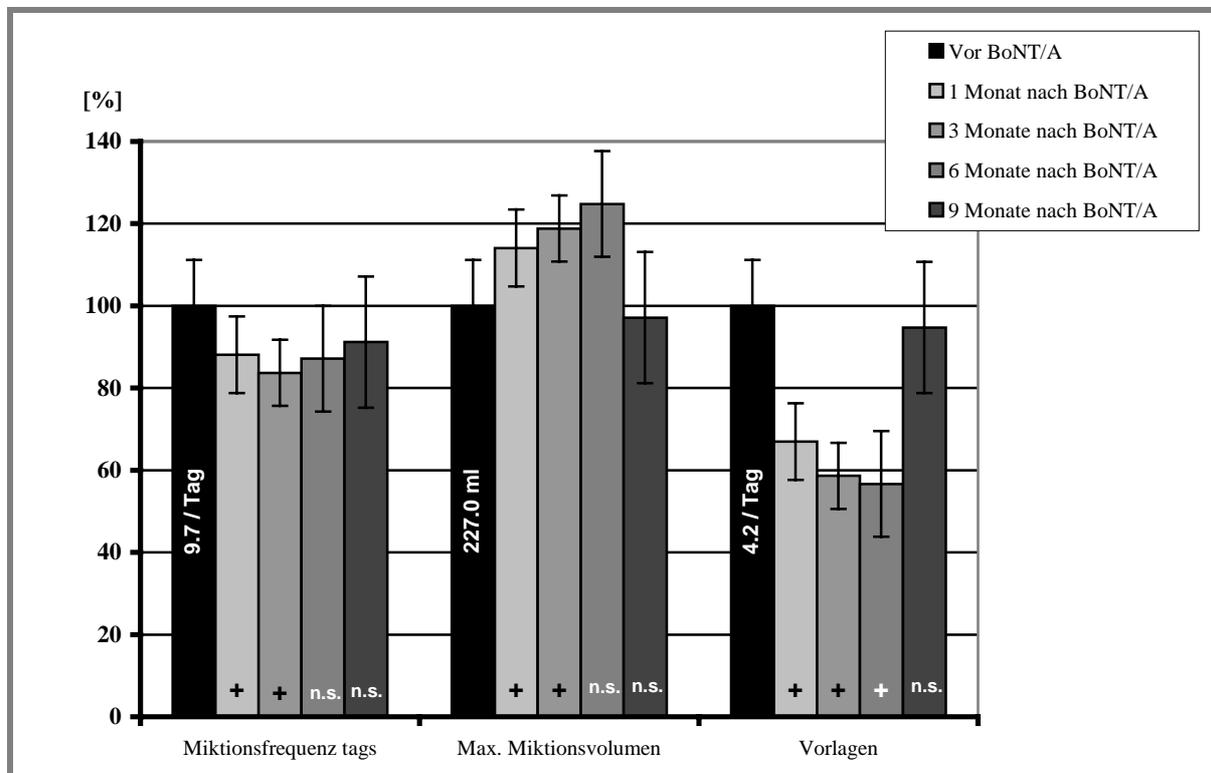
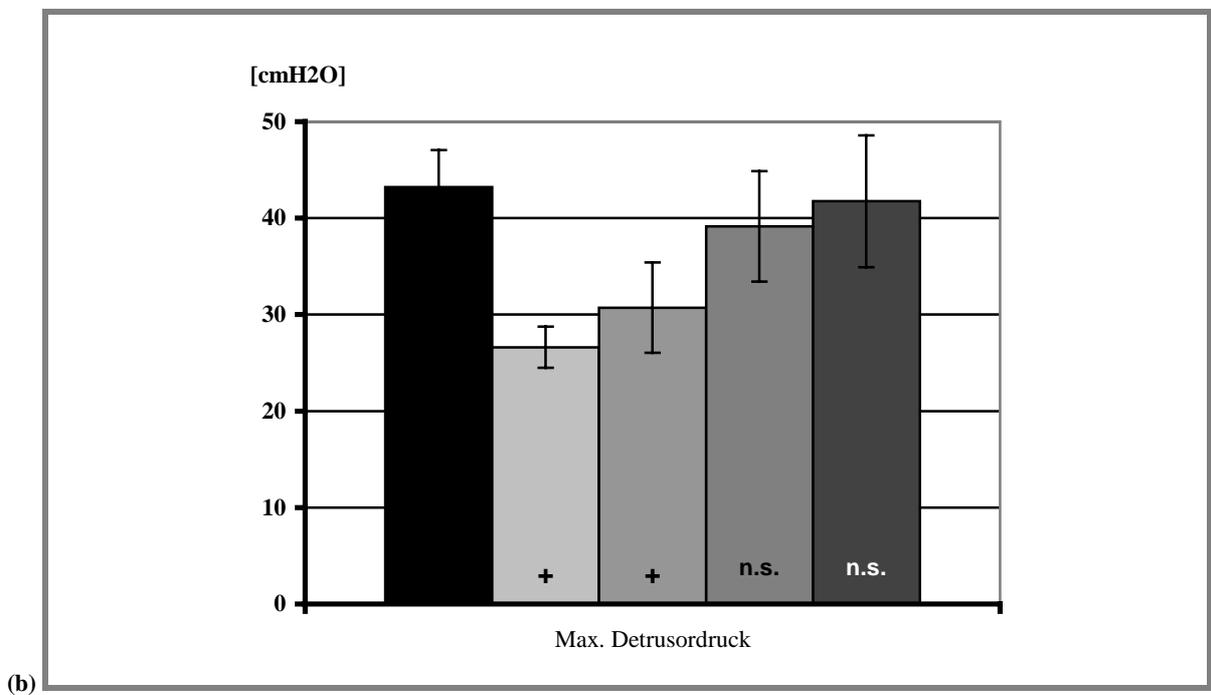
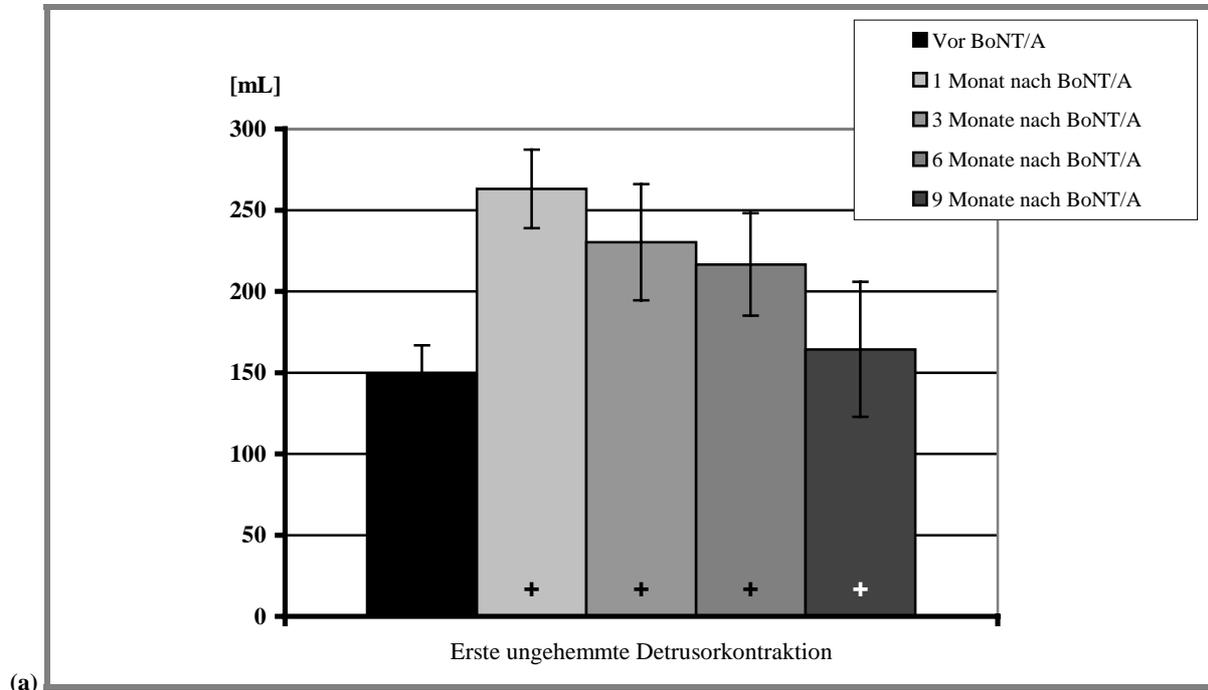


Abb.9.4. Miktionstagebuch vor und relative Veränderungen 1, 3, 6 und 9 Monate nach BoNT/A Injektion. Der jeweilige Ausgangswert wurde 100 % gesetzt, der Absolutwert vor Injektion ist in der Säule angegeben. + = p < 0.05; n.s. = nicht signifikant.

9.2.2.2. Die urodynamischen Parameter spiegeln sich in Absolutwerten in den Abb. 9.5 a-c wider, weitere urodynamische Werte finden sich in Tab. 9.2.



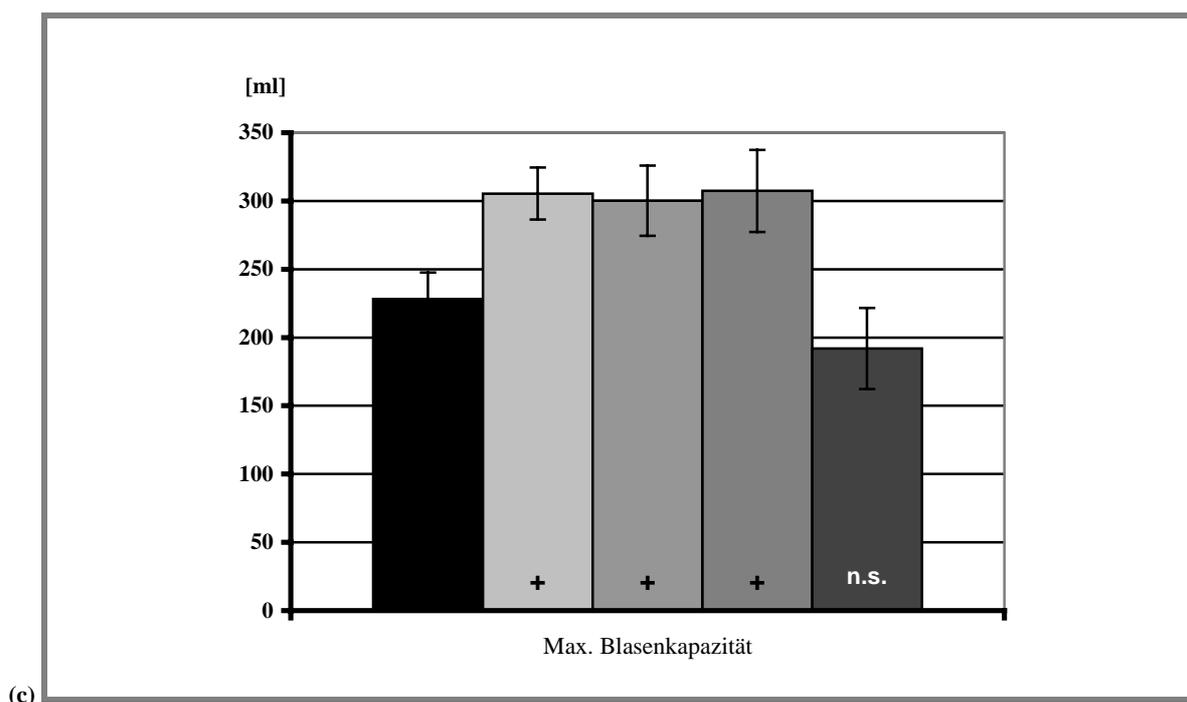


Abb.9.5.a-c Urodynamische Ergebnisse vor und 1, 3, 6 und 9 Monate nach BoNT/A Injektion. + = $p < 0.05$; n.s. = nicht signifikant.

	Vor BoNT/A Injektion	1 Monat nach BoNT/A Injektion	3 Monate nach BoNT/A Injektion	6 Monate nach BoNT/A Injektion	9 Monate nach BoNT/A Injektion
Starker Harndrang [ml]	194,42 ± 19,10	302,57 ± 19,66	266,59 ± 25,75	301,50 ± 26,01	178,75 ± 41,74
Blasencompliance [ml/ cmH₂O]	27 ± 3,74	50 ± 11,22	36 ± 5,91	41 ± 15,92	21 ± 10,51
Anzahl ungehemmter Detrusorwellen [n]	1,4 ± 0,19	0,9 ± 0,13	0,6 ± 0,16	0,9 ± 0,22	1,3 ± 0,45

Tab.9.2. Urodynamisch Parameter: starker Harndrang, Blasencompliance sowie Anzahl der ungehemmten Detrusorwellen vor und 1, 3, 6 und 9 Monate nach BoNT/A Injektion. Angabe der durchschnittlichen Absolutwerte ± SEM (= standard error of the means). Signifikanzen wurden hierfür nicht errechnet.

9.2.2.2.3. Ergebnisse der subjektiven Patientenzufriedenheit: Die Evaluation der Meßinstrumente UDI-6, SSI und SII ergaben eine eindeutige Reduktion der subjektiv empfundenen Symptome nach 1, 3 und 6 Monaten (zwischen 16,1% bis zu 43%), dieser positive Effekt war nach 9 Monaten indes quasi verschwunden (Abb. 9.6.).

Zur Auswertung des Zufriedenheitsfragebogens nach 3 Monaten: Die Patientenzufriedenheit mit dem subjektiv empfundenen Ergebnis der Therapie lag bei 86%, der Zufriedenheitsscore (s. Frage 9 im Fragebogen, Appendix II) mittelte jedoch nur $6,60 \pm 0,7$. Dieser Wert überrascht, insbesondere weil die subjektive Einschätzung der Urinkontrolle im Vergleich zu vor der Therapie (1 = besser, 2 = gleich, 3 = schlechter) durchschnittlich mit 1,3 beziffert wurde, und nur 5,3% der Patienten berichteten über das Auftreten - nicht weiter spezifizierter- Nebenwirkungen. Zudem würden 86% der Patienten erneut dieses Verfahren zur Behandlung ihrer Blasenprobleme wählen. Kein Patient mußte auch nur zeitweise einmalkatheterisiert werden; jedoch wurde ein „Gefühl der nicht vollständigen Blasenentleerung“ (0 = nie bis 3 = häufig, s. Frage 11 im Fragebogen, Appendix II) im Mittel mit 1,16 beziffert, d.h. bei einigen Patienten tritt ein Restharngefühl nach dieser Therapie auf.

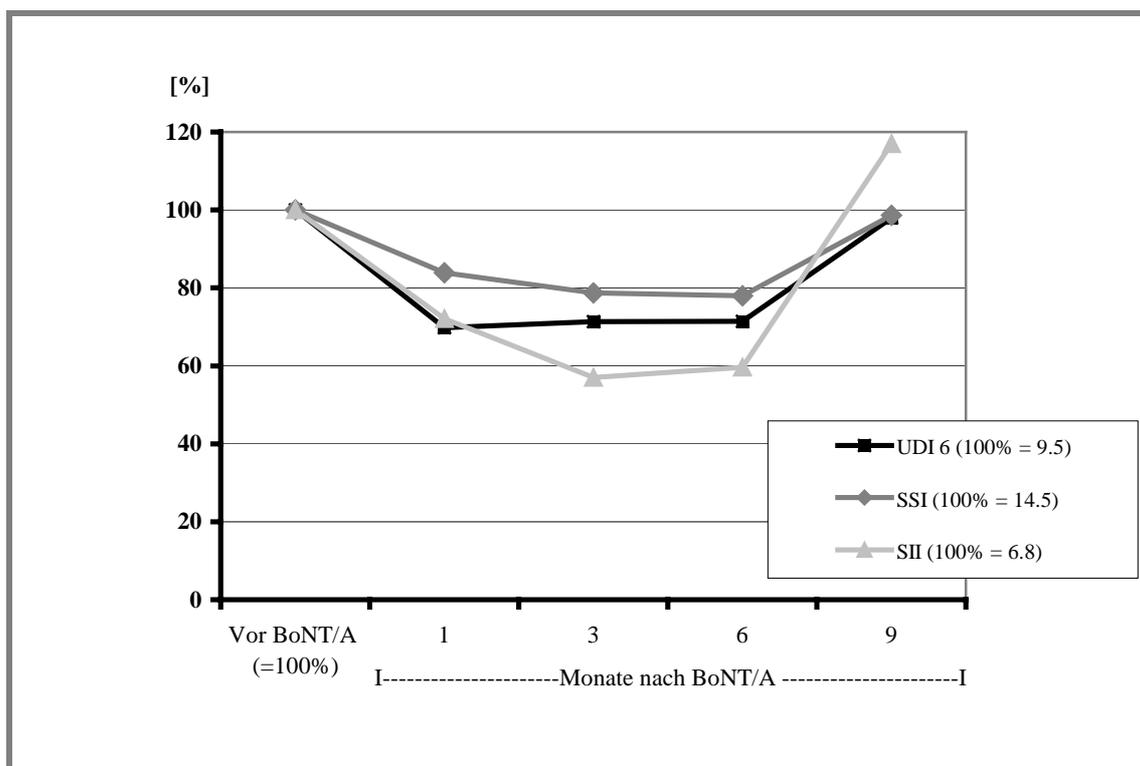


Abb.9.6. Durchschnittliche Scores im Urogenital Distress Inventory (UDI-6), Symptom Severity Index (SSI), und Symptom Impact Index vor und relative Veränderungen 1, 3, 6 und 9 Monate nach BoNT/A Injektion. Der jeweilige Ausgangswert wurde 100 % gesetzt, der Absolutwert vor Injektion ist in der Legendenbox angegeben. Im UDI-6 rangiert der Symptomenscore von 0 (keine Symptome) bis 18 (stark belästigende Symptome), (Uebersax et al., 1995). Im SSI rangiert der Score von 0 (keine Symptome) bis 20 (immer Symptome); im SII entsprechend von 0 bis 13 (Black et al., 1996). Die Veränderungen nach 1,3 und 6 Monaten waren signifikant ($p < 0.05$), nicht jedoch der 9-Monats Wert.

9.2.2.2.4. Vergleich der alleinigen Detrusorinjektion versus kombinierter Detrusor- / Sphinkterinjektion: Keine signifikanten Unterschiede zwischen der „Gruppe D“ und der Gruppe „D+S“ gab es bei der Auswertung der Miktionstagebücher oder der urodynamischen Werte, ebenso nicht bei dem Großteil der Fragebögen. Die Unterschiede im Detail waren: der Restharn nach alleiniger Detrusorinjektion war deutlich höher als unter der kombinierten Detrusor- und Sphinkterinjektion im 1 Monats- Followup (Abb.9.7.). Bezüglich einer de-novo Belastungsinkontinenz sind die Daten uneinheitlich. Die Reduktion der verwendeten Vorlagen war signifikant geringer in der Gruppe D+S (-32%) als in der Gruppe D (-44%), s. Abb. 9.8. Keine signifikanten Unterschiede gab es indes in der Beantwortung der Frage 3 des UDI-6 („Urinverlust bei körperlicher Aktivität“) ($p=0,333$) und der Frage 5 des SSI („Wie oft haben Sie in der vergangenen Woche Urin verloren?“) ($p=0,853$). Ein leichter Unterschied ($p=0,22$) fand sich in der Beantwortung der Frage 4 des UDI-6 („unwillkürlicher Verlust von geringen Urinmengen (Tropfen)“) nach 3 Monaten: „ein wenig“ wurde etwas häufiger von der Gruppe D+S ($n=3$) angekreuzt als von der Gruppe D ($n=0$). Ebenso wurde die Frage 1 des SSI (Wie oft werden Sie nass oder verlieren Urin?) in gleicher Weise diskrepanz beantwortet, ebenfalls ohne statistische Signifikanz ($p=0,356$). Insgesamt bleibt nach Auswertung der Fragebögen lediglich ein leichter Trend dahinweisend, daß eine leicht erhöhte Belastungsinkontinenz nach zusätzlicher Sphinkterinjektion nicht ausgeschlossen werden kann. Dem zum Trotz besteht kein signifikanter Unterschied in der Zufriedenheit mit der Therapie insgesamt ($p=0,274$), da offensichtlich die Verbesserung der imperativen Drangsymptomatik sowie der Pollakisurie bei weitem die möglicherweise geringe Zunahme der de-novo Belastungsinkontinenz überwiegt.

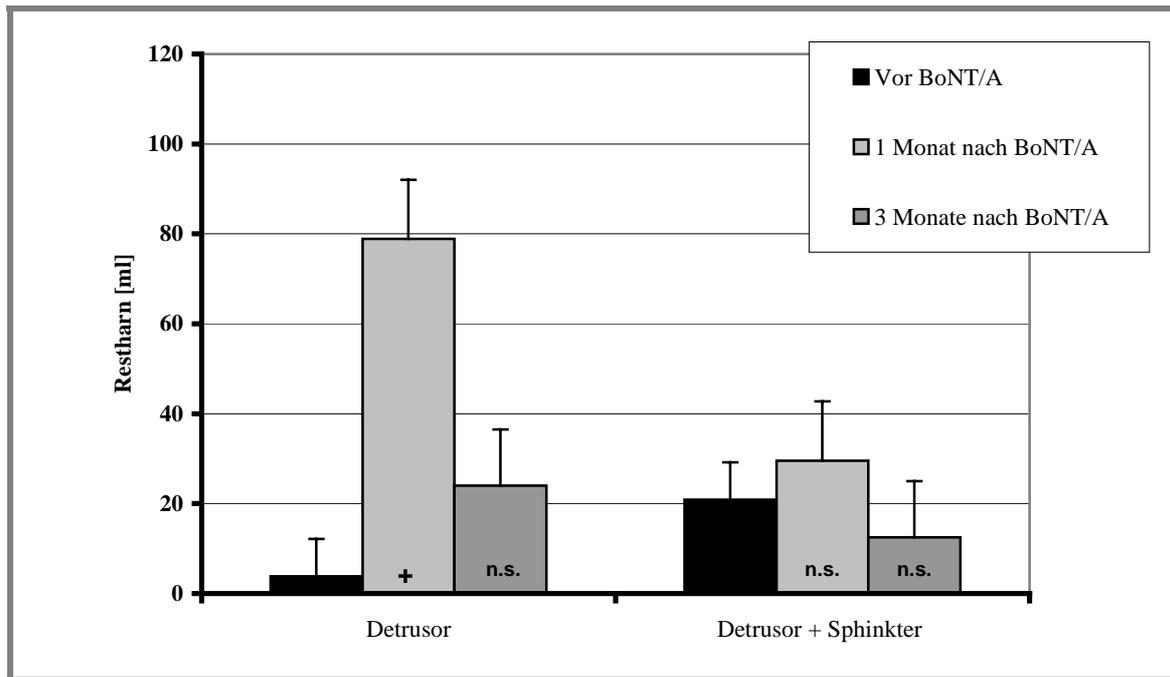


Abb.9.7. Veränderungen des Restharn vor und 1 bzw. 3 Monate nach alleiniger Detrusorinjektion (Gruppe D (n=22), links) bzw. nach kombinierter Detrusor- und Sphinkterinjektion (Gruppe D+S (n=22), rechts). + = $p < 0.05$; n.s. = nicht signifikant.

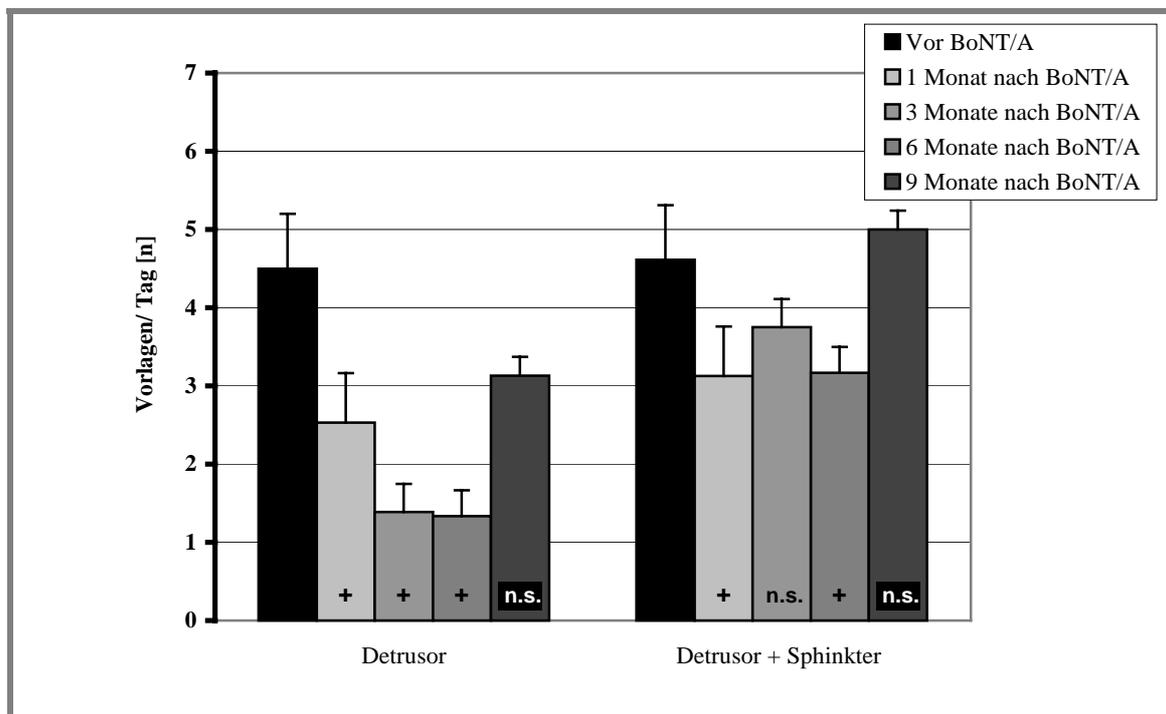


Abb.9.8. Veränderungen des Vorlagenverbrauchs vor und 1, 3, 6 sowie 9 Monate nach alleiniger Detrusorinjektion (Gruppe D (n=22), links) bzw. nach kombinierter Detrusor- und Sphinkterinjektion (Gruppe D+S (n=22), rechts). + = $p < 0.05$; n.s. = nicht signifikant.

9.2.2.2.5. Dauer der Wirkung und Nebenwirkungen: Die BoNT/A Therapie hielt in allen untersuchten Parametern 6 Monate an, und sie wurde sehr gut vertragen, ohne das Auftreten von systemischen oder lokalen Nebenwirkungen.

9.2.3. Botulinumtoxin/A zur Therapie der OAB ohne nachweisbare Detrusorhyperaktivität: Urodynamische Ergebnisse und subjektive Zufriedenheit (Schulte-Baukloh et al., 2005d)

9.2.3.1. Material und Methoden: 7 Patienten, alle weiblich (mittleres Alter 61,1 Jahre (Range 51-59, Median 59) wurden im Zeitraum von Juli 2002 bis Januar 2004 in diese Studie eingeschlossen. Alle hatten Symptome einer OAB, die sich einer konservativen Therapie refraktär gegenüber erwiesen. Ausschlußkriterium waren Patienten mit typischen Zeichen einer interstitiellen Zystitis, wie bspw. schmerzhaften Blasen- oder Beckenbodenbeschwerden. Zudem wurden nur Patientinnen eingeschlossen, bei denen sich urodynamisch eine Detrusorhyperaktivität ausschließen ließ. Bzgl. der weiteren Voruntersuchungen und des Therapieprocedere siehe 9.2.2.1.

- Die Erhebung eines unauffälligen Zystoskopiebefundes war immanent.
- Die Füllungsgeschwindigkeit betrug anfänglich ebenfalls 20ml/min, zusätzlich wurde jedoch zum sicheren Ausschluß einer Detrusorinstabilität die Füllungsgeschwindigkeit rapide erhöht (bis zu 100ml/min).
- In der Urodynamik wurde zusätzlich das Füllungsvolumen bei Angabe des ersten Harndranges mit ausgewertet (da sensorische OAB)
- Bei allen Patientinnen erfolgte eine zusätzliche Sphinkterinjektion wie unter 9.2.2.1 beschrieben. Die Detrusorinjektionen erfolgten unter Einschluß von Blasenboden und Trigonum.
- Statistik: Wilcoxon-Test, Signifikanz ab $p < 0,05$

9.2.3.2. Ergebnisse:

9.2.3.2.1. Die Ergebnisse im Miktionstagebuch und die urodynamischen Ergebnisse sind in den Tabellen 9.3. und 9.4. sowie, zur besseren Visualisierung, prozentual in der Abbildung 9.9 wiedergegeben. Postoperativ kam es zu keiner nennenswerten oder gar signifikanten Zunahme des Restharns (<15ml).

	Vor BoNT/A Injektion	1 Monat nach BoNT/A Injektion	3 Monate nach BoNT/A Injektion	6 Monate nach BoNT/A Injektion
Miktionsfrequenz tags [n]	9.0 ± 0.79	10.0 ± 0.72	8.1 ± 0.45	7.4 ± 0.86
Miktionsfrequenz nachts [n]	1.9 ± 0.23	0.9 ± 0.27	1.0 ± 0.18	1.5 ± 0.35
Vorlagenverbrauch [n]	4.2 ± 0.56	1.9 ± 1.07	2.4 ± 1.42	1.5 ± 0.57

Tab. 9.3. Miktionsfrequenz tags, Miktionsfrequenz nachts und Vorlagenverbrauch vor und 1, 3 , und 6 Monate nach BoNT/A Injektion. Angabe der durchschnittlichen Absolutwerte ± SEM (= standard error of the means). Signifikanzen siehe Abb 9.9.

	Vor BoNT/A Injektion	1 Monat nach BoNT/A Injektion	3 Monate nach BoNT/A Injektion	6 Monate nach BoNT/A Injektion
Erster Harndrang [ml]	149.6 ± 47.86	233.0 ^{n.s.} ± 39.39	230.3 ^{n.s.} ± 27.71	240.0 ⁺ ± 59.79
Starker Harndrang [ml]	222.5 ± 38.86	295.8 ^{n.s.} ± 33.02	348.2 ⁺ ± 45.42	292.0 ^{n.s.} ± 32.54
Max. Blasenkapazität [ml]	325.1 ± 49.05	354.2 ^{n.s.} ± 37.93	391.2 ⁺ ± 47.70	371.2 ^{n.s.} ± 36.46

Tab. 9.4. Urodynamisch Parameter: erster Harndrang, starker Harndrang und max. Blasenkapazität vor und 1, 3 und 6 Monate nach BoNT/A Injektion. Angabe der durchschnittlichen Absolutwerte ± SEM (= standard error of the means). + = p < 0.05; n.s. = nicht signifikant.

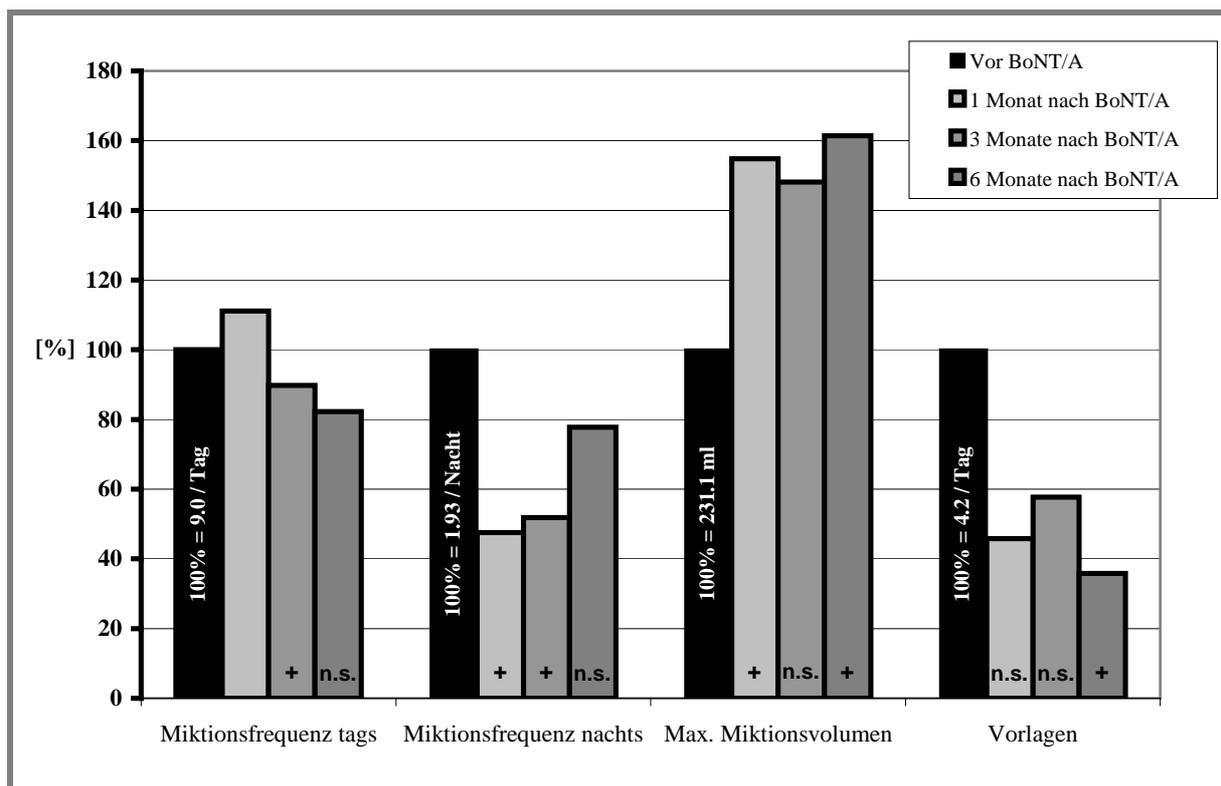


Abb. 9.9. Miktionstagebuch vor und relative Veränderungen 1, 3, und 6 Monate nach BoNT/A Injektion. Der jeweilige Ausgangswert wurde 100 % gesetzt, der Absolutwert vor Injektion ist in der Säule angegeben. + = $p < 0.05$; n.s. = nicht signifikant

9.2.3.2.2. Ergebnisse der Inkontinenzfragebögen und des Zufriedenheitsfragebogens: der

UDI-6 verbesserte sich nach 1, 3 und 6 Monaten von 10.0 ± 1.21 auf 9.0 ± 2.30 , 6.5 ± 1.88 und 5.8 ± 1.43 ; auf die Frage des „Urinverlustes bei körperlicher Aktivität“ kam es in dieser Serie zu keiner Zunahme des Scores, indirekt ein Zeichen keiner vermehrten de-novo Belastungsinkontinenz durch die Sphinkterinjektion. Der SSI veränderte sich im gesamten Untersuchungszeitraum nicht signifikant (entsprechend von initial 13.2 ± 1.62 auf 9.5 ± 2.51 , 9.83 ± 2.79 und 11.2 ± 1.71); erstaunlicherweise kam es indes im SII zu einer unmittelbaren und andauernden signifikanten Verbesserung (von initial 6.7 ± 1.45 auf 5.5 ± 1.96 , 3.17 ± 1.35 und 3.0 ± 1.26 nach 1, 3 und 6 Monaten), siehe auch Abb. 9.10. Im Zufriedenheitsfragebogen nach 3 Monaten gab keine Patientin irgendwelche Nebenwirkungen oder Komplikationen an. 5 Patientinnen gaben eine eindeutig bessere Kontrolle ihrer

Blasensymptomatik an, eine Patientin berichtete über keine Veränderung, und eine machte im Fragebogen keine Angaben. 6 Patientinnen würden erneut diese Prozedur zur Behandlung ihrer Blasenprobleme wählen, eine machte hier keine Angaben. Die Zufriedenheitsskala (s. Appendix II) wurde im Mittel mit $6,83 \pm 1,25$ gescored.

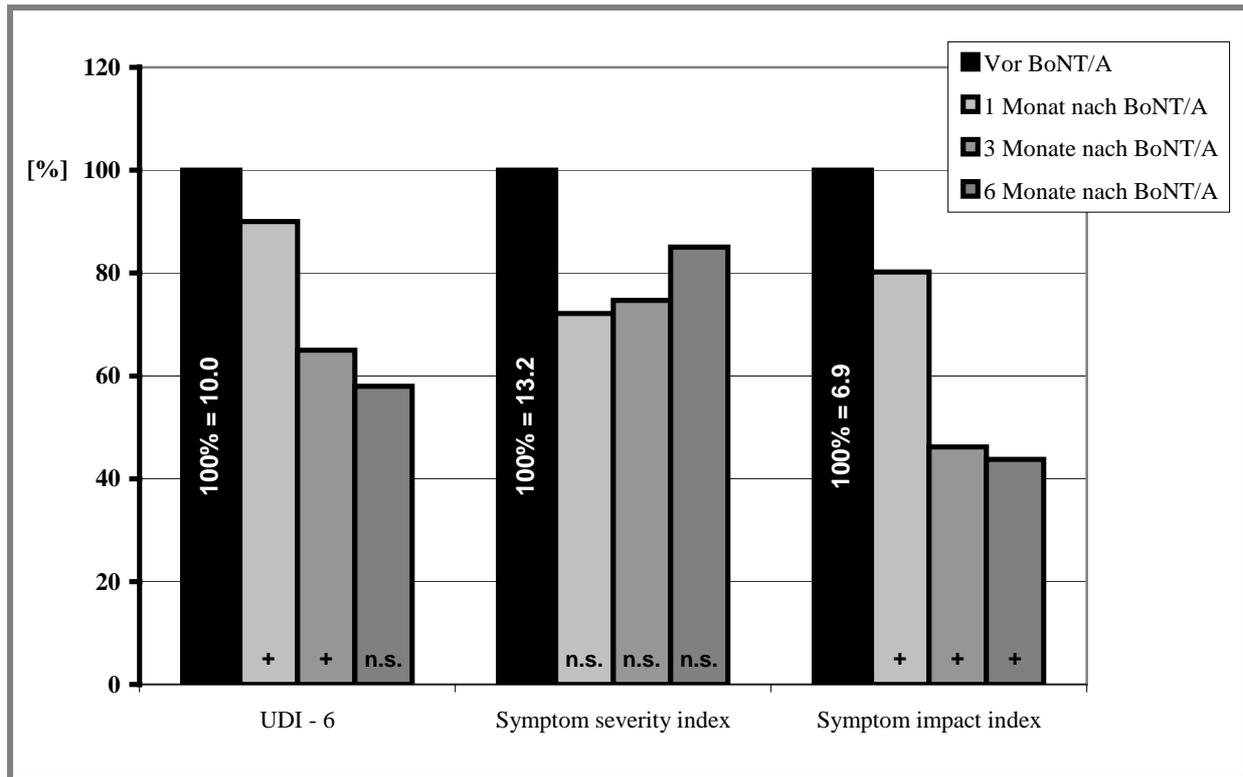


Abb. 9.10. UDI-6, SSI und SII vor und relative Veränderungen 1, 3, und 6 Monate nach BoNT/A Injektion. Der jeweilige Ausgangswert wurde 100 % gesetzt, der Absolutwert vor Injektion ist in der Säule angegeben. + = $p < 0.05$, n.s. = nicht signifikant

9.3. Diskussion der Ergebnisse

9.3.1. Wirkung der BoNT/A Detrusorinjektionen bei OAB auch auf das subjektive „well-being“

Obwohl die Therapie hyperaktiver Funktionsstörungen der Harnblase mittels BoNT primär auf solche neurogenen Ursprungs fokussierte, existieren heutzutage vielseitige Berichte dieser Therapie auch im nicht- neurogenen Bereich. Bereits bei der Vorstellung unserer ersten Daten nach BoNT/A Injektionen bei nicht- neurogener OAB (auf der 8. Tagung der Berliner Urologischen Gesellschaft zusammen mit der 44.Tagung der Vereinigung Norddeutscher Urologen 2002) konnten wir von dem überzeugenden subjektiven Zugewinn der Patienten von dieser Therapie berichten. Insbesondere bei dieser nicht- neurogenen Entität mit i. allg. voll erhaltener Blasensensibilität spielt die Reduktion der Miktionsfrequenz und der Urge eine herausragende Rolle; die Urge scheint hierbei das belastendste Symptom bei Patienten mit OAB überhaupt zu sein (Chapple et al., 2005). In den von uns verwendeten validierten Fragebögen zeigten sich bei den Patienten eine Reduktion der Symptomenscores um 35-40%, und dieses bei den meisten Argumenten gleichbleibend über die Studiendauer von 6 Monaten (Abb. 9.2.). Bei genauer Auswertung des UDI-6 (Abb. 9.3.) zeigten sich – passend zu der Beruhigung der hyperaktiven Blasenfunktion – die ursprünglich am höchsten gescorten Symptome „häufige Miktionsfrequenz“ und „Urge“ postinterventionell am eindrucklichsten beeinflusst. Berichte anderer zu diesem Thema sollten nicht lange auf sich warten lassen: so berichteten Chancellor et al. (Chancellor et al., 2003) auf dem AUA 2003 erstmalig über 10 ihrer Patienten mit therapierefraktärer idiopathischer OAB. Alle Patienten wiesen eine hyperaktive Detrusorfunktion auf. Die Autoren injizierten 100-300 U des BoNT, Typ A (ohne Nennung des Präparates) zystoskopisch in die Blasenbasis und das Trigonum. Das Followup beschränkte sich allerdings auf das Führen von Miktionstagebüchern. 80% der Patienten berichteten über eine Reduktion der Miktionsfrequenz und Inkontinenzepisoden. Die Wirkung hielt 6 Monate an. Ein Jahr später berichteten die gleichen Autoren über ein deutlich größeres

Patientenkollektiv; von diesen entwickelte ein Patient (mit MS) Restharmengen, aber ohne die Notwendigkeit des Einmalkatheterismus. Rapp et al (Rapp et al., 2004) berichteten über 35 OAB Patienten, die mit 300U BOTOX[®] behandelt worden waren. Das Followup beschränkte sich auf die Rücksendung des Incontinence Impact Questionnaire (IIQ-7) und des (auch von uns verwendeten) UDI-6. Die subjektive Verbesserung der Symptome in dieser Serie entsprach etwa den unsrigen Erfahrungen, und ebenso schien sich auch in dieser Serie der Effekt nach 6 Monaten abzuschwächen. In den folgenden Jahren sollten jedoch international Berichte folgen, die ein bis dahin unterschätztes „Nebenwirkungsproblem“ der BoNT/A Detrusorinjektionen bei nicht- neurogenen und von daher meist spontan miktionierenden Patienten offenbarten:

9.3.2. Sphinkterinjektion – ja oder nein?

Ein Bericht über 30 Patienten mit Miktionsproblemen unterschiedlicher Genese liegt von Kuo (Kuo, 2004) vor. Alle Patienten wiesen eine Pollakisurie, eine Urgency und eine Dranginkontinenz auf. Kuo verwendete nur 200U BOTOX[®], und das Followup endete nach 3 Monaten. Die Erfolgsrate betrug 73,3%. Allerdings bestand in diesem Kollektiv eine erhebliche Nebenwirkunsrate: sechs Patienten (20%) wiesen deutlich zugenommenen Restharn auf, der zur Initiierung des intermittierenden Einmalkatheterismus über durchschnittlich einen Monat zwang. Die gleiche Problematik berichteten Schmid et al. (Schmid et al., 2004), die über einen Harnverhalt bei 2 von 50 mit BoNT/A behandelten OAB- Patienten berichteten, und das, obwohl die Autoren lediglich 100-200 U BOTOX[®] verwendeten. Der Harnverhalt ist sicherlich zur Zeit eine ernstzunehmende Nebenwirkung bei der Anwendung von BoNT in der Harnblase bei spontan miktionierenden Patienten, eine Nebenwirkung, die nicht wenige Patienten vor der Einwilligung in die Injektionstherapie zurückschrecken läßt. Und sie ist natürlich insbesondere bei bisher nicht bestehender Zulassung von erheblicher Bedeutung. Es stellt sich bisher noch sehr als Herausforderung dar, genau die Patienten präinterventionell herauszufiltern, die postinterventionell von dem Risiko des Harnverhaltes besonderes betroffen

sind. Einerseits kann eine insuffiziente, hypo- oder akontraktile Detrusorfunktion zu einer nicht ausreichenden Blasenentleerung führen, andererseits kann eine dysfunktionelle Miktion i.S. einer Detrusor- Sphinkter- Dyskoordination/ - Dysfunktion zu einer Restharnbildung führen; eine solche Dyskoordination/ - Dysfunktion wurde bei Patienten mit OAB nachgewiesen (Digesu et al., 2004). Auch vor diesem Hintergrund einer „Frequency and Urgency“ Symptomatik auf dem Boden einer zum Symptomenkomplex beitragenden Detrusor-Sphinkter- Dyskoordination macht es sicherlich durchaus Sinn, den M. sphincter externus in die Injektionsprozedur mit einzuschließen.

In unserem Patientenkollektiv (siehe 9.2.2.) wurde bei 22 von 44 Patienten mit – auch nur geringem – präinterventionell feststellbarem Restharn und der Vermutung, daß diese Patienten einen symptomatischen Restharn entwickeln könnten, schon seit 2002 eine additive Sphinkterinjektion mit durchgeführt. In dieser Strategie, auf jeden Fall aber in einer sehr subtilen Abwägung einer vorzunehmenden zusätzlichen Sphinkterinjektion, fühlen wir uns insbesondere aufgrund jüngerer Berichte bestärkt, die eine Harnverhaltsrate von 10% bis zu 45% dokumentieren! (Ghalayini and Al-Ghazo, 2007; Ghei et al., 2005; Jeffery et al., 2007; Kessler et al., 2005a; Kessler et al., 2005b; Kuo, 2004; Kuo, 2005a; Popat et al., 2005; Sahai et al., 2007; Schmid et al., 2006). Bei unseren Patienten war der Restharn bei den Patienten, die eine zusätzliche Sphinkterinjektion von 50-100 U BOTOX[®] erhielten, deutlich geringer. Zum Harnverhalt kam es in dieser Serie bei keinem Patienten.

Gegen dieses Vorgehen mag man sicherlich einwenden, daß die Mitinjektion des Sphinkters ihrerseits eine Belastungsinkontinenz provozieren könnte. Das Auftreten einer „de-novo“ Belastungsinkontinenz kann aus unserer Patientenserie nicht eindeutig dokumentiert werden, da die Beantwortung der Fragen in den validierten Fragebögen, die auf eine Belastungsinkontinenz fokussieren, inkonsistent verblieben. In der Literatur werden passagere und meist gering ausgeprägte Belastungsinkontinenzraten nach BoNT- Sphinkterinjektionen in bis zu maximal einem Drittel beschrieben (Jost, 2003). In der größten Serie von

Sphinkterinjektionen beschrieb Kuo (Kuo, 2003a) das Auftreten einer passageren Belastungsinkontinenz in 10 seiner 103 Patienten (<10%). In dieser Serie behandelte der Autor eine dysfunktionelle Sphinkterfunktion, die aufgrund verschiedener Ursachen bestand (DSD, non-relaxing sphincter, Detrusorhypokontraktilität u.a.); interessanterweise fand der Autor die besten Ergebnisse bei Patienten mit einer Cauda equina Läsion oder einer Detrusorhypokontraktilität (Erfolgsrate ~ 62%), und nicht etwa bei Patienten mit einer DSD. Von daher bietet sich die probatorische BoNT-Sphinkterinjektion insbesondere bei den Patienten an, bei denen eine insuffiziente Detrusorfunktion zu symptomatischen Restharmengen führt (was nach einer BoNT/A Detrusorinjektion ja iatrogen bewirkt wird).

Das Risiko einer neu auftretenden Belastungsinkontinenz nach Sphinkterinjektionen wurde nach den Erfahrungen von Chancellor et al. als gering erachtet (Chancellor et al., 2003). Bei alledem muß zudem gesagt werden, daß die Phase einer (geringen) Belastungsinkontinenz deutlich kürzer ist als der positive Effekt auf die gesamte Blasenfunktion. In unserer Patientenserie beklagte keine der Patientinnen ein erheblicheres Maß einer Belastungsinkontinenz, und die Zufriedenheit mit der Therapie und die Verbesserung der allgemeinen Kontinenzsituation unterschied sich nicht in den beiden Gruppen (Nur-Detrusor versus Detrusor-und-Sphinkter Injektion). Im Gegenteil, die Patienten berichteten über eine glatte Miktion, und das mit dieser Therapie erworbene Freiheits- und Sicherheitsgefühl durch eine geringere Pollakisurie und Urgency überwog bei weitem ein möglicherweise bestehendes Träufeln durch eine – immer geringgradig ausgeprägte – Belastungsinkontinenz.

9.3.3. OAB ohne Detrusorhyperaktivität – BoNT/A oder nicht?

Die ICS Terminologie vor 2002 sprach von einer motorischen und einer sensorischen Dranginkontinenz, seitdem wird generell von der „overactive bladder (OAB)“ gesprochen, obwohl die Differenzierung möglicherweise Sinn macht (und sie findet sich deshalb auch – quasi im Kleingedruckten – durch den Hinweis „with or without detrusor overactivity“

berücksichtigt). Welchen Sinn sollte eine Prozedur machen, die primär auf die Denervierung der neuromuskulären Endplatte des Detrusormuskels zielt, wenn gar keine muskuläre Überaktivität vorliegt? Hierzu untersuchten wir eine kleine, aber sehr homogene Gruppe an Patientinnen mit einer streng „sensorischen“ Blasenfunktionsstörung (s. 9.2.3.). Hierzu hatten wir sehr strikte Einschlusskriterien unserer OAB Patienten: urodynamischer Ausschluß einer Detrusorüberaktivität, auch bei sehr rascher Füllungsgeschwindigkeit und unter provokativen Manövern, sowie den Ausschluß jeglicher anatomischer Auffälligkeiten im Vaginal-/Blasenbereich (Zystozele, Blasenauslaßobstruktion u.a.). Auch bei diesen Patienten zeigte sich eine eindruckliche Verbesserung der Blasenfunktion, ausgedrückt im Miktionstagebuch, in der urodynamischen Untersuchung und im subjektiven Outcome. Insbesondere der Symptom Impact Index – als Zeichen der sozialen Mobilität – zeigte sich sehr positiv beeinflusst. Die klinische Antwort dieser Patienten mit Reduktion der Sensorik - und damit der Urge – wird wahrscheinlich, zumindest anteilig, durch die Veränderungen der Blasenafferenzen zu erklären sein: BoNT/A inhibiert neben der bekannten Unterbindung der Acetylcholinfreisetzung an der neuromuskulären Endplatte zusätzlich auch die Freisetzung sensorischer Neurotransmitter und hat zudem antinociceptive Effekte, wie von Apostolidis dargelegt (Apostolidis et al., 2006) und im Kapitel 5 detailliert ausgeführt ist. Somit rechtfertigt sich die BoNT/A Detrusorinjektion in der Tat auch bei Patienten mit einer rein sensorischen Störung der Blasenfunktion.

9.3.4. Systemische Nebenwirkungen?

Die systemische Nebenwirkungsrate in unserem Kollektiv war zu vernachlässigen, und wir können folglich die diesbezüglich gute Erfahrung anderer, die derartige Injektionstherapien durchführen, teilen (Chancellor et al., 2003; Ghalayini and Al-Ghazo, 2007; Ghei et al., 2005; Jeffery et al., 2007; Kessler et al., 2005a; Kuo, 2003a; Kuo, 2004; Kuo, 2005a; Popat et al., 2005; Reitz et al., 2004; Sahai et al., 2007; Schmid et al., 2006; Schurch et al., 2000).

9.3.5. Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse von BoNT bei nicht- neurogenen Blasenfunktionsstörungen bei Erwachsenen

Im Folgenden sind die Evidenzlevel (Level of Evidence, LoE), so wie sie von unserer europäischen Konsensusgruppe ausgearbeitet wurden, mit genannt (Apostolidis et al., 2008a): In insgesamt 29 Studien wurden 641 Patienten mit nicht- neurogener OAB mit oder ohne urodynamisch nachgewiesener DO mit einer einmaligen BoNT Injektion behandelt: zwei kleine RCTs, darunter eine mit BoNT/A und eine mit BoNT/B (Ghei et al., 2005; Sahai et al., 2007), drei randomisierte Studien zum Vergleich der Wirksamkeit/ Verträglichkeit verschiedener Dosierungen von BoNT/A oder zum Effekt verschiedener Injektionstechniken mit der gleichen Toxindosis (Cohen et al., 2007; Kuo, 2006b; Kuo, 2007a) und 23 open- label Studien bzgl. der Wirksamkeit von BoNT/A (21 Studien: (Flynn et al., 2004; Ghalayini and Al-Ghazo, 2007; Harper et al., 2003; Jeffery et al., 2007; Kalsi et al., 2008; Kalsi et al., 2006a; Kalsi et al., 2006b; Karsenty et al., 2007; Kessler et al., 2005a; Kuo, 2004; Kuo, 2005a; Lee et al., 2007; Lucioni et al., 2006; Popat et al., 2005; Rajkumar et al., 2005; Rapp et al., 2004; Schmid et al., 2006; Schulte-Baukloh et al., 2005c; Schulte-Baukloh et al., 2005d; Smith and Chancellor, 2005; Smith et al., 2005; Werner et al., 2005)) oder BoNT/B (zwei Studien: (Dykstra et al., 2003a; Hirst et al., 2007)); evaluiert wurden die Effekte auf subjektive Symptome, urodynamische Parameter und die Lebensqualität. Die Studien waren inhomogen bezüglich Design und primärem Endpunkt, zeigten aber durchweg signifikante Verbesserungen bei den jeweiligen Behandlungsparametern.

Eine Dosierung von 200U BOTOX[®] wurde am häufigsten eingesetzt, und meistens wurde der M. detrusor injiziert. Es zeigt sich ein Evidenzgrad 1b (entsprechend den Vorgaben der European Association of Urology (Apostolidis et al., 2008a)) für den positiven Einfluß von BoNT/A hinsichtlich der OAB- Symptomatik, der urodynamischen Parameter und der Lebensqualität bei Patienten mit einer gegenüber einer oralen Pharmakotherapie refraktären IDO. Aufgrund unterschiedlicher Erfolgsmaßstäbe und Bewertungskriterien variierten die

Angaben zur BoNT/A Wirksamkeit (36.4 - 89%, Mittelwert 69%). Vollständige Kontinenz wurde im Mittel bei 58% der Patienten erreicht (range 32-86%), wobei alle Studien eine signifikante Reduktion der Inkontinenzepisoden zeigten (durchschnittlich um 65%). Der Benefit einer einzelnen Behandlung hielt über 6 Monate an (range 4 - 10 Monate). Die Dauer eines Effektes war abhängig von der Dosis, dem Injektionsareal und der Injektionstiefe (LoE 2b). Zur Wirksamkeit wiederholter Injektionen bei der nicht- neurogenen OAB/ DO liegen keine vollpublizierten Daten vor. Der Evidenzgrad für die Wirksamkeit von BoNT/B liegt bei 1b, die Wirkung ist aber nur von kurzer Dauer (Ghei et al., 2005).

10. Ein möglicher Grund für eine lange Wirkung: Persistenz des cleaved SNAP-25 nach BoNT/A Detrusorinjektionen

Während die Wirkung des BoNT/A am quergestreiften Muskel lediglich ca. 2-4 Monate anhält, fiel nach Anwendung in der Urologie am glattgestreiften Detrusormuskel sehr schnell und von unterschiedlichen Autoren übereinstimmend berichtet auf, daß die Wirkung deutlich länger anzuhalten scheint (Chancellor et al., 2003; Schulte-Baukloh et al., 2002d; Schurch et al., 2000). Um dieser Tatsache nachzugehen, konnten wir große BoNT/A vorbehandelte Muskelpräparate aus dem Blasendom, die bei einer Blasenaugmentation anfielen, histologisch und biochemisch untersuchen. Die folgenden Untersuchungen habe ich während zweier Drittmittel- finanzierter Auslandsaufenthalte in dem Forschungslabor von Prof. Oliver Dolly, International Centre for Neurotherapeutics, Dublin City University, Dublin, Ireland, unter Anleitung durchgeführt.

10.1. Material und Methoden

10.1.1. Verwendetes Gewebe: 8 Patienten, 5 weibliche und 3 männliche, wurden in diese Grundlagenstudie eingeschlossen (Tab 10.1.). Alle Patienten hatten eine neurogene Blasenfunktionsstörung bei Meningomyelocele außer einer älteren Dame mit einer MS und einer neurogenen Blasenfunktionsstörung, die sich als refraktär gegenüber einer anticholinergen Medikation erwiesen hatte. Alle Patienten hatten zuvor 1 bis 3 BoNT/A Detrusorinjektionen erfahren bis auf eine Patientin, deren Eltern die Injektionstherapie abgelehnt hatten; sie entsprach dadurch der Kontrollgruppe. Die Injektionstherapie folgte dem unter 7.2.1.1. bzw. 9.2.2.1. beschriebenen Vorgehen. Alle Patienten hatten BOTOX® in einer Dosierung von 12 U/ kg KG bis zu einer maximalen Gesamtdosis von 300U erhalten. Obwohl die meisten Patienten grundsätzlich sehr gut auf die BoNT/A Injektionstherapie ansprachen

(vergleiche Ergebnisse unter 7.2.), zeigten sich die sehr schweren Blasenfunktionsstörungen der hier dargestellten Individuen als im Verlauf therapierefraktär: auch diese hatten zwar initial auf das BoNT/A reagiert (siehe „Maximale Reduktion des Detrusordruckes im Verlauf der vorangegangenen BoNT/A Injektionen“ in Tab. 10.1.), zuletzt fand sich jedoch eine low-compliance Blase (alle Compliancewerte < 10ml/cmH₂O in Tab.10.1., Abb. 10.1.), deren Detrusordruck nicht mehr ausreichend durch BoNT/A zu reduzieren war. Alle Patienten wurden einer Blasenaugmentation unterzogen: der Blasendom wurde hierbei zirkumferentiell reseziert, um die Blase anschließend mit einem Ileumsegment vergrößern zu können (Abb. 10.2.) (Goodwin et al., 1959; Goodwin et al., 2002). Die Resektate waren dadurch alle Wandschichten einschließend und ca. 3-4cm² groß.

Patient Nr.	Alter (Jahre)/ Geschlecht	BoNT/A Injektionen [n]	Monate seit letzter BoNT/A Injektion bis zur OP	Maximale Reduktion des Detrusordruckes im Verlauf der vorangegangenen BoNT/A Injektionen [in % prä-/ post Injektion]	Compliance zuletzt [ml/cmH ₂ O]
1	19/m	2	1.25	38	9.3
2	12/f	3	1.5	32	6.6
3	9/f	3	3	33	1.4
4	18/m	2	5	28	2.5
5	16/f	2	10	17	6.8
6	68/f*	3	11	32	4.4
7	8/m	1	30	20	5.6
8	18/f	0	Kontrolle		3.0
Durchschnitt		2.3	8.8	28.6	4.95

* Erwachsene MS- Patienten mit neurogener Blasenfunktionsstörung.

Tab. 10.1. Patientendaten von 8 Patienten, die einer Blasenaugmentation unterzogen wurden und bei denen entsprechende Blasenresektate zu dieser Grundlagenarbeit anfielen.

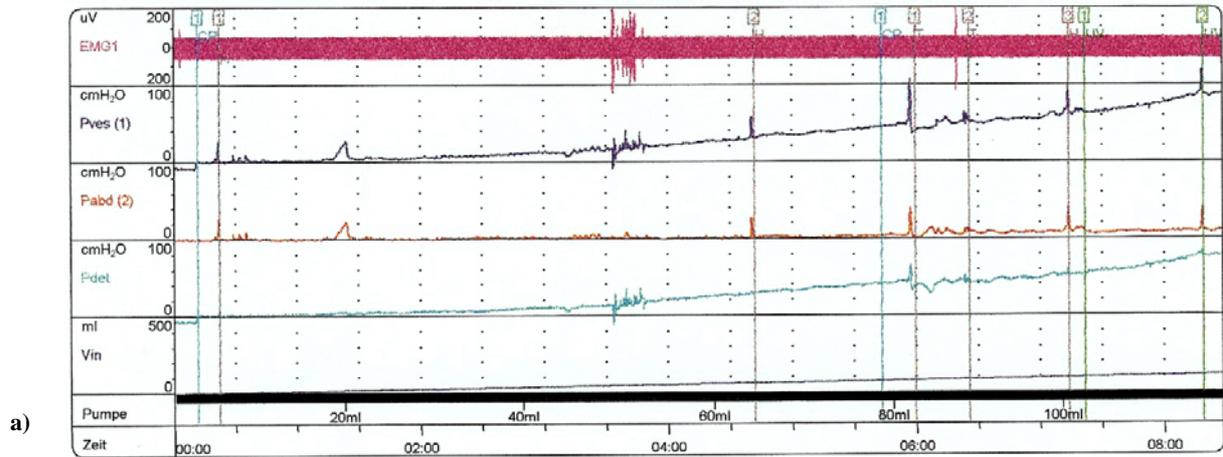
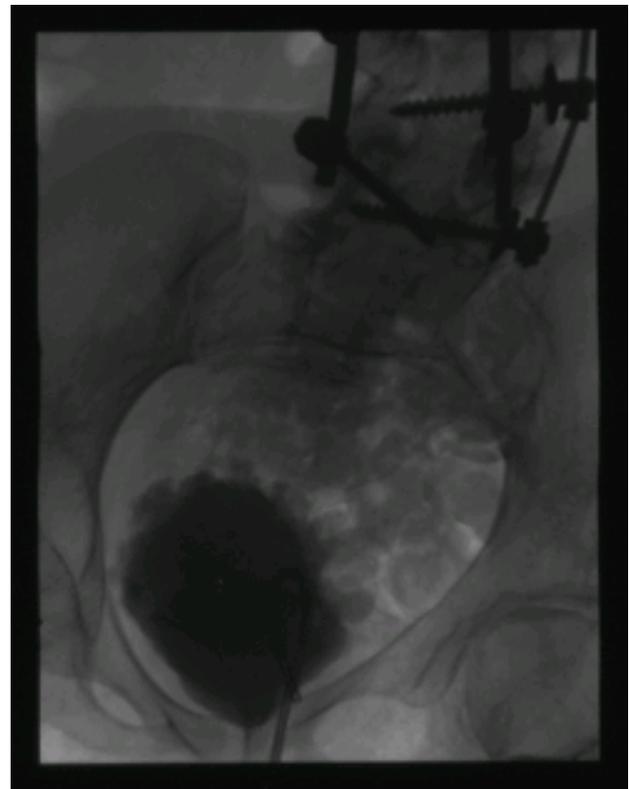


Abb. 10.1. a) zeigt die urodynamische Kurve (Füllungsgeschwindigkeit 10ml/cmH₂O) einer low-compliance Blase (Patient Nr. 3 in Tab. 10.1.) mit komplett supprimierter Detrusorüberaktivität unter 2 x 2mg Tolterodin und 300U BoNT/A (zuletzt vor 3 Monaten). Die Blasencompliance lag unter 2 ml/cmH₂O. Es bestand permanente Harninkontinenz. **b)** zeigt das typische Bild einer austherapierten "Christbaumblase" (Patient Nr. 1 in Tab. 10.1.) mit einer ausgeprägte Trabekulierung und Pseudodivertikeln, jedoch keinem vesikoureteralen Reflux.

b)



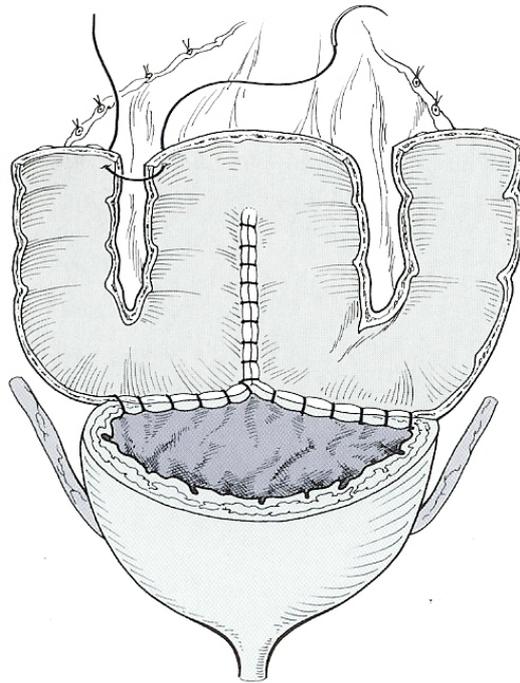


Abb. 10.2. Prinzip der Blasenaugmentation: bei der “Clam Cystoplasty” (Goodwin et al., 1959; Hinman, 1989) wird der ausgeschaltete Darmteil mit dem Blasenscheitel anastomosiert. (Aus: Jocham/ Miller: Praxis der Urologie, 2.te Auflage (S.406) Georg Thieme Verlag, 2003)

10.1.2. Western- Blotting und spezifische Immunpräzipitation: Kleine Stücke dieser Proben wurden für die üblichen histologischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen konserviert; die Mehrzahl wurde in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert. Zur Anreicherung und spezifischen Immunpräzipitation (IP) der Blasengewebeproben für das Western- Blotting wurden gefrorene Gewebstücke in vier Proben eines Homogenisierungspuffers gegeben (50 mM HEPES, pH 7,4, das 10 mM EDTA, 3 mM Phenylmethylsulphonylfluorid sowie einen Cocktail von Protease- Inhibitoren (Roche[®], Schweiz) enthielt) und 1 Minute mittels eines Homogenisators behandelt. Nach dem Zentrifugieren des Homogenats (18 000 g, 20 Minuten) wurde der Niederschlag abermals in einem Homogenisierungspuffer (1% Triton X-100) 30 Minuten lang umgerührt. Dadurch ließ sich löslich gemachtes Material nach Zentrifugierung gewinnen (200 000 g, 30 Minuten lang); sämtliche Schritte wurden bei $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ ausgeführt. Die Proteinkonzentrationen wurden unter Verwendung von BCA Reagens (Pierce[®], Rockford, USA) bestimmt.

Für das direkte Western-Blotting wurden Proben ($\approx 200\text{ }\mu\text{g}$) auf SDS-PAGE aufgebracht, wobei Novex[™] 12% Bis-Tris Gele (Invitrogen[®], Carlsbad, USA) für eine optimale Auflösung verwendet wurden.

Die Proteine wurden elektrophoretisch getrennt, anschließend geblotted (Western-Blotting wie vorbeschrieben (Foran et al., 1996), mit kleineren Modifikationen). Um die Ziel-Proteine nachzuweisen, wurden anti-SNAP-25 polyklonale Kaninchen-Antikörper (Sigma[®], St Louis, USA) und Meerrettich- Peroxidase konjugierte Antispezies-spezifische IgGs (Sigma[®]), sowie für eine bessere Sichtbarmachung eine potenzierte Chemilumineszenz (Pierce[®]) verwendet.

Zur Steigerung der Sensitivität wurde das gesamte Protein der Blasengewebeextrakte mittels Chloroform- Methanol- Präzipitation konzentriert (Wessel and Flugge, 1984). SNAP-25 wurde aus jeder dieser Proben mittels IP angereichert; das Detergensextrakt (jeweils $\approx 10\text{ mg}$ Protein) wurde mit $10\text{ }\mu\text{g}$ affinitätsgereinigten monoklonalen Antikörpern gegen SNAP-25 (SMI-81, Sternberger Monoclonals[®], Lutherville, MA, USA) und $50\text{ }\mu\text{L}$ Protein A-Sepharose

Kunstharz (Sigma[®]) - wie vorbeschrieben (Meunier et al., 2003) - inkubiert. Der SMI-81 Antikörper (der für die IP verwendet wurde) und der für den Nachweis verwendete Kaninchen- anti-SNAP-25 polyklonale Antikörper reagieren gleichermaßen mit intaktem SNAP-25 wie auch mit toxin- gespaltenen bzw. gekürzten Formen. Spezifische Meerschweinchen- anti- SNAP-25_A wurden hergestellt (O'Sullivan et al., 1999). Positive Kontrollen zum Monitoring der unterschiedlichen elektrophoretischen Migration von SNAP-25 und SNAP-25_A, sowie zum Nachweis der Effizienz der IP- Methode, erfolgten unter Verwendung von zerebellar-granularen Neuronen aus Rattenkulturen („cerebellar granule neurones (CGNs)“) (Foran et al., 2003). Die Zellen wurden über Nacht entweder mit oder ohne 100 pM BoNT/A (BOTOX[®]) (List Laboratories) in 5% (v/v) CO₂ bei 37 °C inkubiert, mit PBS gewaschen, in einem eisgekühlten Homogenisierungspuffer mit 1% Triton X-100 lysiert und entweder für direktes Western- Blotting oder für IP wie oben beschrieben weiterverarbeitet. Zudem kamen adäquate Negativkontrollen zur Anwendung.

10.1.3. Immunofluoreszenz- Mikroskopie: Für die Immunofluoreszenz- Mikroskopie wurde gefrorenes Blasengewebe in Tissue-Tek OCT[®] (Sakura Finetek, Torrance, CA USA) eingelegt; auf einem Kryostat[®] wurden 10 µm starke longitudinale und transversale Schnitte der transmuralen Blasenwand geschnitten und auf SuperFrost[®] Objektplatten aufgebracht. Die Schnitte wurden mit PBS gewaschen, 10 Minuten in 3% Paraformaldehyd- PBS fixiert und anschließend in üblicher Weise Immunfärbungen durchgeführt (Harlow and Lane, 1988). SNAP-25 wurde unter Verwendung eines monoklonalen Antikörpers gegen SNAP-25 (SMI-81) visualisiert, der wiederum mit einem antispezies-spezifischen IgG, Alexa-488 konjugiert (Molecular Probes, Invitrogen[®]), nachgewiesen wurde. Für den Nachweis von Muskelfasern wurden die Schnitte mit Tetramethylrhodamin-Isothiocyanat (TRITC) - Phalloidin (Sigma[®]) gegengefärbt, gewaschen und sodann in wässriges Lagerungsmedium (VectaMount[®], Vector Laboratories, Burlingame, USA) eingebracht. Für die Fluoreszenz-Mikroskopie wurde ein

mit Epifluoreszenz- und den Standard TRITC- und Fluorescein FITC Filtersätzen ausgerüstetes Mikroskop verwendet. Aufnahmen wurden mit einer Kamera und der Image Pro-Plus Software, Version 5.1 (Media Cybernetics, Bethesda, MD, USA) digital geschossen. Abermals erfolgten gebräuchliche Negativkontrollen.

10.2. Ergebnisse

Die untersuchte Gruppe bestand aus 8 Patienten. BoNT/A (BOTOX[®]) Detrusorinjektionen waren erfolgt: einmal (n=1), zweimal (n=3) und dreimal (n=3). Die jeweils letzte BoNT/A Injektion war zwischen 5 Wochen und 30 Monaten vor der Ileumaugmentation erfolgt. Ein Patient war gar nicht mit BoNT/A behandelt worden (Tab.10.1.). Grundsätzlich hatten die BoNT/A Injektionen zu einer Reduktion von Detrusorüberaktivität und maximalem Detrusordruck geführt, sodaß eine generelle Nicht- Wirksamkeit des Medikamentes bei diesen Patienten ausgeschlossen war. Dennoch konnte auch die BoNT/A Behandlung im längeren Verlauf keine akzeptable Blasendrucksituation sicherstellen, entweder durch eine nachlassende BoNT/A Wirkung, oder aber – und naheliegender – durch die Entwicklung einer low- compliance Blase; entsprechend fand sich urodynamisch keine hyperaktive Detrusoraktivität, sondern die Harnblase erwies sich als nicht dehnbar, steif und mit konservativen Maßnahmen nicht mehr behandelbar (Tab.10.1. und Abb. 10.1.).

10.2.1. SNAP-25 und SNAP-25_A Nachweis: SNAP-25 wurde in allen Blasenproben nachgewiesen, die toxin- gekürzte Form SNAP-25_A wurde nur in einigen Präparaten gefunden. BoNT/A hemmt die Neuro- Exocytose durch Abspaltung von neun Aminosäuren aus dem C- terminalen Ende von SNAP-25; während das intakte Protein auf der SDS-PAGE mit einem relativen Molekulargewicht von 25 kDa wandert, kann das gekürzte Produkt mittels Western- Blotting als eine kleinere, schneller wandernde Bande nachgewiesen werden. Dieses läßt sich gut durch Ratten- CGNs veranschaulichen: eine unbehandelte

Kontrollprobe enthielt nur das vollständige SNAP-25, nach Exposition der CGNs an BoNT/A erschien das verkürzte Produkt (Abb.10.3.A). Da der Antikörper, der für dieses Immunoblotting (Kaninchen-anti-SNAP-25) verwendet wurde, beide Formen von SNAP-25 (ungekürzte und gekürzte) erkennt, wurde die Identität des toxin- gespaltenen Produkts durch IgGs visualisiert, die ausschließlich für SNAP-25_A spezifisch sind (Abb. 10.3.B). Im Gegensatz zu gezüchteten Neuronen (CGNs), die mit SNAP-25 massiv angereichert sind, lässt sich dieses Protein mit den zurzeit verfügbaren hochsensitiven Antikörpern aufgrund der extrem geringen Menge an Nerven relativ zum vorhandenen Muskelgewebe nur sehr schwer in Blasenproben von – BoNT/A behandelten wie unbehandelten - Patienten nachweisen (Abb. 10.3.C.). Dennoch, die Konzentration des Proteins mittels Chloroform- Methanol-Präzipitation resultierte bei den meisten Proben in einem schwachen SNAP-25 Signal (Abb. 10.3.D). Da dies gerade noch innerhalb der Nachweisgrenzen der direkten Blotting Methode lag (fünf von acht Proben zeigten einen zarten Ausschlag für eine gleich große Menge Protein an), war es indes nicht möglich, in den Proben der mit BoNT/A behandelten Patienten möglicherweise vorhandenes SNAP-25_A zu visualisieren, sei es unter Verwendung von Antikörpern, die auf beide (SNAP-25 und SNAP-25A) reagieren (Abb. 10.3.C+D), sei es unter Verwendung von IgGs, die nur Bindungen zu SNAP-25A eingehen (Daten nicht angezeigt).

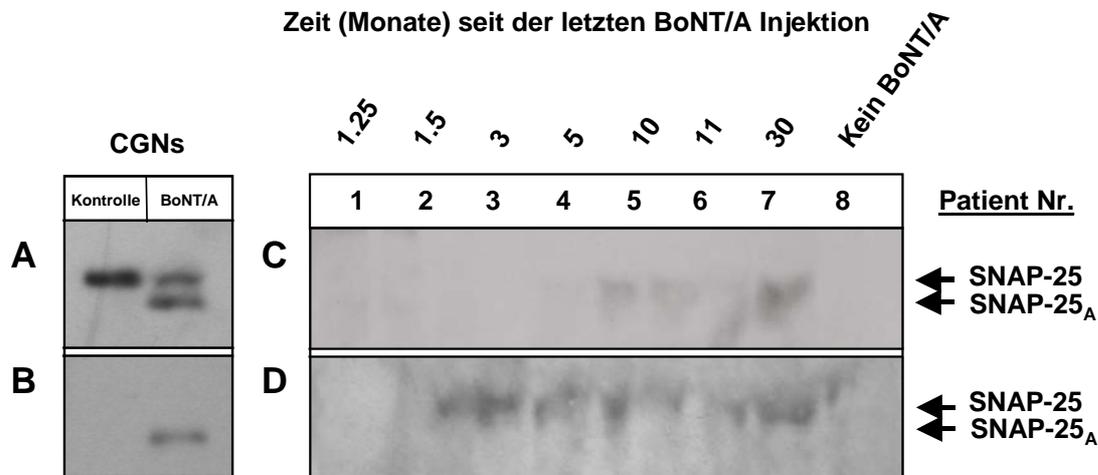


Abb. 10.3. SDS-PAGE und direktes Immunoblotting von SNAP-25 und seinem Spaltprodukt SNAP-25_A nach der Behandlung der Patienten mit BoNT/A in Blasenproben.

(A) Unterschiedliche Wanderung der Banden von SNAP-25 und SNAP-25_A anhand von CGNs aus Rattenkulturen. Die Zellen wurden in einem Kulturmedium mit oder ohne 100 pm BoNT/A (BOTOX[®]) in 5% (v/v) CO₂ bei 37 °C über Nacht inkubiert, und anschließend für direktes Western- Blotting - wie im Text beschrieben – weiterverarbeitet. Die einzelne Bande des intakten SNAP-25 in unbehandelten Zellen separiert sich von der schneller wandernden SNAP-25_A Bande in Proben, die mit dem Toxin inkubiert worden waren. Der verwendete Antikörper (ein affinitätsgereinigter Kaninchen-anti-SNAP-25) reagiert gleichermaßen mit beiden Formen des Proteins, dem SNAP-25 und SNAP-25_A.

(B) Die Identität von SNAP-25_A wurde durch einen Antikörper bestätigt, der selektiv ausschließlich mit der toxin- verkürzten Form interagiert.

(C) Direktes Immunoblotting unter Verwendung von 200 µg des lysierten Proteins, das aus den Blasenproben isoliert wurde oder (D) ≈ 0.5 mg des Proteins, das mittels Chloroform-Methanol-Präzipitation ausgefällt wurde. In C und D ließ sich das intakte SNAP-25 in einigen Proben schwach nachweisen, gespaltenes SNAP-25_A konnte jedoch nicht dargestellt werden. Pfeile zeigen die erwartete Mobilität von SNAP-25 und SNAP-25_A an.

Um die Sensitivität des Nachweises zu erhöhen, wurden SNAP-25 und seine Toxin-verkürzte Form mit der spezifischen IP angereichert. Nach Optimierung dieser Methode mit CGNs wurden beide Proteinbanden (SNAP-25 und SNAP-25_A) auf den Blots (Abb. 10.4.A) der Blasenprobe des Patienten nachweisbar, der 5 Wochen zuvor mit BoNT/A (Pat. Nr. 1, Tab. 10.1) behandelt worden war. Eine Bande wanderte parallel zu der mit dem nachgewiesenen SNAP-25_A in CGNs bei vier (Nr. 1, 2, 5 und 6) von den sieben zwischen 6 Wochen und 11 Monaten zuvor mit Toxin behandelten Patienten (Abb. 10.5.A.). Versuche, die Identität dieser Bande, die in ihrer Größe mit dem SNAP-25_A in CGNs korrespondierte, durch Verwendung von IgGs definitiv zu bestätigen, die ausschließlich mit der verkürzten Form reagiert hatten, blieben erfolglos (Abb. 10.4.B.); dieses wird am ehesten an den

winzigsten Mengen des vorhandenen SNAP-25_A, oder aber an der geringeren Aktivität des Antikörpers liegen. Das vermeintliche Toxinprodukt im Blasengewebe von zwei Patienten (Nr. 3 und 4 in Tab. 10.1.), die BoNT/A drei bzw. fünf Monate zuvor bekommen hatten, konnte nicht überzeugend von dem Antikörper unterschieden werden, der auf beide SNAP-25 Formen reagiert (Abb. 10.5.A); in einem dieser Patienten (Nr. 3) könnte jedoch auch ein Verschmieren der Bande die kleinere Komponente verdeckt haben.

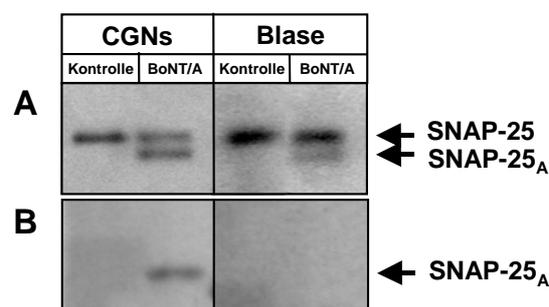


Abb. 10.4. Pilot-IP von SNAP-25 und SNAP-25_A von CGNs und Blasengewebe von Patient Nr. 1 nur 5 Wochen nach der Toxin-Behandlung. IPs aus Inkubation von (A) 200 µg löslich gemachter CGNs mit 2 µg Mäuse-anti-SNAP-25 Antikörpern, oder (B) 10 mg lysierten Proteinen, die aus der Blase isoliert wurden, plus 10 µg des Antikörpers wurden mit affinitätsgereinigten Kaninchen-anti-SNAP-25 Antikörpern immunoblotted. Das Nachweisniveau von SNAP-25 wie auch SNAP-25_A war durch IP signifikant verstärkt; SNAP-25 wurde in beiden Proben nachgewiesen. Obwohl IP SNAP-25_A auch in toxin- behandelten CGNs sichtbar gemacht werden konnte, gab es nur eine schwache Bande der vorhergesagten Größe bei den präzipitierten Blasenextrakten von Patient Nr. 1. Der Antikörper, der für die toxinverkürzte Form selektiv ist, reagierte nur mit SNAP-25_A in CGNs, jedoch nicht in der Blasenprobe.

Es überrascht nicht, daß der eine Patient, der nie mit BoNT/A behandelt worden war (Pat. Nr. 8) keinerlei SNAP-25A aufwies; ebenso wurde beim Patienten Nr. 7 nur das intakte Protein SNAP-25 gefunden, da die letzte BoNT/A Behandlung bereits 30 Monate zurücklag (damit quasi eine weitere „Kontrollperson“).

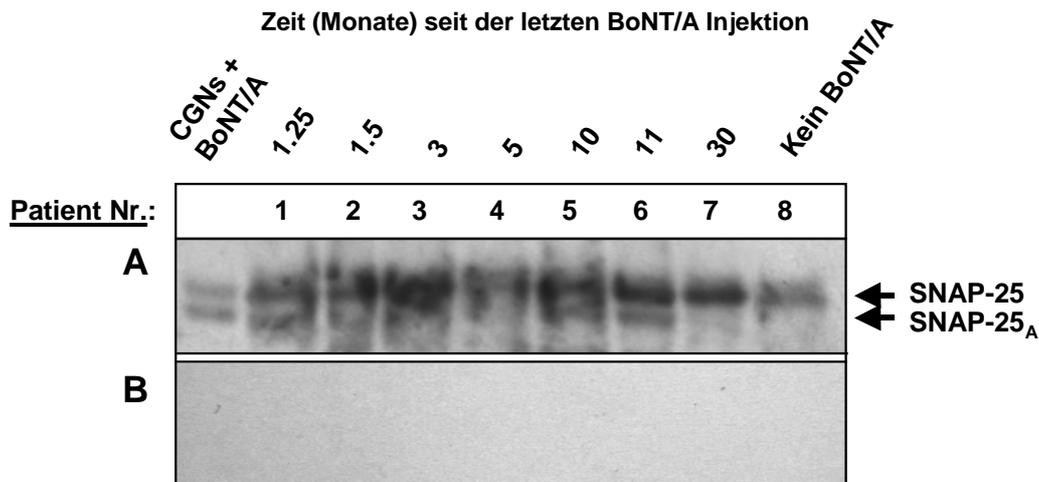


Abb. 10.5. (A) IP von SNAP-25 aus Extrakten von Blasenproben von BoNT/A behandelten oder unbehandelten Patienten. Löslich gemachte Proteine (10 mg), die aus den Blasenproben isoliert worden waren, wurden immunpräzipitiert und immunblotted (wie im Text beschrieben). Intaktes SNAP-25 wurde in sämtlichen Proben nachgewiesen, SNAP-25_A jedoch nur in den Proben von Patienten Nr. 1, 2, 5 und 6 (respektive 5 und 6 Wochen sowie 10 und 11 Monate nach der Behandlung mit BoNT/A). (B) Kontroll-Blot von IPs, die direkt mit Meerrettich-Peroxidase- konjugierten Esel- anti- Kaninchen sekundären Antikörpern inkubiert worden waren, zeigten keine direkte Interaktion zwischen dem Maus-Antikörper, der für die IP verwendet worden war, und dem sekundären anti-Kaninchen Antikörper, der für das Immunblotting verwendet worden war.

10.2.2. Immunfluoreszenz: Durch die Immunfluoreszenz- Mikroskopie ließen sich keine signifikanten toxininduzierten Veränderungen in der Muskulatur oder in der Verteilung SNAP-25 positiver Axone feststellen. In einem ergänzenden Ansatz wurde fluoreszenzmikroskopisch versucht festzustellen, ob eine Behandlung mit BoNT/A irgendwelche nachweisbaren Veränderungen in den Blasenproben verursachte. Qualitative morphologische Kriterien zielten auf die Anordnung der Muskelzellen, der Muskelfaszikel, auf Hypertrophie oder deutliche Veränderungen neuronaler Bestandteile, die auf Degeneration bzw. Regeneration hindeuteten. Die Analyse zeigte keine signifikanten toxininduzierten morphologischen Veränderungen bzgl. der Anordnung der Muskelzellen oder der Faszikelgrößen zwischen BoNT/A behandelten und unbehandelten Präparaten (Daten nicht gezeigt). Einfärbung mit einem SMI-81 Antikörper zeigte ein extensives Netz von SNAP-25 positiven Axonen in enger Verbindung mit Muskelfasern (Abb. 10.6.A). Es gab jedoch auch diesbezüglich keine klaren Zeichen einer Veränderung des

Innervationsmusters innerhalb von 6 Wochen nach der Behandlung mit BoNT/A (Abb. 10.6.B). In Übereinstimmung mit den Resultaten aus dem Western- Blotting ergab die Verwendung von Meerschweinchen- anti-SNAP-25_A spezifischen IgGs keine spezifischen immunfluoreszierenden Ausschläge (Daten nicht gezeigt).

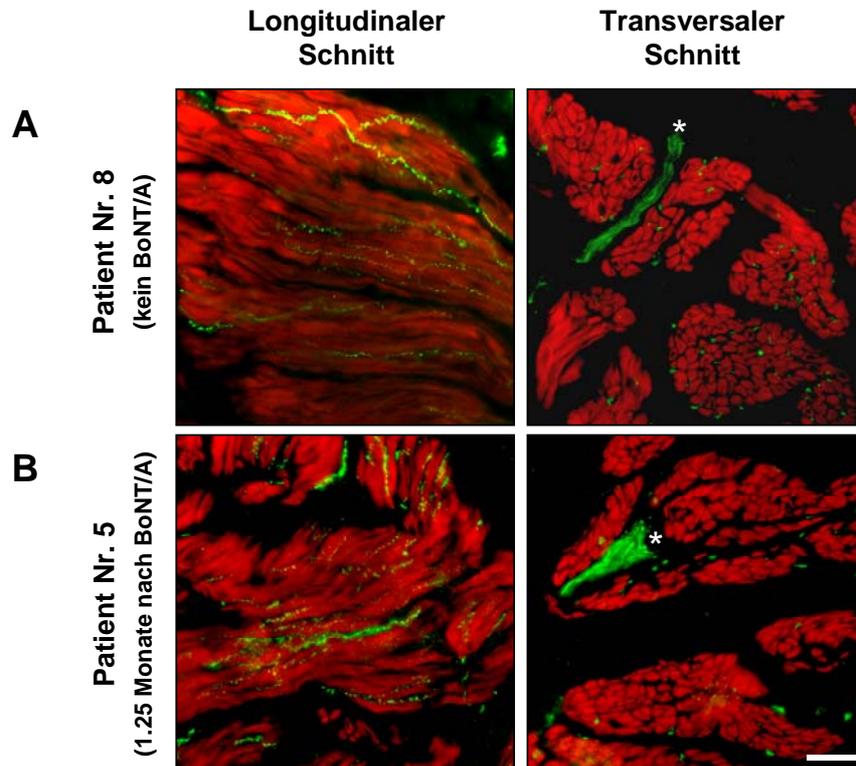


Abb. 10.6. Immunofluoreszenz-Mikroskopie, die ähnliche Dichte und Verteilung von SNAP-25 Immunreaktivität in der Kontrolle einer unbehandelten Blase und einer BoNT/A injizierten Blase zeigt. Repräsentative Ausschnitte von Kaltschnitten menschlicher Blasen, die eine Einfärbung mit Maus-anti-SNAP-25 Antikörpern (SMI-81) und Alexa-488-konjugierter Ziege anti- Maus IgG (grün) aufweisen. Der Muskel wurde gegengefärbt mit TRITC-konjugiertem Phalloidin (rot).

(A) Longitudinale und transversale Schnitte von Faszikeln des Blasendoms einer BoNT/A unbehandelten Patientin zeigen eine Häufung von SNAP-25-positiven Nervenfasern.

(B) Analoge Schnitte von Proben eines mit Toxin behandelten Patienten (Nr. 1; 5 Wochen nach der Behandlung). Die Dichte und Verteilung der SNAP-25-positiven Nervenfasern erscheinen unverändert.

*longitudinal geschnittener Teil des Axons nahe den Muskelbündeln. Der Balken der Skala stellt 50 µm dar.

10.3. Diskussion der Ergebnisse

Die allgemein beobachtete längere Wirkungsdauer des BoNT/A im glatten Muskel läßt die Frage aufkommen: welche Prozesse sind in dem Wirkungsmechanismus im glatten Muskel der Harnblase involviert, und was sind hier die Unterschiede zum quergestreiften Muskel? Die ersten Ergebnisse zu ultrastrukturellen Veränderungen am menschlichen Detrusormuskel nach BoNT/A Injektionen lieferten Haferkamp et al. (Haferkamp et al., 2004). In einer umfangreichen elektronenmikroskopischen Studie wurden Blasenproben von Erwachsenen mit neurogener Blase entnommen, und zwar vor, 3 Monate nach BoNT/A Injektion sowie zum Zeitpunkt eines nachlassenden klinischen Effektes. Interessanterweise fanden sie keine signifikanten Veränderungen der Detrusormuskel- Architektur nach BoNT/A Injektion. Im Gegensatz dazu fanden Temeltas et al (Temeltas et al., 2005) nach BoNT/A Injektion eine Reduktion der Fibrose und der Hypertrophie des Detrusormuskels bei Ratten. Dieser Aspekt konnte nachfolgend auch bei menschlichen Blasenproben nachgewiesen werden (Comperat et al., 2006). Bei unserer Immunanfärbung des SNAP-25 zur Lokalisation der Nerven in den Blasenproben ließen sich entsprechend den Ergebnissen von Haferkamp et al. keine eindeutigen Veränderungen des Innervationsmusters 6 Wochen nach BoNT/A Behandlung nachweisen. Dieses mag möglicherweise an den so sehr kleinen Mengen am cleaved SNAP-25 liegen.

Von den BoNT ist bekannt, daß sie das Aussproßen („Sprouts“) der motorischen Nervenendigungen provozieren - quasi als Versuch der Nerven, die dysfunktionale Endplatte durch Umgehungsbahnen in ihrer Funktion zu substituieren. Der initiale und medizinisch unerwünschte Wiedereintritt der Aktivität in BoNT/A behandelten Muskelabschnitten kann teilweise auf solche Sprouts zurückgeführt werden (de Paiva et al., 1999). Das Sprouting beginnt am Tiermodel (quergestreifter M. sternocleidomastoideus der Maus) nach etwa 4 Tagen post injectionem; extra- junctionale Synapsen bilden sich und werden innerhalb von 4 Wochen funktionell aktiv. Nach 9-12 Wochen erlangt die ursprüngliche Hauptsynapse ihre

Funktionalität zurück, dann bilden sich die Ersatzsprossungen zurück (de Paiva et al., 1999). Beim Menschen wurde dieses Sprouting nur außerhalb der Urologie beobachtet. Holds et al. (Holds et al., 1990) konnten unmyelinisierte Sprouts am M.orbicularis oculi beobachten. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen am quergestreiften Muskel fanden Haferkamp et al. (Haferkamp et al., 2004) keine Zunahme des axonalen Sproutings nach BoNT/A Injektionen an der menschlichen Harnblase. Da das Sprouting auch hier zu einer frühzeitigen Reconvalensenz der muskulären Aktivität führen würde, kann möglicherweise eben gerade das Ausbleiben der Bildung signifikanter Mengen an Sprouts im Detrusormuskel ein Grund für die längere Wirksamkeit des Toxins im glatten Muskel sein.

Die Verfügbarkeit dieser großen Blasenproben bot die seltene Gelegenheit, die Prozesse des SNAP-25 original im menschlichen Gewebe zu studieren und Einsichten in die Grundlagen für die klinische Therapie zu gewinnen. Soweit uns bekannt, wurde SNAP-25 durch diese Studie generell zum ersten Mal im menschlichen neuromuskulären Gewebe nachgewiesen und dargestellt. Das ist wahrscheinlich dadurch bedingt, daß das SNAP-25 in diesen Geweben in sehr geringen Mengen vorliegt und durch die dargestellten Methoden überhaupt erst angereichert und untersuchbar wurde. Noch deutlich schwieriger wurde die Detektion des extrem geringen Anteils des cleaved SNAP-25_A in den Blasenproben, die mit BONT/A behandelt worden waren, was einem „Suchen der Stecknadel im Heuhaufen“ gleich kam. Durch unsere Untersuchungen gelang es, einen möglichen weiteren Grund für die lange Wirkdauer des BoNT/A in der Harnblase nachzuweisen: die langsame Regeneration des Schlüsselproteins des BoNT/A, des SNAP-25. Das SNAP-25_A, also das durch das Toxin verkürzte Protein, konnte in 4 von 6 Patienten 5 Wochen bis 11 Monate nach BoNT/A Behandlung (Patienten 1, 2, 5 und 6 in Abb. 10.5.A) nachgewiesen werden; nicht dagegen fand es sich in zwei Patienten, die das Toxin entweder 30 Monate zuvor (Patient 7 in Abb. 10.5.A) oder aber gar nicht (Patient 8 in Abb. 10.5.A) bekommen hatten.

Mögliche Ursachen, warum das SNAP-25_A nicht in allen behandelten Blasenproben nachweisbar war (z.B. Patienten 3 und 4 in Abb. 10.5.A) könnten sein:

- Die Blasenproben wurden im Rahmen der Blasenaugmentation entnommen. Möglicherweise war aber gerade der hierbei abgetrennte Blasendom nicht das Areal der Harnblase, welches am meisten bei der BoNT/A Behandlung injiziert worden war,
- oder es war das Areal der Harnblase, welches aufgrund der geringeren Nervendichte in diesem Bereich oder des hohen Anteils an fibrotischem Gewebe (welches die Aufnahme und Bindung des Toxins beeinflusst) nicht das volle Ausmaß der BoNT/A Wirkung zeigen konnte.
- Wiederholte Injektionssitzungen würden wahrscheinlich die Menge des cleaved SNAP-25_A, insbesondere bei dem langsamen Turn-over der Proteinregeneration, erhöhen.

11. Botulinumtoxin/A Antikörper: Nachweis von anti- Botulinumneurotoxin- A Anti- körpern in Seren von Therapieversagern

Nach einer von uns durchgeführten – im urologischen Bereich kasuistischen - BoNT/A-Antikörperdetektion nach BoNT/A Injektion (Schulte-Baukloh et al., 2007) stellten wir uns die Frage, ob bei Therapieversagen nach wiederholten BoNT/A Injektionssitzungen möglicherweise gehäuft toxinneutralisierende Antikörper (AK) eine Rolle spielen könnten (Schulte-Baukloh et al., 2006c):

11.1. Material und Methoden: Es wurden 10 konsekutive Patienten (7 weibliche, 3 männliche, Alter 10-75 Jahre) mit neurogener und nicht- neurogener Blasenfunktionsstörung in diese Studie aufgenommen. Alle Patienten waren zwischen ein- und siebenmal mit vergleichbaren Dosen von BoNT/A (BOTOX[®], eine Patientin einmal mit Xeomin[®]) behandelt worden. Die Patienten wurden sowohl klinisch als auch nach subjektivem Outcome (Fragebogen) evaluiert.

11.2. Ergebnisse: Bei drei Patienten (nach 2, 5 und 6 Injektionen) ließ sich nach der vorangegangenen Injektion weder klinisch noch subjektiv ein Toxin-Effekt nachweisen (Gruppe I = Therapieversager), bei vier Patienten (nach 3, 3, 5 und 5 Injektionen) zeigte sich eine - im Vergleich zu den Vorbefunden - nachlassende Wirkung (Gruppe II = partielle Therapieversager), während bei drei Patienten (nach 3, 4 und 7 Injektionen) auch nach mehreren Injektionssitzungen gute Effekte zu verzeichnen waren (Gruppe III = Kontrollgruppe). Blutseren aller Patienten wurden auf anti-BoNT/A Antikörper im Maus-Phrenicus- Hemidiaphragma- Test untersucht.

Bei zwei Patienten der Gruppe I war der AK-Test positiv (0,8 und 26 mU/mL, Norm < 0,4 mU/mL), und bei einer Patientin der Gruppe II zeigte sich ein gerade nachweisbarer AK-Titer (0,5 mU/mL). Alle anderen Patienten zeigten negative Testergebnisse (Tab. 12.1.).

Gruppe / Pat.-nr.	Alter	Diagnose	Injektionen (n)	Wirksamkeit klinisch	Wirksamkeit subjektiv	Bemerkungen	AK -Titer
I / 1	70	OAB mit DO	6x	negativ	negativ		pos 26 mU/mL
I / 2	74	OAB ohne DO	2x	negativ	negativ		pos 0,8 mU/mL
I / 3	75	Neurogene BFS Polyneuropathie	5x (Sphinkter- injektion)	negativ	positiv	RH im Verlauf intolerabel (anfänglich Reduktion unter 100mL), rezid. HWI	neg < 0,4 mU/mL
II / 4	71	OAB mit DO	5x	Wirksamkeit mäßig (erneute DO bereits nach 6 Mo)	positiv	DO ab 250mL	grenzwertig 0,5 mU/mL
II / 5	10	Neurogene BFS MMC	5x	Wirksamkeit nachlassend	nachlassend	Zunehmede Low- compliance Blase, frgl. Tethered cord	neg < 0,4 mU/mL
II / 6	34	Neurogene BFS MMC	3x	positiv	nachlassend	Begleitend Belastungsinkontinenz	neg < 0,4 mU/mL
II / 7	15	Neurogene BFS MMC	3x	positiv (gute Suppression der DO)	Negativ (keine Verbesserung der Inkontinenz)	Kein ausreichender Effekt bei Low- compliance Blase	neg < 0,4 mU/mL
III / 8	21	Neurogene BFS SCI	7x	positiv	positiv		neg < 0,4 mU/mL
III / 9	43	Neurogene BFS Guillain- Barré	4x	positiv	positiv		neg < 0,4 mU/mL
III / 10	37	Neurogene BFS MS	3x	positiv	positiv		neg < 0,4 mU/mL

Tab.11.1. Korrelation von klinischer Wirksamkeit und dem Vorliegen von BoNT/A Antikörpern nach wiederholten BoNT/A Injektionssitzungen. OAB = Overactive bladder, DO = Detrusor overactivity, BFS = Blasenfunktionsstörung, MMC = Meningomyelocele

11.2. 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 auch etliche Fälle ohne offensichtliche Ursache dieses Therapieversagens. Schon Grosse et al. (Grosse et al., 2005) berichteten über 66 Patienten mit wiederholten BoNT/A Detrusorinjektionen bei neurogenen Patienten. Bei diesen lag die Failure-rate bei immerhin 27% - ohne erkennbare Ursache!

BoNT/A AK 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 Sternocleidomastoid-Test oder dem M. extensor digitorum brevis Test (Dressler, 2004); der genaueste und sicherste Test hierbei ist der von uns verwendete Mouse Diaphragm Assay (Dressler et al., 2000).

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% (Comella et al., 2004). Es verbleibt vorerst unklar, weshalb die BoNT-AK Rate bei unseren urologischen Patienten deutlich höher lag als bei Patienten mit cervikaler Dystonie. Möglicherweise spielt hierbei die zusätzliche Aufgabe der Harnblase eines immunologischen Organs (Lazzeri, 2006) eine Rolle, da die Harnblase u.U. häufig Harnwegsinfektionen ausgesetzt ist. Demzufolge könnte sich 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 AK 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 (Dressler and Bigalke, 2002).

Zusammenfassend wurden mit unserer Studie erstmalig anti- BoNT/A AK bei Patienten nach Behandlungen im urologischen Bereich nachgewiesen. Bei nachlassender oder ausbleibender Wirkung nach wiederholten BoNT/A Injektionen bietet sich der von uns verwendete AK-Test als diagnostisches Instrument zur Abschätzung des Therapieerfolges weiterer Injektionen an; ggf. kann die Therapie modifiziert werden (z.B. BoNT/B)

12. Zusammenfassung und Ausblicke

12.1. Take-home Message der Ergebnisse

Die Behandlung hyperaktiver Blasenfunktionsstörungen mit Botulinumtoxin-A hat sich in der Urologie bereits vor der ersten Zulassung auch nur eines BoNT/A Präparates für die dargelegten Indikationen etabliert. Unsere Untersuchungen konnten hier wertvolle Referenzen liefern:

- BoNT/A erweist sich als sehr wirksam in der Behandlung neurogener Blasenfunktionsstörungen im Kindesalter. Es bleibt aber vorerst weiterhin den „difficult-to-treat“ Patienten vorenthalten. Bei diesen können durch die BoNT/A Behandlung umfangreiche Operationen vermieden oder zumindest hinausgezögert werden.
- Ebenso erweist sich das BoNT/A als hochwirksam in der Behandlung neurogener und nicht- neurogener Blasenfunktionsstörungen im Erwachsenenalter. Hier zeigen sich nicht nur eindruckliche Verbesserungen objektiver (Miktionstagebuch, Urodynamik etc.) Parameter, sondern die Behandlung schlägt sich auch signifikant in subjektiven Parametern, im persönlichen „well-being“ nieder.
- Die BoNT/A Behandlung ist hochwirksam und doch nebenwirkungsarm. Substanzielle, systemische Nebenwirkungen treten (zumindest bei dem von uns am weitest häufigsten verwendeten Präparat BOTOX®) praktisch nicht auf.
- Die Wirkung einer BoNT/A Behandlung der Harnblase zeigt sich erfreulicherweise als langandauernd. Dieses liegt (neben wahrscheinlich anderen Ursachen) an dem sehr langsamen Turn-over und Regeneration des Schlüsselproteins SNAP-25.
- Der Stellenwert von BoNT/A Antikörpern, die sich bei wiederholt injizierten Patienten bilden können, bleibt abzuwarten.

Und entsprechend den Empfehlungen unseres europäischen Expertengremiums (Apostolidis et al., 2008a) läßt sich allgemein schlussfolgern: Die Anwendung von BoNT/A wird zur Behandlung anderweitig frustran behandelter Symptome der neurogenen oder idiopathischen Detrusorüberaktivität (NDO/IDO) bei Erwachsenen empfohlen (Grad A (entsprechend den Vorgaben der European Association of Urology)). Vorsicht ist geboten bei IDO, da das Risiko von Blasenentleerungsstörungen und die Wirkungsdauer noch nicht ausreichend evaluiert worden sind. Wiederholte Behandlungen können bei NDO empfohlen werden (Empfehlungsgrad B). Die Harnblaseninjektionen sollten in den Detrusormuskel unter Aussparung des Trigonums erfolgen (Grade C). Die Dosierung bei Kindern sollte auf das Körpergewicht bezogen werden, mit Vorsicht bezüglich der Gesamtdosis bei zusätzlicher BoNT/A Behandlung einer Spastik, und unter Berücksichtigung des Mindestalters (Grade B). Die Anwendung von BoNT/A im Bereich der unteren Harnwege in den gängigen Dosierungen und mit den gängigen Injektionstechniken wird als insgesamt sicher angesehen (Grade A).

12.2. Ausblicke

Viele Fragen bleiben offen. Inhalt und Fragestellungen geplanter Forschungsarbeiten sind:

- Ist es sicher, daß wir wirklich 300 Einheiten Botulinumtoxin/A (BoNT/A) injizieren? Wie sich in Diskussionen unter urologischen BoNT/A- Anwendern wiederholt herausstellte, besteht eine Unsicherheit in der Frage, ob wirklich die gesamte kalkulierte Menge des Toxins in die Harnblase appliziert wird, oder ob es - möglicherweise in einem erheblichen Maße - zu einem „Backflow“ aus den multiplen Stichkanälen in die Harnblasen- Spülflüssigkeit kommt und damit der therapeutischen Absicht verlorenght (Schulte-Baukloh and Knispel, 2007).
- Welchen Stellenwert hat das Vorkommen von Botulinumtoxin-A Antikörpern und wie hoch ist die Antikörper- Rate?

- Welchen Einfluß hat die BoNT/A Injektion auf das Rezeptorprofil der menschlichen Harnblase? Dieser Frage soll in einem Gemeinschaftsprojekt mit der Universität Leipzig, Klinik und Poliklinik für Urologie, nachgegangen werden (Urologisches Forschungslabor, Dr. J. Neuhaus) (Neuhaus et al., 2007)
- Welchen Einfluß hat die BoNT/A Injektion postsynaptisch auf die Muskulatur der menschlichen Harnblase? Dieser Frage soll in einem Gemeinschaftsprojekt mit der Universität Bern (Institut für Anatomie, Prof. Dr. med. Annette Draeger) nachgegangen werden.

Literatur

- Abbott JA, Jarvis SK, Lyons SD, Thomson A, Vancaille TG. 2006. Botulinum toxin type A for chronic pain and pelvic floor spasm in women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 108(4):915-923.
- Abrahamsson K, Olsson I, Sillen U. 2007. Urodynamic findings in children with myelomeningocele after untethering of the spinal cord. *J Urol* 177(1):331-334; discussion 334.
- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A. 2002. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 21(2):167-178.
- Abrams P, Kelleher CJ, Kerr LA, Rogers RG. 2000. Overactive bladder significantly affects quality of life. *Am J Manag Care* 6(11 Suppl):S580-590.
- Akbar M, Abel R, Seyler TM, Bedke J, Haferkamp A, Gerner HJ, Mohring K. 2007. Repeated botulinum-A toxin injections in the treatment of myelodysplastic children and patients with spinal cord injuries with neurogenic bladder dysfunction. *BJU Int* 100(3):639-645.
- Aloussi S, Aloussi SH, Eichel R, Lang C. 2007. Transdermales System (TDS) als innovative Applikationsform in der Behandlung der überaktiven Harnblase (OAB). *Urologe A* 46 (Suppl 1):66 (Poster klin.67.16.).
- Altaweel W, Jednack R, Bilodeau C, Corcos J. 2006. Repeated intradetrusor botulinum toxin type A in children with neurogenic bladder due to myelomeningocele. *J Urol* 175(3 Pt 1):1102-1105.
- Amark P, Bussman G, Eksborg S. 1998a. Follow-up of long-time treatment with intravesical oxybutynin for neurogenic bladder in children. *Eur Urol* 34(2):148-153.
- Amark P, Eksborg S, Juneskans O, Bussman G, Palm C. 1998b. Pharmacokinetics and effects of intravesical oxybutynin on the paediatric neurogenic bladder. *Br J Urol* 82(6):859-864.
- Amark P, Nergårdh A. 1991. Influence of adrenergic agonists and antagonists on urethral pressure, bladder pressure and detrusor hyperactivity in children with myelodysplasia. *Acta Paediatr Scand* 80(8-9):824-832.
- Anderson S, DiCesare L, Tan I, Leung T, SundarRaj N. 2004. Rho-mediated assembly of stress fibers is differentially regulated in corneal fibroblasts and myofibroblasts. *Exp Cell Res* 298(2):574-583.
- Anderson SC, Stone C, Tkach L, SundarRaj N. 2002. Rho and Rho-kinase (ROCK) signaling in adherens and gap junction assembly in corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43(4):978-986.
- Andersson KE. 2002. Bladder activation: afferent mechanisms. *Urology* 59(5 Suppl 1):43-50.

- Andersson KE, Appell R, Cardozo L. 2005. Pharmacological treatment of urinary incontinence. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, editors. Paris: Health Publication Ltd. 809-854 p.
- Andersson KE, Arner A. 2004. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 84(3):935-986.
- Andersson KE, Chapple CR. 2001. Oxybutynin and the overactive bladder. *World J Urol* 19(5):319-323.
- Andersson KE, Yoshida M. 2003. Antimuscarinics and the overactive detrusor - which is the main mechanism of action? *Eur Urol* 43(1):1-5.
- Aoki KR. 2005. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology* 26(5):785-793.
- Aoki R. 1998. The development of BOTOX® – its history and pharmacology. *Pain Digest* 8:337-341.
- Aoki R. 2001. Pharmacology and immunology of botulinum toxin serotypes. *J Neurol* 248 (Suppl 1):3-10.
- Aoki R, Francis J, Reynolds H, Leumer D. 2003. Comparison of the therapeutic window of different botulinum neurotoxin preparations in an animal model. *Am Acad Neurology* 60 (5 Suppl 1):A212-213.
- Apostolidis A, Brady CM, Yiangou Y, Davis J, Fowler CJ, Anand P. 2005a. Capsaicin receptor TRPV1 in urothelium of neurogenic human bladders and effect of intravesical resiniferatoxin. *Urology* 65(2):400-405.
- Apostolidis A, Dasgupta P, Denys P, Elneil S, Fowler CJ, Giannantoni A, Karsenty G, Schulte-Baukloh H, Schurch B, Wyndaele JJ. 2008a. Recommendations on the Use of Botulinum Toxin in the Treatment of Lower Urinary Tract Disorders and Pelvic Floor Dysfunctions: A European Consensus Report. *Eur Urol*.
- Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler CJ. 2006. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *Eur Urol* 49(4):644-650.
- Apostolidis A, Jacques TS, Freeman A, Kalsi V, Popat R, Gonzales G, Datta SN, Ghazi-Noori S, Elneil S, Dasgupta P, Fowler CJ. 2008b. Histological changes in the urothelium and suburothelium of human overactive bladder following intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A for the treatment of neurogenic or idiopathic detrusor overactivity. *Eur Urol* 53(6):1245-1253.
- Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y, Cockayne D, Ford AP, Davis JB, Dasgupta P, Fowler CJ, Anand P. 2005b. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J Urol* 174(3):977-982; discussion 982-973.
- Appell RA, Abrams P, Drutz HP, Van Kerrebroeck PE, Millard R, Wein A. 2001a. Treatment of overactive bladder: long-term tolerability and efficacy of tolterodine. *World J Urol* 19(2):141-147.

- Appell RA, Sand P, Dmochowski R, Anderson R, Zinner N, Lama D, Roach M, Miklos J, Saltzstein D, Boone T, Staskin DR, Albrecht D. 2001b. Prospective randomized controlled trial of extended-release oxybutynin chloride and tolterodine tartrate in the treatment of overactive bladder: results of the OBJECT Study. *Mayo Clin Proc* 76(4):358-363.
- Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, Fine AD, Hauer J, Layton M, Lillibridge S, Osterholm MT, O'Toole T, Parker G, Perl TM, Russell PK, Swerdlow DL, Tonat K. 2001. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *Jama* 285(8):1059-1070.
- Atiemo H, Wynes J, Chuo J, Nipkow L, Sklar GN, Chai TC. 2005. Effect of botulinum toxin on detrusor overactivity induced by intravesical adenosine triphosphate and capsaicin in a rat model. *Urology* 65(3):622-626.
- Austin PF, Homsy YL, Masel JL, Cain MP, Casale AJ, Rink RC. 1999. Alpha-Adrenergic blockade in children with neuropathic and nonneuropathic voiding dysfunction. *J Urol* 162(3 Pt 2):1064-1067.
- Avelino A, Cruz C, Nagy I, Cruz F. 2002. Vanilloid receptor 1 expression in the rat urinary tract. *Neuroscience* 109(4):787-798.
- Avelino A, Cruz F. 2000. Peptide immunoreactivity and ultrastructure of rat urinary bladder nerve fibers after topical desensitization by capsaicin or resiniferatoxin. *Auton Neurosci* 86(1-2):37-46.
- Awad SA, Gajewski JB, Sogbein SK, Murray TJ, Field CA. 1984. Relationship between neurological and urological status in patients with multiple sclerosis. *J Urol* 132(3):499-502.
- Badawi JK, Langbein S. 2006. Selective beta-adrenoceptor agonists, calcium antagonists and potassium channel openers as a possible medical treatment of the overactive bladder and urge incontinence. *Pharmazie* 61(3):175-178.
- Bagi P, Biering-Sorensen F. 2004. Botulinum toxin A for treatment of neurogenic detrusor overactivity and incontinence in patients with spinal cord lesions. *Scand J Urol Nephrol* 38(6):495-498.
- Baig MK, Boyer ML, Marquez H, Wexner SD. 2005. Alleviating debilitating, chronic constipation with colostomy after appendicostomy: a case study. *Ostomy Wound Manage* 51(12):60-63.
- Baskin LS, Kogan BA, Benard F. 1990. Treatment of infants with neurogenic bladder dysfunction using anticholinergic drugs and intermittent catheterisation. *Br J Urol* 66(5):532-534.
- Bennett N, O'Leary M, Patel AS, Xavier M, Erickson JR, Chancellor MB. 2004. Can higher doses of oxybutynin improve efficacy in neurogenic bladder? *J Urol* 171(2 Pt 1):749-751.
- Berweck S, Feldkamp A, Francke A, Nehles J, Schwerin A, Heinen F. 2002. Sonography-guided injection of botulinum toxin A in children with cerebral palsy. *Neuropediatrics* 33(4):221-223.

- Berweck S, Heinen F. 2004. Use of botulinum toxin in pediatric spasticity (cerebral palsy). *Mov Disord* 19 Suppl 8:S162-167.
- Betts CD, D'Mellow MT, Fowler CJ. 1993. Urinary symptoms and the neurological features of bladder dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56(3):245-250.
- Birder LA, Nakamura Y, Kiss S, Nealen ML, Barrick S, Kanai AJ, Wang E, Ruiz G, De Groat WC, Apodaca G, Watkins S, Caterina MJ. 2002. Altered urinary bladder function in mice lacking the vanilloid receptor TRPV1. *Nat Neurosci* 5(9):856-860.
- Birnbacher R, Messerschmidt AM, Pollak AP. 2002. Diagnosis and prevention of neural tube defects. *Curr Opin Urol* 12(6):461-464.
- Bissada NK, Abdallah MM, Aaronson I, Hammouda HM. 2007. Continent cutaneous urinary diversion in children: experience with Charleston pouch I. *J Urol* 177(1):307-310; discussion 310-301.
- Black N, Griffiths J, Pope C. 1996. Development of a Symptom Severity Index and a Symptom Impact Index for stress incontinence in women. *Neurourol Urodyn* 15:630-640.
- Blaivas JG, Kaplan SA. 1988. Urologic dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Semin Neurol* 8(2):159-165.
- Borodic GE, Ferrante R. 1992. Effects of repeated botulinum toxin injections on orbicularis oculi muscle. *J Clin Neuroophthalmol* 12(2):121-127.
- Borodic GE, Ferrante R, Pearce LB, Smith K. 1994. Histologic assessment of dose-related diffusion and muscle fiber response after therapeutic botulinum A toxin injections. *Mov Disord* 9(1):31-39.
- Borodic GE, Pearce LB, Smith KL, Phelan M, Ferrante R. 1993. Botulinum B toxin as an alternative to botulinum A toxin: a histologic study. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 9(3):182-190.
- Bosshard W, Dreher R, Schnegg JF, Bula CJ. 2004. The treatment of chronic constipation in elderly people: an update. *Drugs Aging* 21(14):911-930.
- Boyd PA, Chamberlain P, Hicks NR. 1998. 6-year experience of prenatal diagnosis in an unselected population in Oxford, UK. *Lancet* 352(9140):1577-1581.
- Brading A. 1987. Physiology of bladder smooth muscle. Torrens M, Morrison J, editors. New York: Springer Verlag. 161-191 p.
- Brading A. 2004. Pathophysiology of the overactive bladder. Corcos J, Schick E, editors. London: Taylor and Francis. 131 ff p.
- Brading AF. 1997. A myogenic basis for the overactive bladder. *Urology* 50(6A Suppl):57-67; discussion 68-73.
- Brading AF. 1999. The physiology of the mammalian urinary outflow tract. *Exp Physiol* 84(1):215-221.

- Brading AF, Greenland JE, Mills IW, McMurray G, Symes S. 1999. Blood supply to the bladder during filling. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 201:25-31.
- Brading AF, Speakman M. 1998. Pathophysiology of bladder outflow obstruction. Whitfield H, Kirby R, Hendry W, Duckett J, editors. Oxford: Blackwell science. 465-479 p.
- Brady CM, Apostolidis A, Yiangou Y, Baecker PA, Ford AP, Freeman A, Jacques TS, Fowler CJ, Anand P. 2004a. P2X3-immunoreactive nerve fibres in neurogenic detrusor overactivity and the effect of intravesical resiniferatoxin. *Eur Urol* 46(2):247-253.
- Brady CM, Apostolidis AN, Harper M, Yiangou Y, Beckett A, Jacques TS, Freeman A, Scaravilli F, Fowler CJ, Anand P. 2004b. Parallel changes in bladder suburothelial vanilloid receptor TRPV1 and pan-neuronal marker PGP9.5 immunoreactivity in patients with neurogenic detrusor overactivity after intravesical resiniferatoxin treatment. *BJU Int* 93(6):770-776.
- Brin MF. 1997. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. *Muscle Nerve Suppl* 6:S146-168.
- Brin MF, Lew MF, Adler CH, Comella CL, Factor SA, Jankovic J, O'Brien C, Murray JJ, Wallace JD, Willmer-Hulme A, Koller M. 1999. Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-resistant cervical dystonia. *Neurology* 53(7):1431-1438.
- Brown CS, Glazer HI, Vogt V, Menkes D, Bachmann G. 2006. Subjective and objective outcomes of botulinum toxin type A treatment in vestibulodynia: pilot data. *J Reprod Med* 51(8):635-641.
- Brown JS, McGhan WF, Chokroverty S. 2000a. Comorbidities associated with overactive bladder. *Am J Manag Care* 6(11 Suppl):S574-579.
- Brown JS, Vittinghoff E, Wyman JF, Stone KL, Nevitt MC, Ensrud KE, Grady D. 2000b. Urinary incontinence: does it increase risk for falls and fractures? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Am Geriatr Soc* 48(7):721-725.
- Bulmer P, Yang Q, Abrams P. 2001. Does cigarette smoking cause detrusor instability in women? *J Obstet Gynaecol* 21(5):528-529.
- Bump R, Steers W, Herschorn S. 2006. Duloxetine compared with placebo for the treatment of women with symptoms of bladder overactivity. *Neurourol Urodyn* 25:660-661 (Abstract 127).
- Burgen AS, Dickens F, Zatman LJ. 1949. The action of botulinum toxin on the neuromuscular junction. *J Physiol* 109(1-2):10-24.
- Burgio KL. 2004. Current perspectives on management of urgency using bladder and behavioral training. *J Am Acad Nurse Pract* 16(10 Suppl):4-7.
- Burgio KL, Goode PS, Locher JL, Umlauf MG, Roth DL, Richter HE, Varner RE, Lloyd LK. 2002. Behavioral training with and without biofeedback in the treatment of urge incontinence in older women: a randomized controlled trial. *Jama* 288(18):2293-2299.

- Burnstock G. 2001. Purine-mediated signalling in pain and visceral perception. *Trends Pharmacol Sci* 22(4):182-188.
- Buyse G, Verpoorten C, Vereecken R, Casaer P. 1998a. Intravesical application of a stable oxybutynin solution improves therapeutic compliance and acceptance in children with neurogenic bladder dysfunction. *J Urol* 160(3 Pt 2):1084-1087; discussion 1092.
- Buyse G, Waldeck K, Verpoorten C, Bjork H, Casaer P, Andersson KE. 1998b. Intravesical oxybutynin for neurogenic bladder dysfunction: less systemic side effects due to reduced first pass metabolism. *J Urol* 160(3 Pt 1):892-896.
- Carbone A, Palleschi G, Conte A, Bova G, Iacovelli E, Bettolo RM, Pastore A, Inghilleri M. 2006. Gabapentin treatment of neurogenic overactive bladder. *Clin Neuropharmacol* 29(4):206-214.
- Chancellor M, O'Leary M, Erickson J. 2003. Successful use of bladder botulinum toxin injection to treat refractory overactive bladder. *J Urol* 169 (Suppl 4):351.
- Chancellor MB, Smith CP. 2005. Pittsburgh experience with lower urinary tract botulinum toxin A injection. *Curr Urol Rep* 6(4):235-236.
- Chapple CR, Artibani W, Cardozo LD, Castro-Diaz D, Craggs M, Haab F, Khullar V, Versi E. 2005. The role of urinary urgency and its measurement in the overactive bladder symptom syndrome: current concepts and future prospects. *BJU Int* 95(3):335-340.
- Charlton RG, Morley AR, Chambers P, Gillespie JJ. 1999. Focal changes in nerve, muscle and connective tissue in normal and unstable human bladder. *BJU Int* 84(9):953-960.
- Cheng EY, Richards I, Balcom A, Steinhardt G, Diamond M, Rich M, Donovan JM, Carr MC, Reinberg Y, Hurt G, Chandra M, Bauer SB, Kaplan WE. 1996a. Bladder stimulation therapy improves bladder compliance: results from a multi-institutional trial. *J Urol* 156(2 Pt 2):761-764.
- Cheng EY, Richards I, Kaplan WE. 1996b. Use of bladder stimulation in high risk patients. *J Urol* 156(2 Pt 2):749-752.
- Choe JM, Ogan K, Bennett S. 2000. Antibacterial mesh sling: a prospective outcome analysis. *Urology* 55:515-520.
- Christiansen J, Bruun E, Skjoldbye B, Hagen K. 2001. Chronic idiopathic anal pain: analysis of ultrasonography, pathology, and treatment. *Dis Colon Rectum* 44(5):661-665.
- Christoph F, Moschkowitsch A, Kempkensteffen C, Schostak M, Miller K, Schrader M. 2007. Long-term efficacy of tolterodine and patient compliance in pediatric patients with neurogenic detrusor overactivity. *Urol Int* 79(1):55-59.
- Chuang YC, Chiang PH, Huang CC, Yoshimura N, Chancellor MB. 2005. Botulinum toxin type A improves benign prostatic hyperplasia symptoms in patients with small prostates. *Urology* 66(4):775-779.

- Chuang YC, Chiang PH, Yoshimura N, De Miguel F, Chancellor MB. 2006. Sustained beneficial effects of intraprostatic botulinum toxin type A on lower urinary tract symptoms and quality of life in men with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 98(5):1033-1037; discussion 1337.
- Chuang YC, Yoshimura N, Huang CC, Chiang PH, Chancellor MB. 2004. Intravesical botulinum toxin a administration produces analgesia against acetic acid induced bladder pain responses in rats. *J Urol* 172(4 Pt 1):1529-1532.
- Ciancio SJ, Mutchnik SE, Rivera VM, Boone TB. 2001. Urodynamic pattern changes in multiple sclerosis. *Urology* 57(2):239-245.
- Cockayne DA, Hamilton SG, Zhu QM, Dunn PM, Zhong Y, Novakovic S, Malmberg AB, Cain G, Berson A, Kassotakis L, Hedley L, Lachnit WG, Burnstock G, McMahan SB, Ford AP. 2000. Urinary bladder hyporeflexia and reduced pain-related behaviour in P2X3-deficient mice. *Nature* 407(6807):1011-1015.
- Cohen BL, Rivera R, Barboglio P, Gousse A. 2007. Safety and tolerability of sedation-free flexible cystoscopy for intradetrusor botulinum toxin-A injection. *J Urol* 177(3):1006-1010; discussion 1010.
- Comella CC, Chicago IL, Jankovic J. 2004. Interim results of an observational study of neutralizing antibody formation with the current preparation of botulinum toxin type a treatment for cervical dystonia. *Neurology* 62 (Suppl):poster 06.141.
- Comperat E, Reitz A, Delcourt A, Capron F, Denys P, Chartier-Kastler E. 2006. Histologic features in the urinary bladder wall affected from neurogenic overactivity - a comparison of inflammation, oedema and fibrosis with and without injection of botulinum toxin type A. *Eur Urol* 50(5):1058-1064.
- Craft RM, Cohen SM, Porreca F. 1995. Long-lasting desensitization of bladder afferents following intravesical resiniferatoxin and capsaicin in the rat. *Pain* 61(2):317-323.
- Cruz F. 2002. Vanilloid receptor and detrusor instability. *Urology* 59(5 Suppl 1):51-60.
- Cruz F. 2004. Mechanisms involved in new therapies for overactive bladder. *Urology* 63(3 Suppl 1):65-73.
- Cui M, Aoki K. 2004. Mechanisms of the antinociceptive effect of subcutaneous BOTOX: inhibition of peripheral and central nociceptive processing. Olesen J, editor. Oxford: Oxford University Press. 158-162 p.
- Cui M, Khanijou S, Rubino J, Aoki KR. 2004. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain* 107(1-2):125-133.
- Daher P, Zeidan S, Riachy E, Iskandarani F. 2007. Bladder augmentation and/or continent urinary diversion: 10-year experience. *Eur J Pediatr Surg* 17(2):119-123.
- Davis LE. 1993. Botulinum toxin. From poison to medicine. *West J Med* 158(1):25-29.
- de Groat WC. 1997a. A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology* 50(6A Suppl):36-52; discussion 53-36.

- de Groat WC. 1997b. A neurological basis for the overactive bladder. *Urology* 50 (Suppl 6A):36-52.
- de Groat WC, Kawatani M, Hisamitsu T, Cheng CL, Ma CP, Thor K, Steers W, Roppolo JR. 1990. Mechanisms underlying the recovery of urinary bladder function following spinal cord injury. *J Auton Nerv Syst* 30 Suppl:S71-77.
- De Laet K, Wyndaele JJ. 2005. Adverse events after botulinum A toxin injection for neurogenic voiding disorders. *Spinal Cord* 43(7):397-399.
- de Paiva A, Meunier FA, Molgo J, Aoki KR, Dolly JO. 1999. 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* 96(6):3200-3205.
- de Seze M, Petit H, Gallien P, de Seze MP, Joseph PA, Mazaux JM, Barat M. 2002. Botulinum a toxin and detrusor sphincter dyssynergia: a double-blind lidocaine-controlled study in 13 patients with spinal cord disease. *Eur Urol* 42(1):56-62.
- de Voogt HJ, van der Sluis C. 1976. Preliminary evaluation of alpha-adrenergic blocking agents in children with neurogenic bladder due to myelomeningocele. *Dev Med Child Neurol Suppl*(37):82-88.
- Decter RM, Snyder P, Rosvanis TK. 1992. Transurethral electrical bladder stimulation: initial results. *J Urol* 148(2 Pt 2):651-653; discussion 654.
- Del Popolo G, Filocamo MT, Li Marzi V, Macchiarella A, Cecconi F, Lombardi G, Nicita G. 2007. Neurogenic Detrusor Overactivity Treated with English Botulinum Toxin A: 8-Year Experience of One Single Centre. *Eur Urol*.
- Del Popolo G, Filocamo MT, Li Marzi V, Macchiarella A, Cecconi F, Lombardi G, Nicita G. 2008. Neurogenic detrusor overactivity treated with english botulinum toxin a: 8-year experience of one single centre. *Eur Urol* 53(5):1013-1019.
- Desmouliere A. 1995. Factors influencing myofibroblast differentiation during wound healing and fibrosis. *Cell Biol Int* 19(5):471-476.
- Digesu GA, Hutchings A, Salvatore S, Selvaggi L, Milani R, Khullar V. 2004. Pressure flow study: a useful diagnostic test of female lower urinary tract symptoms. *Neurourol Urodyn* 23:104-108.
- Dik P, Klijn AJ, van Gool JD, de Jong-de Vos van Steenwijk CC, de Jong TP. 2006. Early start to therapy preserves kidney function in spina bifida patients. *Eur Urol* 49(5):908-913.
- Dixon JS, Gilpin CJ. 1987. Presumptive sensory axons of the human urinary bladder: a fine structural study. *J Anat* 151:199-207.
- Dolly JO, Williams RS, Black JD, Tse CK, Hambleton P, Melling J. 1982. Localization of sites for 125I-labelled botulinum neurotoxin at murine neuromuscular junction and its binding to rat brain synaptosomes. *Toxicon* 20(1):141-148.

- Drake MJ, Hedlund P, Mills IW, McCoy R, McMurray G, Gardner BP, Andersson KE, Brading AF. 2000. Structural and functional denervation of human detrusor after spinal cord injury. *Lab Invest* 80(10):1491-1499.
- Drake MJ, Mills IW, Gillespie JJ. 2001. Model of peripheral autonomous modules and a myovesical plexus in normal and overactive bladder function. *Lancet* 358(9279):401-403.
- Dressler D. 2004. Clinical presentation and management of antibody-induced failure of botulinum toxin therapy. *Mov Disord* 19(Suppl 8):92-100.
- Dressler D, Bigalke H. 2002. Botulinum toxin antibody type A titres after cessation of botulinum toxin therapy. *Mov Disord* 17(1):170-173.
- Dressler D, Dirnberger G, Bhatia KP. 2000. Botulinum toxin antibody testing: comparison between the mouse protection assay and the mouse lethality assay. *Mov Disord* 15(5):973-976.
- Dressler D, Eleopra R. 2006. Clinical use of non-A botulinum toxins: botulinum toxin type B. *Neurotox Res* 9(2-3):121-125.
- Drugan A, Weissman A, Evans MI. 2001. Screening for neural tube defects. *Clin Perinatol* 28(2):279-287.
- Duel BP, Gonzalez R, Barthold JS. 1998. Alternative techniques for augmentation cystoplasty. *J Urol* 159(3):998-1005.
- Dykstra D, Enriquez A, Valley M. 2003a. Treatment of overactive bladder with botulinum toxin type B: a pilot study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 14(6):424-426.
- Dykstra DD, Pryor J, Goldish G. 2003b. Use of botulinum toxin type B for the treatment of detrusor hyperreflexia in a patient with multiple sclerosis: a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 84(9):1399-1400.
- Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, Pagel JM, Goldish GD. 1988. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol* 139(5):919-922.
- Edelstein RA, Bauer SB, Kelly MD, Darbey MM, Peters CA, Atala A, Mandell J, Colodny AH, Retik AB. 1995. The long-term urological response of neonates with myelodysplasia treated proactively with intermittent catheterization and anticholinergic therapy. *J Urol* 154(4):1500-1504.
- Ehren I, Volz D, Farrelly E, Berglund L, Brundin L, Hultling C, Lafolie P. 2007. Efficacy and impact of botulinum toxin A on quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity. *Scand J Urol Nephrol* 41(4):335-340.
- El-Hakim A. 2004. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: is there a role for local drug infiltration therapy? *J Endourol* 18(3):227-231.
- Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. 1993a. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. III. Detrusor overactivity. *J Urol* 150(5 Pt 2):1668-1680.

- Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. 1993b. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. IV. Bladder outlet obstruction. *J Urol* 150(5 Pt 2):1681-1695.
- Elbadawi AE, Schenk EA. 1966. Dual innervation of the mammalian urinary bladder. A histochemical study of the distribution of cholinergic and adrenergic nerves. *Am J Anat* 119:405-428.
- Elneil S, Skepper JN, Kidd EJ, Williamson JG, Ferguson DR. 2001. Distribution of P2X(1) and P2X(3) receptors in the rat and human urinary bladder. *Pharmacology* 63(2):120-128.
- Ferguson DR, Kennedy I, Burton TJ. 1997. ATP is released from rabbit urinary bladder epithelial cells by hydrostatic pressure changes - a possible sensory mechanism? *J Physiol* 505 (Pt 2):503-511.
- Fernandez O. 2002. Mechanisms and current treatments of urogenital dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol* 249(1):1-8.
- Ferrara P, D'Aleo CM, Tarquini E, Salvatore S, Salvaggio E. 2001. Side-effects of oral or intravesical oxybutynin chloride in children with spina bifida. *BJU Int* 87(7):674-678.
- Flynn MK, Webster GD, Amundsen CL. 2004. The effect of botulinum-A toxin on patients with severe urge urinary incontinence. *J Urol* 172(6 Pt 1):2316-2320.
- Foran P, Lawrence GW, Shone CC, Foster KA, Dolly JO. 1996. Botulinum neurotoxin C1 cleaves both syntaxin and SNAP-25 in intact and permeabilized chromaffin cells: correlation with its blockade of catecholamine release. *Biochemistry* 35(8):2630-2636.
- Foran PG, Mohammed N, Lisk GO, Nagwaney S, Lawrence GW, Johnson E, Smith L, Aoki KR, Dolly JO. 2003. Evaluation of the therapeutic usefulness of botulinum neurotoxin B, C1, E, and F compared with the long lasting type A. Basis for distinct durations of inhibition of exocytosis in central neurons. *J Biol Chem* 278(2):1363-1371.
- Fowler CJ. 1996. Investigation of the neurogenic bladder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60(1):6-13.
- Fowler CJ. 2002. Bladder afferents and their role in the overactive bladder. *Urology* 59(5 Suppl 1):37-42.
- Fowler CJ, Harper M, Fry CH. 2002. Voiding and the sacral reflex arc: lessons from capsaicin instillation. *Scand J Urol Nephrol Suppl*(210):46-50.
- Fowler CJ, van Kerrebroeck PE, Nordenbo A, Van Poppel H. 1992. Treatment of lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis. Committee of the European Study Group of SUDIMS (Sexual and Urological Disorders in Multiple Sclerosis). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55(11):986-989.
- Franco I, Horowitz M, Grady R, Adams RC, de Jong TP, Lindert K, Albrecht D. 2005. Efficacy and safety of oxybutynin in children with detrusor hyperreflexia secondary to neurogenic bladder dysfunction. *J Urol* 173(1):221-225.

- Fritsch H, Lienemann A, Brenner E, Ludwikowski B. 2004. Clinical anatomy of the pelvic floor. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 175:III-IX, 1-64.
- Gabella G, Berggren T, Uvelius B. 1992. Hypertrophy and reversal of hypertrophy in rat pelvic ganglion neurons. *J Neurocytol* 21(9):649-662.
- Gabella G, Davis C. 1998. Distribution of afferent axons in the bladder of rats. *J Neurocytol* 27(3):141-155.
- Gajraj NM. 2005. Botulinum toxin a injection of the obturator internus muscle for chronic perineal pain. *J Pain* 6(5):333-337.
- Gallien P, Reymann JM, Amarenco G, Nicolas B, de Seze M, Bellissant E. 2005. Placebo controlled, randomised, double blind study of the effects of botulinum A toxin on detrusor sphincter dyssynergia in multiple sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76(12):1670-1676.
- Gallien P, Robineau S, Verin M, Le Bot MP, Nicolas B, Brissot R. 1998. Treatment of detrusor sphincter dyssynergia by transperineal injection of botulinum toxin. *Arch Phys Med Rehabil* 79(6):715-717.
- German K, Bedwani J, Davies J, Brading AF, Stephenson TP. 1995. Physiological and morphometric studies into the pathophysiology of detrusor hyperreflexia in neuropathic patients. *J Urol* 153(5):1678-1683.
- Ghalayini IF, Al-Ghazo MA. 2007. Intradetrusor injection of botulinum-A toxin in patients with idiopathic and neurogenic detrusor overactivity: urodynamic outcome and patient satisfaction. *Neurourol Urodyn* 26(4):531-536.
- Ghei M, Maraj BH, Miller R, Nathan S, O'Sullivan C, Fowler CJ, Shah PJ, Malone-Lee J. 2005. Effects of botulinum toxin B on refractory detrusor overactivity: a randomized, double-blind, placebo controlled, crossover trial. *J Urol* 174(5):1873-1877; discussion 1877.
- Giannantoni A, Costantini E, Di Stasi SM, Tascini MC, Bini V, Porena M. 2006a. Botulinum A toxin intravesical injections in the treatment of painful bladder syndrome: a pilot study. *Eur Urol* 49(4):704-709.
- Giannantoni A, Di Stasi SM, Nardicchi V, Zucchi A, Macchioni L, Bini V, Goracci G, Porena M. 2006b. Botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle decrease nerve growth factor bladder tissue levels in patients with neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 175(6):2341-2344.
- Giannantoni A, Di Stasi SM, Stephen RL, Bini V, Costantini E, Porena M. 2004a. Intravesical resiniferatoxin versus botulinum-A toxin injections for neurogenic detrusor overactivity: a prospective randomized study. *J Urol* 172(1):240-243.
- Giannantoni A, Mearini E, Di Stasi SM, Costantini E, Zucchi A, Mearini L, Fornetti P, Del Zingaro M, Navarra P, Porena M. 2004b. New therapeutic options for refractory neurogenic detrusor overactivity. *Minerva Urol Nefrol* 56(1):79-87.

- Giannantoni A, Porena M, Costantini E, Zucchi A, Mearini L, Mearini E. 2008. Botulinum A Toxin Intravesical Injection in Patients With Painful Bladder Syndrome: 1-Year Followup. *J Urol*.
- Goessl C, Knispel HH, Fiedler U, Harle B, Steffen-Wilke K, Miller K. 1998. Urodynamic effects of oral oxybutynin chloride in children with myelomeningocele and detrusor hyperreflexia. *Urology* 51(1):94-98.
- Goessl C, Sauter T, Michael T, Berge B, Staehler M, Miller K. 2000. Efficacy and tolerability of tolterodine in children with detrusor hyperreflexia. *Urology* 55(3):414-418.
- Goldstein I, Siroky MB, Sax DS, Krane RJ. 1982. Neurourologic abnormalities in multiple sclerosis. *J Urol* 128(3):541-545.
- Goodwin WE, Winter CC, Barker WF. 1959. Cup-patch technique of ileocystoplasty for bladder enlargement or partial substitution. *Surg Gynecol Obstet* 108(2):240-244.
- Goodwin WE, Winter CC, Barker WF. 2002. "Cup-patch" technique of ileocystoplasty for bladder enlargement or partial substitution. *J Urol* 168(2):667-670; discussion 671.
- Gosling J. 1979. The structure of the bladder and urethra in relation to function. *Urol Clin North Am* 6(1):31-38.
- Greenland JE, Brading AF. 1996. Urinary bladder blood flow changes during the micturition cycle in a conscious pig model. *J Urol* 156(5):1858-1861.
- Grigoleit U, Murtz G, Laschke S, Schuldt M, Goepel M, Kramer G, Stohrer M. 2006. Efficacy, tolerability and safety of propiverine hydrochloride in children and adolescents with congenital or traumatic neurogenic detrusor overactivity - a retrospective study. *Eur Urol* 49(6):1114-1120; discussion 1120-1111.
- Gross M, Boone TB, Appell RA. 2002. Surgical management of overactive bladder. *Curr Urol Rep* 3(5):388-395.
- Grosse J, Kramer G, Stohrer M. 2005. Success of repeat detrusor injections of botulinum a toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. *Eur Urol* 47(5):653-659.
- Guerra LA, Pike J, Milks J, Barrowman N, Leonard M. 2006. Outcome in patients who underwent tethered cord release for occult spinal dysraphism. *J Urol* 176(4 Pt 2):1729-1732.
- Gui D, Cassetta E, Anastasio G, Bentivoglio AR, Maria G, Albanese A. 1994. Botulinum toxin for chronic anal fissure. *Lancet* 344(8930):1127-1128.
- Guys JM, Haddad M, Planche D, Torre M, Louis-Borrione C, Breaud J. 2004. Sacral neuromodulation for neurogenic bladder dysfunction in children. *J Urol* 172(4 Pt 2):1673-1676.
- Haab F, Stewart L, Dwyer P. 2004. Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist, is an effective and well-tolerated once-daily treatment for overactive bladder. *Eur Urol* 45(4):420-429; discussion 429.

- Haferkamp A, Elbadawi A. 2004. Ultrastructural changes in the aging bladder. *Urologe A* 43(5):527-534.
- Haferkamp A, Schurch B, Reitz A, Kregel U, Grosse J, Kramer G, Schumacher S, Bastian PJ, Buttner R, Muller SC, Stohrer M. 2004. Lack of ultrastructural detrusor changes following endoscopic injection of botulinum toxin type a in overactive neurogenic bladder. *Eur Urol* 46(6):784-791.
- Hajebrahimi S, Altaweel W, Cadoret J, Cohen E, Corcos J. 2005. Efficacy of botulinum-A toxin in adults with neurogenic overactive bladder: initial results. *Can J Urol* 12(1):2543-2546.
- Hannestad YS, Rortveit G, Daltveit AK, Hunskaar S. 2003. Are smoking and other lifestyle factors associated with female urinary incontinence? The Norwegian EPINCONT Study. *Bjog* 110(3):247-254.
- Harlow E, Lane D. 1988. *Antibodies*. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Harper M, Popat RB, Dasgupta R, Fowler CJ, Dasgupta P. 2003. A minimally invasive technique for outpatient local anaesthetic administration of intradetrusor botulinum toxin in intractable detrusor overactivity. *BJU Int* 92(3):325-326.
- Hashim H, Abrams P. 2006. Is the bladder a reliable witness for predicting detrusor overactivity? *J Urol* 175(1):191-194; discussion 194-195.
- Hashim H, Malmberg L, Graugaard-Jensen C, Abrams P. 2006. Antidiuresis in the treatment of overactive bladder syndrome. *Neurourol Urodyn* 25:618-619 (Abstract 690).
- Hawker KS, Frohman EM. 2001. Bladder, Bowel, and Sexual Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 3(3):207-214.
- Hayashi Y, Yamataka A, Kaneyama K, Kato Y, Lane GJ, Miyano T. 2006. Review of 86 patients with myelodysplasia and neurogenic bladder who underwent sigmoidocolocystoplasty and were followed more than 10 years. *J Urol* 176(4 Pt 2):1806-1809.
- Hehir M, Fitzpatrick JM. 1985. Oxybutinin and the prevention of urinary incontinence in spina bifida. *Eur Urol* 11(4):254-256.
- Heinen F, Molenaers G, Fairhurst C, Carr LJ, Desloovere K, Chaleat Valayer E, Morel E, Papavassiliou AS, Tedroff K, Ignacio Pascual-Pascual S, Bernert G, Berweck S, Di Rosa G, Kolanowski E, Krageloh-Mann I. 2006. European consensus table 2006 on botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol* 10(5-6):215-225.
- Heiss R. 1915. Über den Sphincter vesicae internus. *Arch Anat Physiol Anat Abt*:367-384.
- Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, Moore K. 2003. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. *Bmj* 326(7394):841-844.

- Hernandez RD, Hurwitz RS, Foote JE, Zimmern PE, Leach GE. 1994. Nonsurgical management of threatened upper urinary tracts and incontinence in children with myelomeningocele. *J Urol* 152(5 Pt 1):1582-1585.
- Hill S, Elhilali M, Millard RJ, Dwyer PL, Lheritier K, Kawakami FT, Steel M. 2007. Long-term darifenacin treatment for overactive bladder in patients aged 65 years and older: analysis of results from a 2-year, open-label extension study. *Curr Med Res Opin* 23(11):2697-2704.
- Hilwa N, Perlmutter AD. 1978. The role of adjunctive drug therapy for intermittent catheterization and self-catheterization in children with vesical dysfunction. *J Urol* 119(4):551-554.
- Hinman F. 1989. Bladder augmentation. Hinman F, editor. Philadelphia: WB Saunders. 534 p.
- Hirst GR, Watkins AJ, Guerrero K, Wareham K, Emery SJ, Jones DR, Lucas MG. 2007. Botulinum toxin B is not an effective treatment of refractory overactive bladder. *Urology* 69(1):69-73.
- Hoebeke P, De Caestecker K, Vande Walle J, Dehoorne J, Raes A, Verleyen P, Van Laecke E. 2006. The effect of botulinum-A toxin in incontinent children with therapy resistant overactive detrusor. *J Urol* 176(1):328-330; discussion 330-321.
- Höfner K, Jonas U. 2001. Funktionsstörungen des unteren Harntraktes. Hautmann RE, Huland H, editors. Berlin, Heidelberg: Springer- Verlag. 401 ff. p.
- Holds JB, Alderson K, Fogg SG, Anderson RL. 1990. Motor nerve sprouting in human orbicularis muscle after botulinum A injection. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31(5):964-967.
- Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JD, Wong LY. 2001. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *Jama* 285(23):2981-2986.
- Hsieh MH, Perry V, Gupta N, Pearson C, Nguyen HT. 2006. The effects of detethering on the urodynamics profile in children with a tethered cord. *J Neurosurg* 105(5 Suppl):391-395.
- Hu TW, Wagner TH. 2000. Economic considerations in overactive bladder. *Am J Manag Care* 6(11 Suppl):S591-598.
- Hu TW, Wagner TH, Bentkover JD, LeBlanc K, Piancentini A, Stewart WF, Corey R, Zhou SZ, Hunt TL. 2003. Estimated economic costs of overactive bladder in the United States. *Urology* 61(6):1123-1128.
- Hunt T, Clarke K. 2006. Substandard Potency of Xeomin® in the BOTOX® Mouse LD50 Assay. [Poster No 71 auf der ANA 2006].
- Hutch JA. 1965. A New Theory of the Anatomy of the Internal Urinary Sphincter and the Physiology of Micturition. *Invest Urol* 3:36-58.

- Hutch JA, Rambo ON. 1967. A new theory of the anatomy of the internal urinary sphincter and the physiology of micturition. III: Anatomy of the urethra. *J Urol* 97(4):696-704.
- Inoue T, Gabella G. 1991. A vascular network closely linked to the epithelium of the urinary bladder of the rat. *Cell Tissue Res* 263(1):137-143.
- Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, Coyne K, Kelleher C, Hampel C, Artibani W, Abrams P. 2006a. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 50(6):1306-1314; discussion 1314-1305.
- Irwin DE, Milsom I, Kopp Z, Abrams P, Cardozo L. 2006b. Impact of overactive bladder symptoms on employment, social interactions and emotional well-being in six European countries. *BJU Int* 97(1):96-100.
- Ito K, Rome C, Bouleau Y, Dulon D. 2002. Substance P mobilizes intracellular calcium and activates a nonselective cation conductance in rat spiral ganglion neurons. *Eur J Neurosci* 16(11):2095-2102.
- Jacobi G, Preisler B, Kieslich M. 1998. Klassifikation dorsaler Spaltbildungen mit Embryologie. Michael T, Von Moers A, Strehl AE, editors. Berlin: de Gruyter. 5 ff p.
- Jankovic J, Brin MF. 1997. Botulinum toxin: historical perspective and potential new indications. *Muscle Nerve Suppl* 6:S129-145.
- Jankovic J, Schwartz K, Donovan DT. 1990. Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53(8):633-639.
- Jankovic J, Vuong KD, Ahsan J. 2003. Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurology* 60(7):1186-1188.
- Jarvis SK, Abbott JA, Lenart MB, Steensma A, Vancaillie TG. 2004. Pilot study of botulinum toxin type A in the treatment of chronic pelvic pain associated with spasm of the levator ani muscles. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 44(1):46-50.
- Jeffery S, Fynes M, Lee F, Wang K, Williams L, Morley R. 2007. Efficacy and complications of intradetrusor injection with botulinum toxin A in patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. *BJU Int* 100(6):1302-1306.
- Jost W. 2003. Pelvic floor and gastrointestinal uses. Moore P, Naumann M, editors. Oxford: Blackwell Science. 360-367 p.
- Jost WH. 2006. Botulinum toxin in multiple sclerosis. *J Neurol* 253 (Suppl 1):16-20.
- Jost WH, Blumel J, Grafe S. 2007. Botulinum neurotoxin type A free of complexing proteins (XEOMIN) in focal dystonia. *Drugs* 67(5):669-683.

- Kajbafzadeh AM, Moosavi S, Tajik P, Arshadi H, Payabvash S, Salmasi AH, Akbari HR, Nejat F. 2006. Intravesical injection of botulinum toxin type A: management of neuropathic bladder and bowel dysfunction in children with myelomeningocele. *Urology* 68(5):1091-1096; discussion 1096-1097.
- Kalsi V, Apostolidis A, Gonzales G, Elneil S, Dasgupta P, Fowler CJ. 2008. Early effect on the overactive bladder symptoms following botulinum neurotoxin type A injections for detrusor overactivity. *Eur Urol* 54(1):181-187.
- Kalsi V, Apostolidis A, Popat R, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta P. 2006a. Quality of life changes in patients with neurogenic versus idiopathic detrusor overactivity after intradetrusor injections of botulinum neurotoxin type A and correlations with lower urinary tract symptoms and urodynamic changes. *Eur Urol* 49(3):528-535.
- Kalsi V, Gonzales G, Popat R, Apostolidis A, Elneil S, Dasgupta P, Fowler CJ. 2007. Botulinum injections for the treatment of bladder symptoms of multiple sclerosis. *Ann Neurol*.
- Kalsi V, Popat RB, Apostolidis A, Kavia R, Odeyemi IA, Dakin HA, Warner J, Elneil S, Fowler CJ, Dasgupta P. 2006b. Cost-consequence analysis evaluating the use of botulinum neurotoxin-A in patients with detrusor overactivity based on clinical outcomes observed at a single UK centre. *Eur Urol* 49(3):519-527.
- Kang HS, Wang KC, Kim KM, Kim SK, Cho BK. 2006. Prognostic factors affecting urologic outcome after untethering surgery for lumbosacral lipoma. *Childs Nerv Syst* 22(9):1111-1121.
- Kaplan WE, Richards I. 1986. Intravesical transurethral electrotherapy for the neurogenic bladder. *J Urol* 136(1 Pt 2):243-246.
- Kaplan WE, Richards I. 1988. Intravesical bladder stimulation in myelodysplasia. *J Urol* 140(5 Pt 2):1282-1284.
- Kaplan WE, Richards TW, Richards I. 1989. Intravesical transurethral bladder stimulation to increase bladder capacity. *J Urol* 142(2 Pt 2):600-602; discussion 603-605.
- Karsenty G, Baazeem A, Elzayat E, Corcos J. 2006a. Injection of botulinum toxin type A in the urethral sphincter to treat lower urinary tract dysfunction: a review of indications, techniques and results. *Can J Urol* 13(2):3027-3033.
- Karsenty G, Elzayat E, Delapparent T, St-Denis B, Lemieux MC, Corcos J. 2007. Botulinum toxin type a injections into the trigone to treat idiopathic overactive bladder do not induce vesicoureteral reflux. *J Urol* 177(3):1011-1014.
- Karsenty G, Reitz A, Lindemann G, Boy S, Schurch B. 2006b. Persistence of therapeutic effect after repeated injections of botulinum toxin type A to treat incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Urology* 68(6):1193-1197.
- Kasabian NG, Bauer SB, Dyro FM, Colodny AH, Mandell J, Retik AB. 1992. 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* 146(7):840-843.

- Kelleher CJ, Kreder KJ, Pleil AM, Burgess SM, Reese PR. 2002. Long-term health-related quality of life of patients receiving extended-release tolterodine for overactive bladder. *Am J Manag Care* 8(19 Suppl):S616-630.
- Kennelly MJ, Kang J. 2003. Botulinum-A toxin injections as a treatment for refractory detrusor hyperreflexia. *Top Spinal Cond Inj Rehabil* 8:46-53.
- Kerner J. 1822. *Das Fettgift oder die Fettsäure und ihre Wirkungen auf den thierischen Organismus, ein Beytrag zur Untersuchung des in verdorbenen Würsten giftig wirkenden Stoffes*. Stuttgart: Cotta- Verlag.
- Kessler TM, Danuser H, Schumacher M, Studer UE, Burkhard FC. 2005a. Botulinum A toxin injections into the detrusor: an effective treatment in idiopathic and neurogenic detrusor overactivity? *Neurourol Urodyn* 24(3):231-236.
- Kessler TM, Danuser H, Schumacher M, Studer UE, Burkhard FC. 2005b. Botulinum A toxin injections into the detrusor: an effective treatment in idiopathic and neurogenic detrusor overactivity? *Neurourol Urodyn* 24:231-236.
- Khera M, Boone TB, Smith CP. 2004a. Botulinum toxin type A: a novel approach to the treatment of recurrent urethral strictures. *J Urol* 172(2):574-575.
- Khera M, Somogyi GT, Kiss S, Boone TB, Smith CP. 2004b. Botulinum toxin A inhibits ATP release from bladder urothelium after chronic spinal cord injury. *Neurochem Int* 45(7):987-993.
- Kidd D, Thorpe JW, Thompson AJ, Kendall BE, Moseley IF, MacManus DG, McDonald WI, Miller DH. 1993. Spinal cord MRI using multi-array coils and fast spin echo. II. Findings in multiple sclerosis. *Neurology* 43(12):2632-2637.
- Kinder RB, Mundy AR. 1985. Atropine blockade of nerve-mediated stimulation of the human detrusor. *Br J Urol* 57(4):418-421.
- Klaphajone J, Kitisomprayoonkul W, Sriplakit S. 2005. Botulinum toxin type A injections for treating neurogenic detrusor overactivity combined with low-compliance bladder in patients with spinal cord lesions. *Arch Phys Med Rehabil* 86(11):2114-2118.
- Knoll M, Madersbacher H. 1993. The chances of a spina bifida patient becoming continent/socially dry by conservative therapy. *Paraplegia* 31(1):22-27.
- Koldewijn EL, Hommes OR, Lemmens WA, Debruyne FM, van Kerrebroeck PE. 1995. Relationship between lower urinary tract abnormalities and disease-related parameters in multiple sclerosis. *J Urol* 154(1):169-173.
- Kornhuber HH, Schutz A. 1990. Efficient treatment of neurogenic bladder disorders in multiple sclerosis with initial intermittent catheterization and ultrasound-controlled training. *Eur Neurol* 30(5):260-267.
- Kruse MN, Belton AL, de Groat WC. 1993. Changes in bladder and external urethral sphincter function after spinal cord injury in the rat. *Am J Physiol* 264(6 Pt 2):1157-1163.

- Kumar SP, Abrams PH. 2005. Detrusor myectomy: long-term results with a minimum follow-up of 2 years. *BJU Int* 96(3):341-344.
- Kumar V, Chapple CC, Chess-Williams R. 2004. Characteristics of adenosine triphosphate release from porcine and human normal bladder. *J Urol* 172(2):744-747.
- Kuo HC. 2003a. Botulinum A toxin urethral injection for the treatment of lower urinary tract dysfunction. *J Urol* 170(5):1908-1912.
- Kuo HC. 2003b. Effectiveness of intravesical resiniferatoxin for anticholinergic treatment refractory detrusor overactivity due to nonspinal cord lesions. *J Urol* 170(3):835-839.
- Kuo HC. 2004. Urodynamic evidence of effectiveness of botulinum A toxin injection in treatment of detrusor overactivity refractory to anticholinergic agents. *Urology* 63(5):868-872.
- Kuo HC. 2005a. Clinical effects of suburothelial injection of botulinum A toxin on patients with nonneurogenic detrusor overactivity refractory to anticholinergics. *Urology* 66(1):94-98.
- Kuo HC. 2005b. Preliminary results of suburothelial injection of botulinum a toxin in the treatment of chronic interstitial cystitis. *Urol Int* 75(2):170-174.
- Kuo HC. 2005c. Prostate botulinum A toxin injection--an alternative treatment for benign prostatic obstruction in poor surgical candidates. *Urology* 65(4):670-674.
- Kuo HC. 2006a. Therapeutic effects of suburothelial injection of botulinum a toxin for neurogenic detrusor overactivity due to chronic cerebrovascular accident and spinal cord lesions. *Urology* 67(2):232-236.
- Kuo HC. 2006b. Will suburothelial injection of small dose of botulinum A toxin have similar therapeutic effects and less adverse events for refractory detrusor overactivity? *Urology* 68(5):993-997; discussion 997-998.
- Kuo HC. 2007a. Comparison of effectiveness of detrusor, suburothelial and bladder base injections of botulinum toxin a for idiopathic detrusor overactivity. *J Urol* 178(4 Pt 1):1359-1363.
- Kuo HC. 2007b. Recovery of detrusor function after urethral botulinum A toxin injection in patients with idiopathic low detrusor contractility and voiding dysfunction. *Urology* 69(1):57-61; discussion 61-52.
- Lai HH, Smith CP. 2007. Hitting below the belt (bladder): botulinum treatment of urethral and prostate disorders. *Curr Urol Rep* 8(5):351-358.
- Lange DJ, Brin MF, Warner CL, Fahn S, Lovelace RE. 1987. Distant effects of local injection of botulinum toxin. *Muscle Nerve* 10(6):552-555.
- Lange DJ, Rubin M, Greene PE, Kang UJ, Moskowitz CB, Brin MF, Lovelace RE, Fahn S. 1991. Distant effects of locally injected botulinum toxin: a double-blind study of single fiber EMG changes. *Muscle Nerve* 14(7):672-675.

- Langer JC, Birnbaum E. 1997. Preliminary experience with intrasphincteric botulinum toxin for persistent constipation after pull-through for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 32(7):1059-1061; discussion 1061-1052.
- Langford CF, Udvari Nagy S, Ghoniem GM. 2007. Levator ani trigger point injections: An underutilized treatment for chronic pelvic pain. *Neurourol Urodyn* 26(1):59-62.
- Lapides J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS. 1972. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. *J Urol* 107(3):458-461.
- Latini JM, Alipour M, Kreder KJ, Jr. 2006. Efficacy of sacral neuromodulation for symptomatic treatment of refractory urinary urge incontinence. *Urology* 67(3):550-553; discussion 553-554.
- Lavin ST, Southwell BR, Murphy R, Jenkinson KM, Furness JB. 1998. Activation of neurokinin 1 receptors on interstitial cells of Cajal of the guinea-pig small intestine by substance P. *Histochem Cell Biol* 110(3):263-271.
- Lazzeri M. 2006. The physiological function of the urothelium-more than a simple barrier. *Urol Int* 76(4):289-295.
- Lazzeri M, Vannucchi MG, Zardo C, Spinelli M, Beneforti P, Turini D, Faussonne-Pellegrini MS. 2004. Immunohistochemical evidence of vanilloid receptor 1 in normal human urinary bladder. *Eur Urol* 46(6):792-798.
- Lecci A, Maggi CA. 2001. Tachykinins as modulators of the micturition reflex in the central and peripheral nervous system. *Regul Pept* 101(1-3):1-18.
- Lee JC, Yokoyama T, Hwang HJ, Arimitsu H, Yamamoto Y, Kawasaki M, Takigawa T, Takeshi K, Nishikawa A, Kumon H, Oguma K. 2007. Clinical application of Clostridium botulinum type A neurotoxin purified by a simple procedure for patients with urinary incontinence caused by refractory detrusor overactivity. *FEMS Immunol Med Microbiol* 51(1):201-211.
- Lendvay TS, Cowan CA, Mitchell MM, Joyner BD, Grady RW. 2006. Augmentation cystoplasty rates at children's hospitals in the United States: a pediatric health information system database study. *J Urol* 176(4 Pt 2):1716-1720.
- Levin RM, Haugaard N, Hypolite JA, Wein AJ, Buttyan R. 1999. Metabolic factors influencing lower urinary tract function. *Exp Physiol* 84(1):171-194.
- Liao YM, Kuo HC. 2007. Causes of Failed Urethral Botulinum Toxin A Treatment for Emptying Failure. *Urology* (epub).
- Liberman JN, Hunt TL, Stewart WF, Wein A, Zhou Z, Herzog AR, Lipton RB, Diokno AC. 2001. Health-related quality of life among adults with symptoms of overactive bladder: results from a U.S. community-based survey. *Urology* 57(6):1044-1050.
- Lindehall B, Claesson I, Hjalmas K, Jodal U. 1991. Effect of clean intermittent catheterisation on radiological appearance of the upper urinary tract in children with myelomeningocele. *Br J Urol* 67(4):415-419.

- Litwiller SE, Frohman EM, Zimmern PE. 1999. Multiple sclerosis and the urologist. *J Urol* 161(3):743-757.
- Liu HT, Kuo HC. 2007. Intravesical botulinum toxin A injections plus hydrodistension can reduce nerve growth factor production and control bladder pain in interstitial cystitis. *Urology* 70(3):463-468.
- Lopez Pereira P, Miguelez C, Caffarati J, Estornell F, Anguera A. 2003. Trospium chloride for the treatment of detrusor instability in children. *J Urol* 170(5):1978-1981.
- Lucioni A, Rapp DE, Gong EM, Fedunok P, Bales GT. 2006. Intravesical botulinum type A toxin injection in patients with overactive bladder: Trigone versus trigone-sparing injection. *Can J Urol* 13(5):3291-3295.
- MacNeily AE, Afshar K, Coleman GU, Johnson HW. 2003. Autoaugmentation by detrusor myotomy: its lack of effectiveness in the management of congenital neuropathic bladder. *J Urol* 170(4 Pt 2):1643-1646; discussion 1646.
- Madersbacher H, Murtz G. 2001. Efficacy, tolerability and safety profile of propiverine in the treatment of the overactive bladder (non-neurogenic and neurogenic). *World J Urol* 19(5):324-335.
- Madersbacher H, Mürtz G, Alloussi S, Beute M, Buerst M, Domurath B, Henne T, al. e. 2006. Are efficacy and tolerability of propiverine and oxybutynin comparable in children with neurogenic detrusor overactivity (NDO)? A multicentre observational study. *Eur Urol* 5 (2):298 (poster 1104).
- Mahrhold S, Rummel A, Bigalke H, Davletov B, Binz T. 2006. The synaptic vesicle protein 2C mediates the uptake of botulinum neurotoxin A into phrenic nerves. *FEBS Lett* 580(8):2011-2014.
- Mangels KJ, Tulipan N, Tsao LY, Alarcon J, Bruner JP. 2000. Fetal MRI in the evaluation of intrauterine myelomeningocele. *Pediatr Neurosurg* 32(3):124-131.
- Maria G, Brisinda G, Bentivoglio AR, Cassetta E, Albanese A. 2000. Botulinum toxin in the treatment of outlet obstruction constipation caused by puborectalis syndrome. *Dis Colon Rectum* 43(3):376-380.
- Maria G, Brisinda G, Civello IM, Bentivoglio AR, Sganga G, Albanese A. 2003. Relief by botulinumtoxin of voiding dysfunction due to benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled study. *Urology* 62:259-264.
- Marte A, Di Meglio D, Cotrufo AM, Di Iorio G, De Pasquale M, Vessella A. 2002. A long-term follow-up of autoaugmentation in myelodysplastic children. *BJU Int* 89(9):928-931.
- Massad CA, Kogan BA, Trigo-Rocha FE. 1992. The pharmacokinetics of intravesical and oral oxybutynin chloride. *J Urol* 148(2 Pt 2):595-597.
- McGuire EJ, Cespedes RD, O'Connell HE. 1996. Leak-point pressures. *Urol Clin North Am* 23(2):253-262.

- McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA, Weiss RM. 1981. Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J Urol* 126(2):205-209.
- Meunier FA, Lisk G, Sesardic D, Dolly JO. 2003. Dynamics of motor nerve terminal remodeling unveiled using SNARE-cleaving botulinum toxins: the extent and duration are dictated by the sites of SNAP-25 truncation. *Mol Cell Neurosci* 22(4):454-466.
- Meunier FA, Schiavo G, Molgo J. 2002. Botulinum neurotoxins: from paralysis to recovery of functional neuromuscular transmission. *J Physiol Paris* 96(1-2):105-113.
- Millard RJ, Halaska M. 2006. Efficacy of solifenacin in patients with severe symptoms of overactive bladder: a pooled analysis. *Curr Med Res Opin* 22(1):41-48.
- Miller H, Simpson CA, Yeates WK. 1965. Bladder Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Br Med J* 1(5445):1265-1269.
- Mills I, Greenland J, McCoy R. 1999. Spontaneous myogenic contractile activity of isolated human detrusor smooth muscle in idiopathic instability. *J Urol* 161((Suppl 4)):253.
- Mills IW, Greenland JE, McMurray G, McCoy R, Ho KM, Noble JG, Brading AF. 2000. Studies of the pathophysiology of idiopathic detrusor instability: the physiological properties of the detrusor smooth muscle and its pattern of innervation. *J Urol* 163(2):646-651.
- Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thuroff J, Wein AJ. 2001. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 87(9):760-766.
- Milsom I, Stewart W, Thuroff J. 2000. The prevalence of overactive bladder. *Am J Manag Care* 6(11 Suppl):565-573.
- Mingin GC, Baskin LS. 2003. Surgical management of the neurogenic bladder and bowel. *Int Braz J Urol* 29(1):53-61.
- Molenaers G, Desloovere K, De Cat J, Jonkers I, De Borre L, Pauwels P, Nijs J, Fabry G, De Cock P. 2001. Single event multilevel botulinum toxin type A treatment and surgery: similarities and differences. *Eur J Neurol* 8 (Suppl 5):88-97.
- Moon A. 2002. Influence of nitric oxide signalling pathways on pre-contracted human detrusor smooth muscle in vitro. *BJU Int* 89(9):942-949.
- Morenilla-Palao C, Planells-Cases R, Garcia-Sanz N, Ferrer-Montiel A. 2004. Regulated exocytosis contributes to protein kinase C potentiation of vanilloid receptor activity. *J Biol Chem* 279(24):25665-25672.
- Mulcahy JJ, James HE, McRoberts JW. 1977. Oxybutynin chloride combined with intermittent clean catheterization in the treatment of myelomeningocele patients. *J Urol* 118(1 Pt 1):95-96.
- Naumann M. 2003. Botulinumtoxin - Grundlagen. Naumann M, editor. Bremen: UNI-MED Verlag. 10-17 p.

- Naumann M, Toyka K, Moore P. 2003. History and current applications of botulinum toxin - from poison to remedy. Moore P, Naumann M, editors. Oxford: Blackwell Science. 3-8 p.
- Neel KF, Soliman S, Salem M, Seida M, Al-Hazmi H, Khatab A. 2007. Botulinum-A toxin: solo treatment for neuropathic noncompliant bladder. *J Urol* 178(6):2593-2597; discussion 2597-2598.
- Nelson R. 2003. Nonsurgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD003431.
- Neuhaus J, Heinrich M, Schlichting N, Oberbach A, Fitzl G, Schwalenberg T, Horn LC, Stolzenburg JU. 2007. Structure and function of suburothelial myofibroblasts in the human urinary bladder under normal and pathological conditions. *Urologe A* 46(9):1197-1202.
- Neuhaus J, Schwalenberg T, Horn LC, Fitzl G, Wolburg H, Schulte -Baukloh H, Stolzenburg JU. 2007. Feinstruktur und Rezeptorprofil in der humanen Harnblase. [Poster auf der Jahrestagung der Südostdeutschen Ges für Urologie, 21 bis 23 Juni 2007, Altötting].
- Nilvebrant L, Andersson KE, Gillberg PG, Stahl M, Sparf B. 1997. Tolterodine - a new bladder-selective antimuscarinic agent. *Eur J Pharmacol* 327(2-3):195-207.
- Nitti VW, Dmochowski R, Sand PK, Forst HT, Haag-Molkenteller C, Massow U, Wang J, Brodsky M, Bavendam T. 2007. Efficacy, safety and tolerability of fesoterodine for overactive bladder syndrome. *J Urol* 178(6):2488-2494.
- Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Landt blom AM, Bakke A, Nyland HI. 2001. Reduced quality of life among multiple sclerosis patients with sexual disturbance and bladder dysfunction. *Mult Scler* 7(4):231-235.
- O'Riordan JI, Doherty C, Javed M, Brophy D, Hutchinson M, Quinlan D. 1995. Do alpha-blockers have a role in lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis? *J Urol* 153(4):1114-1116.
- O'Sullivan GA, Mohammed N, Foran PG, Lawrence GW, Oliver Dolly J. 1999. Rescue of exocytosis in botulinum toxin A-poisoned chromaffin cells by expression of cleavage-resistant SNAP-25. Identification of the minimal essential C-terminal residues. *J Biol Chem* 274(52):36897-36904.
- Oka T, Nakano K, Kirimoto T, Matsuura N. 2001. Effects of antimuscarinic drugs on both urinary frequency and cognitive impairment in conscious, unrestrained rats. *Jpn J Pharmacol* 87(1):27-33.
- Palmer LS, Zebold K, Firlit CF, Kaplan WE. 1997. Complications of intravesical oxybutynin chloride therapy in the pediatric myelomeningocele population. *J Urol* 157(2):638-640.
- Pannek J, Grigoleit U, Wormland R, Goepel M. 2006. Intravesical therapy for overactive bladder. *Urologe A* 45(2):167-168, 170-163.

- Pascual M, Courtier R, Gil MJ, Puig S, Serrano A, Andreu M, Pera M, Grande L. 2005. [Endosonographic and manometric assessment of the internal anal sphincter in patients with chronic anal fissure]. *Cir Esp* 77(1):27-30.
- Paukert M, Osteroth R, Geisler HS, Brandle U, Glowatzki E, Ruppertsberg JP, Grunder S. 2001. Inflammatory mediators potentiate ATP-gated channels through the P2X(3) subunit. *J Biol Chem* 276(24):21077-21082.
- Petit H, Wiart L, Gaujard E, Le Breton F, Ferriere JM, Lagueny A, Joseph PA, Barat M. 1998. Botulinum A toxin treatment for detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord disease. *Spinal Cord* 36(2):91-94.
- Phelan MW, Franks M, Somogyi GT, Yokoyama T, Fraser MO, Lavelle JP, Yoshimura N, Chancellor MB. 2001. Botulinum toxin urethral sphincter injection to restore bladder emptying in men and women with voiding dysfunction. *J Urol* 165(4):1107-1110.
- Pistolesi D, Selli C, Rossi B, Stampacchia G. 2004. Botulinum toxin type B for type A resistant bladder spasticity. *J Urol* 171(2 Pt 1):802-803.
- Pollak A GW, Birnbacher R, Zwiauer K. 1999. Perikonzeptionelle Folsäuresubstitution. Richtlinien zur Prävention von Neuralrohrdefekten. *Monatsschr Kinderheilkunde* 7:699-700.
- Popat R, Apostolidis A, Kalsi V, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta P. 2005. A comparison between the response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intradetrusor injection of botulinum-A toxin. *J Urol* 174(3):984-989.
- Rajkumar GN, Small DR, Mustafa AW, Conn G. 2005. A prospective study to evaluate the safety, tolerability, efficacy and durability of response of intravesical injection of botulinum toxin type A into detrusor muscle in patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. *BJU Int* 96(6):848-852.
- Rapp DE, Lucioni A, Katz EE, O'Connor RC, Gerber GS, Bales GT. 2004. Use of botulinum-A toxin for the treatment of refractory overactive bladder symptoms: an initial experience. *Urology* 63(6):1071-1075.
- Rapp DE, Turk KW, Bales GT, Cook SP. 2006. Botulinum toxin type a inhibits calcitonin gene-related peptide release from isolated rat bladder. *J Urol* 175(3 Pt 1):1138-1142.
- Rawashdeh YF, Jorgensen TM, Olsen LH, Djurhuus JC. 2004. The outcome of detrusor myotomy in children with neurogenic bladder dysfunction. *J Urol* 171(6 Pt 2):2654-2656.
- Reeves P, Irwin D, Kelleher C, Milsom I, Kopp Z, Calvert N, Lloyd A. 2006. The current and future burden and cost of overactive bladder in five European countries. *Eur Urol* 50(5):1050-1057.
- Reitz A, Denys P, Fermanian C, Schurch B, Comperat E, Chartier-Kastler E. 2007. Do Repeat Intradetrusor Botulinum Toxin Type A Injections Yield Valuable Results? Clinical and Urodynamic Results after Five Injections in Patients with Neurogenic Detrusor Overactivity. *Eur Urol* 52:1729-1735.

- Reitz A, Schurch B. 2004. Botulinum toxin type B injection for management of type A resistant neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 171(2 Pt 1):804; discussion 804-805.
- Reitz A, Stohrer M, Kramer G, Del Popolo G, Chartier-Kastler E, Pannek J, Burgdorfer H, Gocking K, Madersbacher H, Schumacher S, Richter R, von Tobel J, Schurch B. 2004. 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* 45(4):510-515.
- Riccabona M, Koen M, Schindler M, Goedele B, Pycha A, Lusuardi L, Bauer SB. 2004. Botulinum-A toxin injection into the detrusor: a safe alternative in the treatment of children with myelomeningocele with detrusor hyperreflexia. *J Urol* 171(2 Pt 1):845-848; discussion 848.
- Roggenkamper P, Jost WH, Bihari K, Comes G, Grafe S. 2006. Efficacy and safety of a new Botulinum Toxin Type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm* 113(3):303-312.
- Rovner ES, Wein AJ. 2003. Update on overactive bladder: pharmacologic approaches on the horizon. *Curr Urol Rep* 4(5):385-390.
- Ruffion A, Capelle O, Paparel P, Leriche B, Leriche A, Grise P. 2006. What is the optimum dose of type A botulinum toxin for treating neurogenic bladder overactivity? *BJU Int* 97(5):1030-1034.
- Sahai A, Khan MS, Dasgupta P. 2007. Efficacy of botulinum toxin-A for treating idiopathic detrusor overactivity: results from a single center, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 177(6):2231-2236.
- Saint-Amant L, Drapeau P. 2001. Synchronization of an embryonic network of identified spinal interneurons solely by electrical coupling. *Neuron* 31(6):1035-1046.
- Saito M, Hayaashi A, Okada S, Hanada T, Satoh K, Kanzaki S. 2007. Treatment with Modified Intravesical Oxybutynin Chloride for Neurogenic Bladder in Children. [37th Annual Meeting of the ICS, 20th - 24th Aug 2007, Abstract 433].
- Schantz EJ, Johnson EA. 1997. Botulinum toxin: the story of its development for the treatment of human disease. *Perspect Biol Med* 40(3):317-327.
- Schmid DM, Sauermann P, Werner M, Schuessler B, Blick N, Muentener M, Strebel RT, Perucchini D, Scheiner D, Schaer G, John H, Reitz A, Hauri D, Schurch B. 2006. Experience with 100 cases treated with botulinum-A toxin injections in the detrusor muscle for idiopathic overactive bladder syndrome refractory to anticholinergics. *J Urol* 176(1):177-185.
- Schmid DM, Schurch B, John H, Hauri D. 2004. Botulinum toxin injections to treat overactive bladder. *Eur Urol* 2(Suppl. 3):131.
- Schulte-Baukloh H, Bigalke H, Heine G, Pape D, Stuerzebecher B, Miller K, Knispel HH. 2007. Antibodies against botulinum neurotoxin type A as a cause of treatment failure after the first detrusor injection. *Urology* 69(3):575.e513-575.
- Schulte-Baukloh H, Knispel HH. 2007. *Urologe A* 46(9):1210-1211.

- Schulte-Baukloh H, Knispel HH, Michael T. 2002a. Botulinum-A toxin in the treatment of neurogenic bladder in children. *Pediatrics* 110(2 Pt 1):420-421.
- Schulte-Baukloh H, Knispel HH, Stolze T, Weiss C, Michael T, Miller K. 2005a. Repeated botulinum-A toxin injections in treatment of children with neurogenic detrusor overactivity. *Urology* 66(4):865-870; discussion 870.
- Schulte-Baukloh H, Michael T, Miller K, Knispel HH. 2002b. Alfuzosin in the treatment of high leak-point pressure in children with neurogenic bladder. *BJU Int* 90(7):716-720.
- Schulte-Baukloh H, Michael T, Schobert J, Knispel HH. 2001. 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].
- Schulte-Baukloh H, Michael T, Schobert J, Stolze T, Knispel HH. 2002c. Efficacy of botulinum-a toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: preliminary results. *Urology* 59(3):325-327; discussion 327-328.
- Schulte-Baukloh H, Michael T, Sturzebecher B, Knispel HH. 2003a. Botulinum-a toxin detrusor injection as a novel approach in the treatment of bladder spasticity in children with neurogenic bladder. *Eur Urol* 44(1):139-143.
- Schulte-Baukloh H, Murtz G, Henne T, Michael T, Miller K, Knispel HH. 2006a. Urodynamic effects of propiverine hydrochloride in children with neurogenic detrusor overactivity: a prospective analysis. *BJU Int* 97(2):355-358.
- Schulte-Baukloh H, Schobert J, Stolze T, Sturzebecher B, Weiss C, Knispel HH. 2006b. Efficacy of botulinum-A toxin bladder injections for the treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients: an objective and subjective analysis. *Neurol Urodyn* 25(2):110-115.
- Schulte-Baukloh H, Schobert J, Stürzebecher B, Knispel HH. 2002d. Botulinum-A: Eine wirksame Alternative in der Behandlung von hyperaktiven Blasenfunktionsstörungen. [Vortrag auf der 8 Tagung der Berliner Urologischen Gesellschaft zusammen mit der 44 Tagung der Vereinigung Norddeutscher Urologen, 20 bis 22 Juni 2002, Berlin].
- Schulte-Baukloh H, Schobert J, Weiss C, Stürzebecher B, Knispel HH. 2003b. Botulinumtoxin-A als Alternative in der Behandlung hyperaktiver Blasenfunktionsstörungen: Wie denken eigentlich die Patienten über diese Therapie? *Urologe A* 42(Suppl 1):Poster 4.8.
- Schulte-Baukloh H, Weiß C, Schobert J, Stolze T, Knispel H. 2004a. Neurogenic bladder dysfunction in multiple sclerosis patients: new therapeutic aspects with the use of botulinum-A toxin. *Neurol Rehabil* 10(1):9-12.
- Schulte-Baukloh H, Weiss C, Schobert J, Stolze T, Michael T, Knispel HH. 2004b. Botulinumtoxin-A in der Behandlung neurogener Blasenfunktionsstörungen bei Kindern: Funktionelle und histomorphologische Langzeitergebnisse. *J Urol Urogynaekol* 11 (4):17-20.
- Schulte-Baukloh H, Weiss C, Schobert J, Stolze T, Sturzebecher B, Knispel HH. 2005b. Subjective patient satisfaction after injection of botulinum-a toxin in detrusor overactivity. *Aktuelle Urol* 36(3):230-233.

- Schulte-Baukloh H, Weiss C, Stolze T, Herholz J, Sturzebecher B, Miller K, Knispel HH. 2005c. Botulinum-A toxin detrusor and sphincter injection in treatment of overactive bladder syndrome: objective outcome and patient satisfaction. *Eur Urol* 48(6):984-990; discussion 990.
- Schulte-Baukloh H, Weiss C, Stolze T, Sturzebecher B, Knispel HH. 2005d. Botulinum-A toxin for treatment of overactive bladder without detrusor overactivity: urodynamic outcome and patient satisfaction. *Urology* 66(1):82-87.
- Schulte-Baukloh H, Zurawski T, Bigalke H, Miller K, Knispel HH. 2006c. Therapie von Blasenfunktionsstörungen mit Botulinumneurotoxin - Nachweis von anti-Botulinumneurotoxin-A Antikörpern in Seren von Therapieversagern. *Urologe A* 45(Suppl 1):45 (Vortrag 44.10).
- Schurch B. 2004. The role of botulinum toxin in neurourology. *Drugs Today (Barc)* 40(3):205-212.
- Schurch B, de Seze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, Plante P, Perrouin-Verbe B, Kumar C, Fraczek S, Brin MF. 2005. 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* 174(1):196-200.
- Schurch B, Hauri D, Rodic B, Curt A, Meyer M, Rossier AB. 1996. Botulinum-A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: a prospective study in 24 spinal cord injury patients. *J Urol* 155(3):1023-1029.
- Schurch B, Hodler J, Rodic B. 1997. Botulinum A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia in patients with spinal cord injury: MRI controlled transperineal injections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63(4):474-476.
- Schurch B, Stohrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D. 2000. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 164(3 Pt 1):692-697.
- Scott AB. 1981. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc* 79:734-770.
- Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC. 1973. Pharmacologic weakening of extraocular muscles. *Invest Ophthalmol* 12(12):924-927.
- Seiferth J. 1976. Types of neurogenic bladder in children with spina bifida, and response to treatment with phenoxybenzamine. *Dev Med Child Neurol Suppl*(37):94-96.
- Shaari CM, George E, Wu BL, Biller HF, Sanders I. 1991. Quantifying the spread of botulinum toxin through muscle fascia. *Laryngoscope* 101(9):960-964.
- Shapiro E, Seller MJ, Lepor H, Kalousek DK, Hutchins GM, Perlman EJ, Meuli M. 1998. Altered smooth muscle development and innervation in the lower genitourinary and gastrointestinal tract of the male human fetus with myelomeningocele. *J Urol* 160(3 Pt 2):1047-1053; discussion 1079.

- Siatkowski RM, Tyutyunikov A, Biglan AW, Scalise D, Genovese C, Raikow RB, Kennerdell JS, Feuer WJ. 1993. Serum antibody production to botulinum A toxin. *Ophthalmology* 100(12):1861-1866.
- Silva C, Ribeiro MJ, Cruz F. 2002. The effect of intravesical resiniferatoxin in patients with idiopathic detrusor instability suggests that involuntary detrusor contractions are triggered by C-fiber input. *J Urol* 168(2):575-579.
- Silva J, Silva C, Saraiva L, Silva A, Pinto R, Dinis P, Cruz F. 2008. Intraprostatic botulinum toxin type a injection in patients unfit for surgery presenting with refractory urinary retention and benign prostatic enlargement. Effect on prostate volume and micturition resumption. *Eur Urol* 53(1):153-159.
- Sirls LT, Zimmern PE, Leach GE. 1994. Role of limited evaluation and aggressive medical management in multiple sclerosis: a review of 113 patients. *J Urol* 151(4):946-950.
- Skobejko-Wlodarska L, Strulak K, Nachulewicz P, Szymkiewicz C. 1998. Bladder autoaugmentation in myelodysplastic children. *Br J Urol* 81 (Suppl 3):114-116.
- Sloop RR, Cole BA, Escutin RO. 1997. Human response to botulinum toxin injection: type B compared with type A. *Neurology* 49(1):189-194.
- Smet PJ, Moore KH, Jonavicius J. 1997. Distribution and colocalization of calcitonin gene-related peptide, tachykinins, and vasoactive intestinal peptide in normal and idiopathic unstable human urinary bladder. *Lab Invest* 77(1):37-49.
- Smith CP, Boone TB, de Groat WC, Chancellor MB, Somogyi GT. 2003a. Effect of stimulation intensity and botulinum toxin isoform on rat bladder strip contractions. *Brain Res Bull* 61(2):165-171.
- Smith CP, Chancellor MB. 2005. Simplified bladder botulinum-toxin delivery technique using flexible cystoscope and 10 sites of injection. *J Endourol* 19(7):880-882.
- Smith CP, Chancellor MB, Degroat WC, Boone TB, Somogyi GT. 2003b. Botulinum toxin: a new twist on „A“ vs „D“. *J Urol* 169 (Suppl 4):38.
- Smith CP, Franks ME, McNeil BK, Ghosh R, de Groat WC, Chancellor MB, Somogyi GT. 2003c. Effect of botulinum toxin A on the autonomic nervous system of the rat lower urinary tract. *J Urol* 169(5):1896-1900.
- Smith CP, Nishiguchi J, O'Leary M, Yoshimura N, Chancellor MB. 2005. Single-institution experience in 110 patients with botulinum toxin A injection into bladder or urethra. *Urology* 65(1):37-41.
- Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A, Somogyi GT, Boone TB, Chancellor MB. 2004. Botulinum toxin a has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. *Urology* 64(5):871-875; discussion 875.
- Steers WD, Ciambotti J, Erdman S, de Groat WC. 1990. Morphological plasticity in efferent pathways to the urinary bladder of the rat following urethral obstruction. *J Neurosci* 10(6):1943-1951.

- Steers WD, Ciambotti J, Etzel B, Erdman S, de Groat WC. 1991a. Alterations in afferent pathways from the urinary bladder of the rat in response to partial urethral obstruction. *J Comp Neurol* 310(3):401-410.
- Steers WD, Creedon DJ, Tuttle JB. 1996. Immunity to nerve growth factor prevents afferent plasticity following urinary bladder hypertrophy. *J Urol* 155(1):379-385.
- Steers WD, Kolbeck S, Creedon D, Tuttle JB. 1991b. Nerve growth factor in the urinary bladder of the adult regulates neuronal form and function. *J Clin Invest* 88(5):1709-1715.
- Stein R, Wiesner C, Beetz R, Pfitzenmeier J, Schwarz M, Thuroff JW. 2005a. Urinary diversion in children and adolescents with neurogenic bladder: the Mainz experience. Part II: Continent cutaneous diversion using the Mainz pouch I. *Pediatr Nephrol* 20(7):926-931.
- Stein R, Wiesner C, Beetz R, Schwarz M, Thuroff JW. 2005b. Urinary diversion in children and adolescents with neurogenic bladder: the Mainz experience. Part I: Bladder augmentation and bladder substitution - therapeutic algorithms. *Pediatr Nephrol* 20(7):920-925.
- Stein R, Wiesner C, Beetz R, Schwarz M, Thuroff JW. 2005c. Urinary diversion in children and adolescents with neurogenic bladder: the Mainz experience. Part III: Colonic conduit. *Pediatr Nephrol* 20(7):932-936.
- Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, Hunt TL, Wein AJ. 2003. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 20(6):327-336.
- Stockamp K, Schreiter F. 1975. Alpha-adrenolytic treatment of the congenital neuropathic bladder. *Urol Int* 30(1):33.
- Stöhrer M, Schurch B, Kramer G, Schmid D, Gaul G, Hauri D. 1999. Botulinum-A toxin in the treatment of detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: A new alternative to medical and surgical procedures? *Neurourol Urodyn* 18:401-402.
- Stoneking BJ, Brock JW, Pope JC, Adams MC. 2001. Early evolution of bladder emptying after myelomeningocele closure. *Urology* 58(5):767-771.
- Switnbank L, Hashim H, Abrams P. 2005. The effect of fluid intake on urinary symptoms in women. *J Urol* 174(1):187-189.
- Szallasi A, Fowler CJ. 2002. After a decade of intravesical vanilloid therapy: still more questions than answers. *Lancet Neurol* 1(3):167-172.
- Tadic SD, Zdaniuk B, Griffiths D, Rosenberg L, Schafer W, Resnick NM. 2007. Effect of biofeedback on psychological burden and symptoms in older women with urge urinary incontinence. *J Am Geriatr Soc* 55(12):2010-2015.
- Tanagho EA, Smith DR. 1966. The anatomy and function of the bladder neck. *Br J Urol* 38(1):54-71.

- Tanaka H, Kakizaki H, Kobayashi S, Shibata T, Ameda K, Koyanagi T. 1999. The relevance of urethral resistance in children with myelodysplasia: its impact on upper urinary tract deterioration and the outcome of conservative management. *J Urol* 161(3):929-932.
- Tarcan T, Bauer S, Olmedo E, Khoshbin S, Kelly M, Darbey M. 2001. Long-term followup of newborns with myelodysplasia and normal urodynamic findings: Is followup necessary? *J Urol* 165(2):564-567.
- Tarcan T, Onol FF, Ilker Y, Simsek F, Ozek M. 2006. Does surgical release of secondary spinal cord tethering improve the prognosis of neurogenic bladder in children with myelomeningocele? *J Urol* 176(4 Pt 1):1601-1606; discussion 1606.
- Temeltas G, Tikiz C, Dagci T, Tuglu I, Yavasoglu A. 2005. The effects of botulinum-A toxin on bladder function and histology in spinal cord injured rats: is there any difference between early and late application? *J Urol* 174(6):2393-2396.
- Thuroff JW, Bazeed MA, Schmidt RA, Luu DH, Tanagho EA. 1982. 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* 37(2):110-120.
- Thuroff JW, Bunke B, Ebner A, Faber P, de Geeter P, Hannappel J, Heidler H, Madersbacher H, Melchior H, Schafer W. 1991. Randomized, double-blind, multicenter trial on treatment of frequency, urgency and incontinence related to detrusor hyperactivity: oxybutynin versus propantheline versus placebo. *J Urol* 145(4):813-816; discussion 816-817.
- Todorova A, Vonderheid-Guth B, Dimpfel W. 2001. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol* 41(6):636-644.
- Tomasek JJ, McRae J, Owens GK, Haaksma CJ. 2005. Regulation of alpha-smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts is dependent on the intronic CArG element and the transforming growth factor-beta1 control element. *Am J Pathol* 166(5):1343-1351.
- Tominaga M, Wada M, Masu M. 2001. Potentiation of capsaicin receptor activity by metabotropic ATP receptors as a possible mechanism for ATP-evoked pain and hyperalgesia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(12):6951-6956.
- Tranqui P, Trottier DC, Victor C, Freeman JB. 2006. Nonsurgical treatment of chronic anal fissure: nitroglycerin and dilatation versus nifedipine and botulinum toxin. *Can J Surg* 49(1):41-45.
- Turner WH, Brading AF. 1997. Smooth muscle of the bladder in the normal and the diseased state: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Pharmacol Ther* 75(2):77-110.
- Uebersax JS, Wyman JF, Shumaker SA, McClish DK, Fantl JA. 1995. Short forms to assess life quality and symptom distress for urinary incontinence in women: the Incontinence Impact Questionnaire and the Urogenital Distress Inventory. Continence Program for Women Research Group. *Neurourol Urodyn* 14(2):131-139.

- Ukkonen M, Elovaara I, Dastidar P, Tammela TL. 2004. Urodynamic findings in primary progressive multiple sclerosis are associated with increased volumes of plaques and atrophy in the central nervous system. *Acta Neurol Scand* 109(2):100-105.
- van Ermengem E. 1979. 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* 1(4):701-719.
- van Gool JD, Dik P, de Jong TP. 2001. Bladder-sphincter dysfunction in myelomeningocele. *Eur J Pediatr* 160(7):414-420.
- Vasavada SP, Goldman HB, Rackley RR. 2007. Neuromodulation techniques: a comparison of available and new therapies. *Curr Urol Rep* 8(6):455-460.
- Voss W. 1998. Epilepsie. Michael T, von Moers A, Strehl AE, editors. Berlin: de Gruyter. 46 f p.
- Wagg A, Wyndaele JJ, Sieber P. 2006. Efficacy and tolerability of solifenacin in elderly subjects with overactive bladder syndrome: a pooled analysis. *Am J Geriatr Pharmacother* 4(1):14-24.
- Wang AC, Wang YY, Chen MC. 2004. Single-blind, randomized trial of pelvic floor muscle training, biofeedback-assisted pelvic floor muscle training, and electrical stimulation in the management of overactive bladder. *Urology* 63(1):61-66.
- Wang SC, McGuire EJ, Bloom DA. 1988. A bladder pressure management system for myelodysplasia--clinical outcome. *J Urol* 140(6):1499-1502.
- Wang SC, McGuire EJ, Bloom DA. 1989. Urethral dilation in the management of urological complications of myelodysplasia. *J Urol* 142(4):1054-1055.
- Wein AJ. 1998. Neuromuscular Dysfunction of the lower urinary tract and its treatment. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. *Campbell's Urology*. 7 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. p 958.
- Welch MJ, Purkiss JR, Foster KA. 2000. Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to *Clostridium botulinum* neurotoxins. *Toxicon* 38(2):245-258.
- Werner M, Schmid DM, Schussler B. 2005. Efficacy of botulinum-A toxin in the treatment of detrusor overactivity incontinence: a prospective nonrandomized study. *Am J Obstet Gynecol* 192(5):1735-1740.
- Wessel D, Flugge UI. 1984. A method for the quantitative recovery of protein in dilute solution in the presence of detergents and lipids. *Anal Biochem* 138(1):141-143.
- Wieggers W, Just I, Muller H, Hellwig A, Traub P, Aktories K. 1991. Alteration of the cytoskeleton of mammalian cells cultured in vitro by *Clostridium botulinum* C2 toxin and C3 ADP-ribosyltransferase. *Eur J Cell Biol* 54(2):237-245.
- Williams RS, Tse CK, Dolly JO, Hambleton P, Melling J. 1983. Radioiodination of botulinum neurotoxin type A with retention of biological activity and its binding to brain synaptosomes. *Eur J Biochem* 131(2):437-445.

- Wiseman OJ, Brady CM, Hussain IF, Dasgupta P, Watt H, Fowler CJ, Landon DN. 2002. The ultrastructure of bladder lamina propria nerves in healthy subjects and patients with detrusor hyperreflexia. *J Urol* 168(5):2040-2045.
- Wu C, Sui GP, Fry CH. 2004. Purinergic regulation of guinea pig suburothelial myofibroblasts. *J Physiol* 559(Pt 1):231-243.
- Wu HY, Baskin LS, Kogan BA. 1997. Neurogenic bladder dysfunction due to myelomeningocele: neonatal versus childhood treatment. *J Urol* 157(6):2295-2297.
- Wyndaele JJ, Van Dromme SA. 2002. Muscular weakness as side effect of botulinum toxin injection for neurogenic detrusor overactivity. *Spinal Cord* 40(11):599-600.
- Yarker YE, Goa KL, Fitton A. 1995. Oxybutynin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in detrusor instability. *Drugs Aging* 6(3):243-262.
- Yiangou Y, Facer P, Baecker PA, Ford AP, Knowles CH, Chan CL, Williams NS, Anand P. 2001. ATP-gated ion channel P2X(3) is increased in human inflammatory bowel disease. *Neurogastroenterol Motil* 13(4):365-369.
- Yoshida M, Inadome A, Maeda Y, Satoji Y, Masunaga K, Sugiyama Y, Murakami S. 2006. Non-neuronal cholinergic system in human bladder urothelium. *Urology* 67(2):425-430.
- Yoshida M, Miyamae K, Iwashita H, Otani M, Inadome A. 2004. Management of detrusor dysfunction in the elderly: changes in acetylcholine and adenosine triphosphate release during aging. *Urology* 63(3 Suppl 1):17-23.
- Yoshimura N. 1999. Bladder afferent pathway and spinal cord injury: possible mechanisms inducing hyperreflexia of the urinary bladder. *Prog Neurobiol* 57(6):583-606.
- Youdim K, Kogan BA. 2002. Preliminary study of the safety and efficacy of extended-release oxybutynin in children. *Urology* 59(3):428-432.
- Zermann D, Ishigooka M, Schubert J, Schmidt RA. 2000. Perisphincteric injection of botulinum toxin type A. A treatment option for patients with chronic prostatic pain? *Eur Urol* 38(4):393-399.
- Zermann DH, Ishigooka M, Doggweiler-Wiygul R, Schubert J, Schmidt RA. 2001. The male chronic pelvic pain syndrome. *World J Urol* 19(3):173-179.
- Zhou S, Bonasera L, Carlton SM. 1996. Peripheral administration of NMDA, AMPA or KA results in pain behaviors in rats. *Neuroreport* 7(4):895-900.
- Zivadinov R, Iona L, Monti-Bragadin L, Bosco A, Jurjevic A, Taus C, Cazzato G, Zorzon M. 2003. The use of standardized incidence and prevalence rates in epidemiological studies on multiple sclerosis. A meta-analysis study. *Neuroepidemiology* 22(1):65-74.

Abkürzungen

5-HT	Serotonin
ACh	Acetylcholin
ATP	Adenosin- Triphosphat
BFS	Blasenfunktionsstörungen
BK	Bradykinin
BoNT	Botulinum- Neurotoxin
BoNT/A	Botulinum- Neurotoxin, Typ A
BoNT/A AK	Botulinum- Neurotoxin, Typ A Antikörper
BOO	Bladder Outlet Obstruction
CGRP	Calcitonin-gene-related Peptide
CIC	Clean intermittent catheterisation
CP	Compliance
dLPP	Detrusor Leakpoint Pressure
DO	Detrusor overactivity
DSD	Detrusor- Sphinkter- Dyssynergie
ER	Extended release (Tabletten)
Fu	Follow-up
HA	Histaminen
HWI	Harnwegsinfekte
IC	Interstitielle Cystitis
ICS	International Continence Society
IDO	Idiopathic Detrusoroveractivity
IIQ-7	Incontinence Impact Questionnaire
KG	Körpergewicht
KHQ	King`s Health Questionnaire
LoE	Level of Evidence
MCC	Maximal Cystometric Capacity
MF	Miktionsfrequenz
MMC	Meningomyelocele
MS	Multiple Sklerose
n.s.	nicht signifikant
n.v.	nicht verfügbar
NDO	Neurogenic Detrusoroveractivity

NO	Stickstoffmonoxid
NW	Nebenwirkungen
OAB	Overactive Bladder
P_{abd}	Abdominaler Druck
PBS	Painful Bladder Syndrome
P_{detmax}	Max. Detrusordruck
P_{detQmax}	Detrusordruck bei maximalem Uroflow
PGs	Prostaglandine
P_{ves}	Vesikaler Druck
QoL	Quality of Life
RCT	Randomised Controlled Study
RH	Restharn
RTX	Resiniferatoxin
RV	Reflexvolumen
SCI	Spinal Cord Injury
SEM	Standard error of the means
SII	Symptom Impact Index
SP	Substance P
SSI	Symptom Severity Index
UDI-6	Urogenital Distress Inventory-6
USS	Urgency Severity Score
UV	Urinverlust
V_{in}	Füllungsvolumen
VUR	Vesico Ureteral Reflux

Appendix I

Zusammenstellung der Studien über Botulinumtoxininjektionen in den M. detrusor und ihrer Ergebnisse

Autor	Patienten / Studientyp	Anzahl Patienten	Präparat/ Dosierung	Wirkung	Wirkungsdauer bzw. Follow-up	Nebenwirkungen
Akbar et al. BJU int 2007	NDO, Kinder Open label	19	Dysport 20 U/kg KG bis max. 400U, 3 wiederholte Injektionen	Gleich gute oder sogar bessere Ergebnisse nach wiederholten Injektionen: ↓ Pdet _{max} , ↓ MCC; ↑ Compliance	7,8-8 Mo	Keine
Altaweel et al. J Urol 2006	NDO, Kinder Open label	20	5 U/kg KG bis max. 300U (Präparat?), Re- Injektion nach 8 Mo	65% komplett kontinent; MCC 216 → 338mL; Pdet _{max} 43 → 22 cmH ₂ O, Compliance 5 → 13ml/cmH ₂ O. Bei zweiter Injektion ähnliche Ergebnisse	6-9 Mo	
Bagi et al. Scand J Urol Nephrol 2004	SCI Open label	15	300U (Präparat?)	87% kontinent ; 100% unterbrachen anticholinerge Medikation; ↓ Pdet _{max} ; ↑ Blasenvolumen	7 Mo	Hämaturie Ix
Dykstra et al. Arch Phys Med Rehabil 2003	MS	1	Myobloc 5000-7500U	Patient mit gutem Therapieerfolg	4 Mo	Keine
Dykstra et al. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2003	OAB Open label/ Dose-escalation	15	Myobloc (BoNT/B) 2500, 3750, 5000, 10 000 und 15 000U	N= 5,27 Reduktion der Miktionsfrequenz pro Tag; längere Wirkung mit höherer Dosierung	3 Mo	
Flynn et al. J Urol 2004	Idiopathische "OAB wet" open label	7	Botox 150U	Ergebnisse nach 3 Mo: ↓ Inkontinenz -64%; ↓ MF -12%; ↓ IIQ7 Score -77%; ↓ UDI-6 Score -46%; ↓ Vorlagenverbrauch -75%	6 Mo	

Autor	Patienten / Studientyp	Anzahl Patienten	Präparat/ Dosierung	Wirkung	Wirkungs- dauer bzw. Follow-up	Nebenwirkungen
Ghalayini et al. NeuroUrol & Urodyn 2007	IDO/ NDO open label	16	Dysport 500U	Nach 6 Wo: kontinent 75%; Verbesserung der Parameter Dranginkontinenz, MF, Nykturie, Pdet _{max} ; PdetQ _{max} . ↑ MCC; ↑ Compliance; ↑ Zufriedenheitsscore: 14/16 zufrieden oder sehr zufrieden	5 Mo	↑ RH; CIC 25%
Ghei et al. J Urol 2005	IDO/ NDO Placebo- RCT double- blind, cross-over	20 total 17 IDO	BoNT/B 5000U	Significante Unterschiede des Miktionsvolumens, der MF, der Inkontinenz und der QoL zwischen Placebo und Verum	6 Wo	CIC 10%; Obstipation 10%; Trockender Mund 10%; Allgem. Krankheitsgefühl 5%
Giannantoni et al. Minerva Urol Nefrol 2004	SCI Active treatment controlled - RCT	75	Botox 300U vs RTX	↑ RV; ↑ MCC; ↓ Pdet _{max} (unter ungehemmter Detrusorwelle)	24 Mo	Keine
Giannantoni et al. J Urol 2004	NDO Active treatment controlled - RCT	12	300U (Präparat?) vs RTX	75% kontinent; ↓ Inkontinenzepisoden; ↑ RV; ↑ MCC; ↓ Pdet _{max}	18 Mo	
Grosse et al. Eur Urol 2005	NDO Open label	66	300U Botox oder 750U Dysport	Ansprechrate 86%; ↑ MCC; ↑ RV; ↓ DO	9-11 Mo	Vorübergehende Muskelschwäche (4x Dysport)
Harper et al. BJU int 2003	NDO/ IDO Open label	39	200U – 300U (Präparat?)	Ansprechrate 100%; Verbesserungen urodynamischer Parameter (↑ MCC) und LUTS	4 Mo	
Hirst et al. Urology 2007	IDO/ NDO open label	20 IDO, 5 NDO	BoNT/B 5000U	Ansprechrate nur 7/20 bei 10 Wochen Fu	4,5 Mo	
Hoebcke et al. J Urol 2006	Nicht- neurogene OAB (Enuresis tags/ nachts), Kinder Open label	21	Botox 100U	9 Patienten mit Therapieerfolg (bei diesen ↑ Blasenkapazität 61%); Erfolgsrate 80%	6 Mo	HWI 2x, VUR 1x, Harnverhalt 1x
Jeffery et al. BJU Int 2007	IDO open label	25	Dysport 500U	Kontinenz 63% nach 1 Wo, 32% nach 3 & 6 Mo; ↓ Urgency 33% nach 1 Wo, 26% nach 6 Wo, 22% nach 6 Mo; ↓ MF; ↓ DO in UD 40%; KHQ verbesserte sich bis zu 9 Mo	9 Mo	↑ RH; CIC in 35%
Kajbafzadeh et al. Urology 2006	NDO, Kinder Open label	26	Botox 10U/kg KG	Fu nach 4 Mo: komplett kontinent 65%; MCC 103 → 270mL; Pdet _{max} 139 → 83 cmH ₂ O; VUR Reduktion von Grad 1,7 → Grad 0,7.		Keine

Autor	Patienten / Studientyp	Anzahl Patienten	Präparat/ Dosierung	Wirkung	Wirkungs- dauer bzw. Follow-up	Nebenwirkungen
Kalsi et al. Eur Urol 2006	IDO/ NDO Vergleichende open label	48 gesamt 16 IDO	Botox 200U	QOL: ↑ 71.9%, ähnlich in beiden Gruppen	16 Wo	
Kalsi et al. Eur Urol 2006	IDO/ NDO Vergleichende open label	101 gesamt 38 IDO	Botox 200U	<u>IDO</u> : 79% Verbesserung bei ≥50% in 1 Symptom: ↓ MF 18.2%; ↓ Urge 28.1%; ↓ Inkontinenz 34.6%; ↑ MCC 97%; ↓ Pdet _{max} 5%; abgesetzte oder reduzierte Medikamente bei 13 + 5 = 18%	16 Wo	
Karsenty et al. J Urol 2007	OAB idiopathisch open label	11	Botox 200U, inkl. Trigonum	Erfolg bei 4/11 (36.4%) Kein Auftreten oder Verschlimmern eines VUR	6 Wo	
Karsenty et al. Urology 2006	SCI/ MS Open label	16 SCI, 1 MS	Botox 300U	Inkontinenzepisoden, MCC, RV, Pdet _{max} , Compliance wurden nach wiederholten BoNT/A Injektionen gleichbleibend positiv beeinflusst	9 Mo	Keine
Kennelly et al. Top Spinal Cond Inj Rehabil 2003	SCI/ MS	6 SCI, 4 MS	300U Botox	80% kontinent; ↑ RV; ↑ MCC; ↑ Compliance; ↓ Mikktionsdruck _{max}	24 Wo	
Kessler et al. Neurorol Urodyn 2005	IDO/ NDO open label	11 IDO 11 NDO	Botox 300U	Vergleichbare Effekte: 73% kontinent; ↑ MCC; ↑ Compliance; ↓ Pdet _{max} ; ↓ MF und Nykturie und Vorlagenverbrauch	5 Mo	↑ RH; CIC/ suprapubisch 5x (=45%)
Klaphajone et al Arch Phys Med Rehabil 2005	SCI/ andere NDO Open label	9 SCI, 1 andere	300U Botox	Bei 4 Mo Fu: ↑ RV; ↑ MCC; ↑ Compliance; ↓ Pdet _{max} ; kaum noch Effekt bei 36 Wo Fu; gute Effekte auch bei low- compliance Blase.	4 Mo	
Kuo J Urol 2007	IDO RCT Vergleichend: Detrusor- vs suburotheliale vs Blasenboden- Injektion	45	Botox 100U	Erfolgsrate nach 3 Mo: 93% Detrusor, 80% suburothelial, 67% Blasenboden; bei 6 Mo Fu: 67%, 47% und 13%; bei 9 Mo Fu: 20%, 20% und 6.7%; USS verbesserte sich in allen Gruppen nach 3 Mo; MCC nach 3 Mo: ↑ in der Detrusor- und suburothelialen Gruppe, nicht in der Blasenboden- Gruppe	9 Mo	↑ RH in Detrusor- und suburothelialen Gruppe, nicht jedoch in Blasenbodengruppe
Kuo Urology 2005	IDO open label	20	Botox 200U	45% kontinent; 40% verbessert, 15% Versager; ↑ MCC	6 Mo	↑ RH; Harnverhalt 30%; HWI 35%; Hämaturie 5%
Kuo Urology 2004	IDO/ NDO/ BOO Open label	12 NDO, 8 IDO, 10 BOO	200U Botox	Verbesserung in 66%, davon 8/12 neurogene; ↑ MCC; ↓ Mikktionsdruck; 27% kontinent; 47% ↓ MF und Urge	3-9 Mo	Harnverhalt 4; Miktionschwierigkeiten 6x (→ CIC); HWI 3x; Hämaturie 1x;

Autor	Patienten / Studientyp	Anzahl Patienten	Präparat/ Dosierung	Wirkung	Wirkungsdauer bzw. Follow-up	Nebenwirkungen
Kuo Urology 2006	IDO Vergleichende RCT	75	Botox 100U vs 200U suburotheliale Injektion	34.8% vs 36% vs 40.8% exzellente Ergebnisse; Dauer kürzer in der 100U- Gruppe	3 Mo	RH > 150ml bei 30.4% vs 50.2% vs 72%
Lee et al. FEMS Immunol Med 2007	NDO/IDO open label	18 gesamt	“Purified toxin”	16/18 exzellente Verbesserung	3-12 Mo	
Lucioni et al. Can J Urol 2006	Open label Vergleichende non- RCT	40	??? Trigonum vs nicht Trigonum	Keine signifikanten Unterschiede nach 3 Wo	6 Mo	
Neugart et al. Aktuelle Urol 2006	IDO open label	16	???	72.7% subjektive Verbesserung	???	
Pistolesi et al. J Urol 2004	NDO	1	Neurobloc 5000U	Patient kontinent 4 Tage nach Injektion; ↑ MCC; ↓ Pdet _{max}		Mund- und Augentrockenheit
Popat et al. J Urol 2005	NDO/IDO Vergleichende (NDO/IDO) open label	75 gesamt 44 NDO 31 IDO	Botox 200U	<u>NDO</u> : Ansprechrare 97%; kontinent 64%; ↓ Urge; ↓ MF; ↑ MCC; ↓ Pdet _{max} <u>IDO</u> : Ansprechrare 92%; kontinent 54%; ↓ Urge -50.7%; ↓ MF -36.3%; ↑ MCC +111%; ↓ Pdet _{max} -24.5%	4 Mo	<u>NDO</u> : CIC in 9/13 Pat., die vorher ohne CIC; HWI 1x; Hämaturie 1x; <u>IDO</u> : CIC 6x (19.3%); Hämaturie 1x; grippeähnliche Symptome 1x; HWI 2x
Rajkumar et al. BJU Int 2005	IDO open label	15	Botox 300U	↓ MF/ Urge in 14/15; ↑ MCC		
Rapp et al. Urology 2004	OAB (?IDO, ?NDO) open label	35 gesamt	Botox 300U	Verbesserung 60%; komplette Curerate 34% UDI-6 + IIQ7 verbessert; ↓ Vorlagenverbrauch	6 Mo	Geringe Hämaturie, Pelvic Pain, Dysurie bei 7/35
Reitz et al. J Urol 2004	NDO	2	Neurobloc 5000-7500U	Ansprechrare 100% bei BoNT/A Versagern		
Reitz et al. Eur Urol 2004	SCI/ MS/ andere NDO Open label, multizentrisch	167 SCI, 11 MS, 22 andere	300U Botox	Ansprechrare 96%; 73% kontinent bei 3 Mo Fu; ↑ MCC; ↑ RV; ↑ Compliance; ↓ Miktionsdruck	9 Mo	HWI 13x

Autor	Patienten / Studientyp	Anzahl Patienten	Präparat/ Dosierung	Wirkung	Wirkungsdauer bzw. Follow-up	Nebenwirkungen
Riccabona et al. J Urol 2004	NDO, Kinder Open label	15	10U/kg KG bis max. 360U (Präparat?)	↑ RV 314%; ↓ Pdet _{max} 46%, ↑ MCC 117%; ↑ Compliance; ↓ Inkontinenz (87% kontinent)	9 Mo	Keine
Sahai et al. J Urol 2007	IDO Placebo- controlled RCT	34 gesamt 16 mit Verum behandelt	Botox 200U	↓ der Dranginkontinenz und MF bei 4 & 12 Wo Fu, ↓ der Urge bei 4 Wo Fu, ↑ der MCC nach 4 & 12 Wo, QOL verbesserte sich bei 4 & 12 Wo Fu	6 Mo	↑ RH bei 4 Wo Fu; CIC 37,5%
Schmid et al. J Urol 2006	IDO open label	100	Botox 100U	82% keine Urge; 86% kontinent; 88% subj. Verbesserung; MF ↓ 50%; ↓ Nykturie; ↑ MCC; ↑ Compliance; DO nicht mehr nachweisbar in 74%	36 Wo Dauer des subjektiven Benefit 6 ± 2 Mo	Harnverhalt/ CIC 4%, ↑ RH 15%
Schulte-Baukloh et al. NeuroUrol Urodyn 2006	MS Open label	16	300U Botox	↓ MF; ↓ Nykturie; ↓ Vorlagenverbrauch; ↑ MCC und RV; ↓ Pdet _{max} ; ↑ QoL	12-24 Wo	↑ RH, CIC 1x
Schulte-Baukloh et al. Eur Urol 2005	Idiopathische OAB open label	44	Botox 200- 300U	↓ MF und Dranginkontinenz; ↑ MCC, RV; ↑ Miktionsvolumen; ↓ Vorlagenverbrauch; 86% zufrieden	9 Mo	
Schulte-Baukloh et al. Aktuelle Urol 2005	DO (NDO/ IDO) open label	38	Botox 200- 300U (inklusive 50- 75U in den M. sphincter)	Verbesserung 90%; 93% würden Eingriff erneut durchführen lassen; ↓ MF 29%; RV ↑ 85%; ↑ MCC 47%; ↓ Pdet 33%; Zufriedenheitsscore 6.9/ 10	4 Wo	↑ RH, Nebenwirkungen in 6.7%
Schulte-Baukloh et al. Urology 2005	OAB ohne DO open label	7	Botox 300U (inklusive 50- 75U in den M. sphincter)	Verbesserung 5/7; 6/7 würden Eingriff erneut durchführen lassen; Zufriedenheitsscore 6.8/ 10; ↓ MF, Nykturie und Dranginkontinenz; ↑ MCC 20%, ↑ Volumen bei Angabe des ersten/ starken Hamdranges	6 Mo	Keine Nebenwirkungen
Schulte-Baukloh et al. Urology 2002	NDO, Kinder Open label	17	Botox 12U/kg KG bis max. 300U	↑ RV 112%; ↓ Pdet _{max} 33%; ↑ MCC 57%; ↑ Compliance 122%; ↓ Inkontinenz 33%	6 Mo	Keine

Autor	Patienten / Studientyp	Anzahl Patienten	Präparat/ Dosierung	Wirkung	Wirkungsdauer bzw. Follow-up	Nebenwirkungen
Schulte-Baukloh et al. Urology 2005	NDO, Kinder Open label	10	Botox 12U/kg KG bis max. 300U, 3 bis 5 wiederholte Injektionen	Gleich gute oder sogar bessere Ergebnisse nach wiederholten Injektionen: ↑ RV; ↓ Pdet _{max} , ↑ MCC; ↑ Compliance	7,8 Mo	HWI 4x
Schulte-Baukloh et al. , Eur Urol 2003	NDO, Kinder Open label	20	Botox 12U/kg KG bis max. 300U	↑ RV; ↓ Pdet _{max} , ↑ MCC; ↑ Compliance; ↓ Inkontinenz	6 Mo	HWI 4x
Schurch et al. J Urol 2005	SCI/MS Placebo- controlled RCT	53 SCI, 6 MS	Botox 200- 300U	24 Patienten der Verumgruppe kontinent; ↑ MCC; ↓ Pdet _{max} ; ↓ MF; ↓ Inkontinenz; ↑ QoL	6 Mo	Keine
Schurch et al. J Urol 2000	SCI open label	21	200-300U Botox	89% kontinent ; ↑ MCC ; ↑ RV ; ↑ RH ; ↓ max. Miktionsdruck	9 Mo	Keine
Smith et al. Urology 2005	NDO/ „Voiding dysfunction“ / IDO/ Interst. Cystitis open label	Gesamt 110, 21 NDO, 17 IDO, 4 IC, 68 Sphinkterinj.	Botox 100- 300U	Ergebnisse bzgl. idiopathische OAB: exzellent 50%; ↓ Inkontinenz 87%; ↓ MF 40%; ↑ MCC; ↑ QoL	12 Mo	Kein Hamverhalt oder CIC
Werner et al. Am J Obstet Gynecol 2005	IDO open label	26	Botox 100U	Kontinent 14/26 nach 4 Wo, 13/20 nach 12 Wo, 3/5 nach 36 Wo; 2/26 Therapieversager	36 Wo	CIC 2/26 HWI 9x

Appendix II

→ Fragebögen VOR BoNT/A Injektion: Deutsche Fassung des Urogenital Distress Inventory (Fragen 1-6), Symptom Severity Index (rückseitige Fragen 1-5) und Symptom Impact Index (rückseitige Fragen 6-8)

Zutreffendes bitte ankreuzen !

vor BOTOX®-Injektion

Name	Vorname
Geburtsdatum	(Klebchen)

Datum _____

Sehr geehrte liebe Patientin, sehr geehrter lieber Patient !

Mit dem nachfolgenden Fragebogen möchten sich die behandelnden Ärzte vor Ihrer Behandlung einen Eindruck vom Ausmaß Ihrer Beschwerden verschaffen. Nehmen Sie sich bitte 10 Minuten Zeit, um die Fragen in Ruhe lesen zu können.

Wählen Sie bitte die Antwort aus, die den Zustand des letzten halben Jahres am besten wiedergibt. Falls Sie glauben, daß eine Frage unverständlich oder mehrdeutig ist, fragen Sie bitte im nachfolgenden Gespräch Ihren Arzt.

Vielen Dank für Ihre Mithilfe !

**Haben Sie eines der nachfolgend genannten Symptome und falls ja, wie sehr fühlen Sie sich dadurch belästigt ?
(Zutreffendes bitte ankreuzen !)**

		überhaupt nicht	ein wenig	mäßig	erheblich
1.)	häufiges Wasserlassen				
2.)	Urinverlust bei starkem Harndrang				
3.)	Urinverlust bei körperlicher Aktivität				
4.)	unwillkürlicher Verlust von geringen Urinmengen (Tropfen)				
5.)	Schwierigkeiten beim Entleeren der Blase				
6.)	Schmerzen oder Missempfinden im Unterleib oder Genitalbereich				

bitte wenden!

Diese Fragen beziehen sich auf die vorherrschenden Symptome im vergangenen halben Jahr.

1. Wie oft werden Sie nass oder verlieren Urin ?

niemals	1-4	2-4	einmal	mehr als einmal
[...]	pro Monat	pro Woche	pro Tag	pro Tag
[...]	[...]	[...]	[...]	[...]

2. Wie würden sie die Menge beschreiben, die sie gewöhnlich verlieren ?

eine Spur / wenige Tropfen	nass / eine geringe Meng	ziemlich nass / ca. eine Tasse	sehr nass / fließt im Strahl
[...]	[...]	[...]	[...]

3. Wie viele Vorlagen oder Einlagen verwenden Sie ?

keine	1-3	4-6	1-2	3-4	5 oder mehr
[...]	pro Woche	pro Woche	pro Tag	pro Tag	pro Tag
[...]	[...]	[...]	[...]	[...]	[...]

4. Haben sie jemals bei einer der nachfolgenden Aktivitäten Urin verloren ?

	Nein	Ja
Husten	[...]	[...]
Niesen	[...]	[...]
Lachen	[...]	[...]
Aufstehen aus dem Bett	[...]	[...]
Treppensteigen	[...]	[...]
Anheben einer Last (z.B. Einkaufstasche)	[...]	[...]
körperliche Aktivität (z.B. Laufen nach dem Bus)	[...]	[...]
Sport / Fitness	[...]	[...]
Geschlechtsverkehr	[...]	[...]

5. Wie oft haben Sie in der vergangenen Woche Urin verloren ?

überhaupt nicht	an wenigen Tagen	ungefähr die halbe Woche	an den meisten Tagen	jeden Tag
[...]	[...]	[...]	[...]	[...]

6. Wie oft kommt es vor, daß Sie Aktivitäten (z.B. Ausgehen, Einkaufen) unterlassen aus Angst davor Urin zu verlieren ?

niemals	einige Male	etwa zur Hälfte	meistens	immer
[...]	[...]	[...]	[...]	[...]

7. Wie oft kommt es vor, daß Sie Aktivitäten (z.B. Ausgehen, Einkaufen) unterlassen, weil Sie sich Sorgen machen rechtzeitig eine Toilette zu finden ?

niemals	einige Male	etwa zur Hälfte	meistens	immer
[...]	[...]	[...]	[...]	[...]

8. Beeinträchtigt Ihre Blasenschwäche Ihr/e

	Nein	Ja	weiß nicht
a. Ferien	[]	[...]	[...]
b. Familienleben	[...]	[...]	[...]
c. Sozialleben (Ausgehen, Freunde treffen)	[...]	[...]	[...]
d. Interessen / Hobbys	[...]	[...]	[...]
e. Sexualleben	[...]	[...]	[...]

13. Verwenden Sie einen Katheter um die Blase zu entleeren ?

oft	manchmal	selten	niemals
[...]	[...]	[...]	[...]

14. Hatten Sie eine Harnwegsinfektion ?

Ja	Nein
[...]	[...]

15. Hatten Sie irgendwelche Komplikationen von Seiten der Injektionstherapie ?

Ja	Nein
[...]	[...]

16. Verglichen mit dem Zustand vor der Injektionstherapie, wie geht es mit dem Wasserlassen ?

besser	unverändert	schlechter
[...]	[...]	[...]

17. Alle Dinge zusammengenommen, wie ist ihre Urinkontrolle jetzt im Vergleich zum Zustand vor der Injektionstherapie ?

besser	unverändert	schlechter
[...]	[...]	[...]

18. Nachdem was Sie heute wissen, würden Sie sich noch einmal für diese Injektionstherapie zur Behandlung Ihrer Beschwerden entscheiden ?

Ja	Nein
[...]	[...]

19. Falls Sie die Frage 18 mit „Nein“ beantwortet haben, begründen Sie bitte:

→ **Symptom Severity Index und Symptom Impact Index, siehe oben**

→ **Fragebogen zur Evaluation der subjektiven Zufriedenheit im Rahmen der BoNT/A- Antikörperstudie**

Patient/in: _____
Name, Vorname (bitte eintragen)

FRAGE 1:

In der ersten Woche nach der Botulinumtoxin- Injektionsbehandlung ist noch nicht mit einer durchschlagenden Besserung der Blasensymptome zu rechnen; im Gegenteil, durch die Injektion kann sich anfänglich eine zusätzliche Irritation der Harnblase einstellen. *Von dieser ersten postoperativen Woche einmal abgesehen:*

Wie würden Sie die Wirkung der **LETZTMALIGEN** Botulinumtoxin (BOTOX®)- Behandlung in den 4-6 Wochen nach Injektion beschreiben ?

Die Wirkung war (Zutreffendes bitte ankreuzen):

sehr gut	gut	mäßig	keine Besserung
----------	-----	-------	-----------------

FRAGE 2:

Möglicherweise wurde die Botulinumtoxin- Injektionsbehandlung bereits mehrmals bei Ihnen durchgeführt. Bitte beschreiben Sie die Wirkung der **LETZTMALIGEN** Botulinumtoxin (BOTOX®)- Behandlung im Vergleich zu der **VORLETZTEN** Injektionsbehandlung.

Die Wirkung war dieses Mal (Zutreffendes bitte ankreuzen):

besser	gleich gut	schlechter
--------	------------	------------

Bemerkungen:

Danksagung

An erster Stelle danke ich meinem Chef, Herrn Prof. Dr. Helmut H. Knispel, für die Unterstützung meiner klinischen und wissenschaftlichen Arbeiten zum Thema Botulinumtoxin, zu denen er mich seinerseits sehr motivierte, mir freie Hand einräumte, und ich danke für seine Förderung auch dieser Zusammenschrift.

Ich danke meinem ehemaligen Chef, Herrn Prof. Dr. Kurt Miller, für die große Kooperation und Wegbereitung dieser Habilitation an der Charité, ohne die mir das Vorhaben als „Externer“ verwehrt geblieben wäre.

Ich danke meinen Kollegen, Herrn Dr. G. Heine, Frau J. Herholz, Frau Dr. D. Pape, Herrn T. Stolze, Frau C. Weiß, sowie den Schwestern, K. Kilian, C. Lange und G. Marschner, für die Unterstützung bei den urodynamischen Untersuchungen. Herrn Dr. B. Stürzebecher danke ich für die kollegiale Akzeptanz dieses Projektes trotz gelegentlicher damit zusammenhängender Mehrarbeit in der Klinik.

Dank für die gemeinsame Betreuung der Kinder mit neurogener Blase gilt Herrn Dr. T. Michael, stellvertretend für die Kolleginnen und Kollegen des Sozialpädiatrischen Zentrums, Charite Universitätsmedizin, Campus Rudolf-Virchow Klinikum.

Für die Kooperation in den Grundlagenarbeiten danke ich Herrn Prof. Dr. O. Dolly und Tomas Zurawski nebst Mitarbeitern (Universität Dublin), Herrn PD Dr. A. Haferkamp (Universitätsklinikum Heidelberg) sowie Herrn Prof. Dr. H. Bigalke (Medizinische Hochschule Hannover).

Dank gilt nicht minder: Frau K. Hannusch (Chefarztsekretariat), Frau S. Thomas (Bibliothek), Frau M. Mooz (stellvertretend für die Apothekenmitarbeiterinnen), Frau I. Barthel (stellvertretend für die Laborassistentinnen).

Ich danke meinen Eltern, die einer solchen Arbeit einen Grundstein legten. Und ich danke meiner Frau Vera, die sagt, daß sie mich trotzdem liebt.

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/ Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Datum

Unterschrift.....