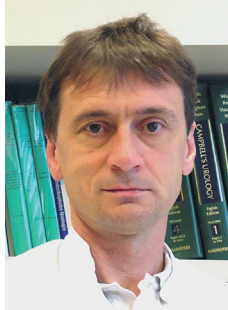


Botulinumtoxine in der Urologie – Stand 2006



Prof. Dr. med.
Gerhard Zöller,
Urologische Universitäts-
klinik (Göttingen)

Botulinumtoxine werden seit 1981 bei unterschiedlichen Indikationen therapeutisch eingesetzt (Tab. 1). Auch in der Urologie gewinnt ihr Einsatz in der Therapie neurogener und nicht-neurogener Blasenfunktionsstörungen zunehmend an Bedeutung. Im nachfolgenden Beitrag wird der heutige Stand der Botulinum-Therapie in der Urologie zusammenfassend dargestellt.

Therapiegrundlagen

Botulinumtoxin wird vom grampositiven, stäbchenförmigen, sporenbildenden Bakterium *Clostridium botulinum* unter anaeroben Bedingungen produziert. Es stellt das stärkste bekannte Gift dar. Theoretisch können mit 1 mg des Toxins bis zu 10 000 Menschen getötet werden. Insgesamt sind sieben immunologisch unterschiedliche Serotypen des Botulinumtoxins bekannt (BTX-A/B/C/D/E/F/G), von denen sich aber nur BTX-A und BTX-B in breiter klinischer Anwendung befinden (Tab. 2).

Das eigentliche Botulinumprotein besteht aus einer schweren Kette (ca. 100 kD) und einer leichten Kette (ca. 50 kD), die von Hüllproteinen umgeben sind. Das Toxin bindet über die schwere Kette mit hoher Affinität an cholinerge Nervenendigungen im Bereich der Synapsen von motorischen Endplatten, in sympathischen und parasymphatischen Ganglienzellen sowie in postganglionären parasymphatischen Zellen. Nach der Bindung wird das Toxin in die Nervenzellen aufgenommen und dort in die leichte und schwere Kette gespalten. Die leichte Kette wandert anschließend

zur präsynaptischen Membran. Dort spaltet der Toxin-Serotyp A als Endoprotease das SNAP-25 (synaptosomal-associated protein of 25 kD), der Serotyp B das vesicle associated membrane protein (VAMP). SNAP-25 und VAMP sind Bestandteile eines Fusionskomplexes aus drei Proteinen (SNAP-25, Syntaxin, VAMP). Dieser Komplex ist notwendig, damit die mit Azetylcholin gefüllten Vesikel der Nervenzellen mit der präsynaptischen Membran verschmelzen können und so Azetylcholin freigesetzt wird, das dann wiederum mit den Azetylcholinrezeptoren der Synapse der Muskelzellen reagiert und die Muskelkontraktion auslöst. Das Botulinumtoxin unterbindet damit präsynaptisch die Ausschüttung von Azetylcholin; es resultiert eine schlaffe Lähmung der nachgeschalteten Muskulatur (chemische Denervierung).

Die biologische Aktivität des Botulinumtoxins wird in sog. Mouse Units (MU) angegeben. Dabei entspricht 1 MU der Toxinmenge, die nach intraperitonealer Gabe bei 50 % der Mäuse zum Tode führen würde (= LD50). Die MU der verschiedenen BTX-Serotypen unterscheiden sich bei den kommerziell erhältlichen Präparaten. Ein Umrechnungsfaktor wurde bisher nur für die zervikale Dystonie etabliert: 1 MU Botox® = 4 MU Dysport® = 50 MU Neurobloc®. Diese

Tab. 1: Wichtige, nicht-urologische Krankheitsbilder, bei denen Botulinumtoxin therapeutisch eingesetzt wird

Zugelassene Indikationen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Blepharospasmus ▪ Spasmus hemifacialis ▪ Zervikale Dystonie ▪ Infantile Zerebralparese ▪ Fokale Spastizität der oberen Extremität ▪ Primäre Hyperhidrosis axillaris
(N.B. nicht jedes im Handel erhältliche Präparat ist für alle genannten Indikationen zugelassen!)	
Weitere beschriebene off-label-Anwendungen (Auswahl)	
Neurologie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Weitere fokale Dystonien ▪ Spastik bei Erwachsenen
HNO	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Spasmodische Dysphonie
Gastroenterologie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Achalasie
Ophthalmologie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abduzensparese
Plastische Chirurgie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesichtsfaltenkorrektur

Umrechnungsformel darf aber nicht automatisch auf andere Organsysteme wie die Harnblase übertragen werden. Im Urogenitaltrakt geht man bei den beiden am häufigsten verwendeten Präparaten von einem Umrechnungsfaktor Botox®: Dysport® von 1 : 3 bis 1 : 5 aus. Letztendlich muss aber für jedes Präparat und für jedes Anwendungsgebiet die therapeutische Dosis jeweils neu ermittelt werden.

Im Tiermodell diffundiert BTX-A nach intramuskulärer Injektion von 10 MU/0,1 ml bis zu 4,5 cm weit. Der biologische Effekt nimmt abhängig von der injizierten Menge vom Injektionsort zur Peripherie hin ab. Faszien stellen mechanische Barrieren dar, die die Diffusion des Toxins erheblich behindern können (zu beachten bei der Injektion in eine fibrotisch veränderte Harnblasenwand!).

Nach einigen Monaten wird das Toxin proteolytisch inaktiviert; es kommt zur Bildung von neuen Fusionsproteinen, und die Synapse wird wieder funktionstüchtig. Parallel dazu erfolgt in quergestreifter Skelettmuskulatur eine Reinnervation der gestörten neuromuskulären Übertragung durch Aussprossung (sprouting) neuer terminaler Nervenendigungen. Ein solches Sprouting konnte bisher in der glatten Harnblasenmuskulatur nicht nachgewiesen werden [1].

Ansatzpunkte der Botulinum-Therapie im Bereich der Harnblase

Das Wirkprinzip einer präsynaptischen Blockierung im Bereich der cholinergen neuromuskulären Übertragung mit nachfolgender schlaffer Lähmung der nachgeschalteten Muskulatur lässt sich im Bereich der Harnblase in unterschiedlicher Weise ausnutzen.

Die physiologische Harnblasenfüllung und Harnblasenentleerung unterliegen einem komplexen Zusammenspiel sympathischer, parasympathischer und somatischer Regelkreisläufe, deren Endstrecke vereinfacht dargestellt im Bereich der Harnblase der parasympathisch cholinerg innervierte Muscu-

lus detrusor vesicae, der alpha-adrenerg innervierte Blasenhalshals und der cholinerg innervierte Sphinkter-externus-Bereich im Diaphragma urogenitale ist (Abb. 1).

Nur das korrekte Zusammenspiel von M. detrusor vesicae und internem bzw. äußerem Schließmuskelsystem ermöglicht eine korrekte physiologische Urinspeicherung bei niedrigen intravesikalen Drücken und eine Miktions mit Detrusorkontraktion und gleichzeitiger Relaxierung des Beckenbodens (Abb. 2). Klinisch bedeutsame Störungen in diesem Zusammenspiel sind die Detrusor overactivity und das Dysfunctional voiding bzw. die neurogene Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie (Klassifikation der International Continence Society [ICS] aus dem Jahr 2002).

Dysfunctional voiding und Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie

Kommt es während der Miktionsphase nicht zur Entspannung des Beckenbodens, so resultiert daraus eine subvesikale Obstruktion. Bei neurogenem Grundleiden wird dies bei Steigerung der Beckenbodenaktivität während der Miktions als Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie bezeichnet, bei lediglich fehlender Beckenbodenentspannung als Non-Relaxing Urethral Sphincter Obstruction; bei neurologisch gesunden Patienten sind solche Störungen als Dysfunctional voiding klassifiziert (ICS-Klassifikation, 2002).

Das klinische Bild des Dysfunctional voiding ist durch einen abgeschwächten, stakkatoförmigen Harnstrahl und durch Restharnbildung charakterisiert. Insbesondere die Restharnbildung führt zu weiteren klinischen Symptomen wie Harnwegsinfekten und in schweren Fällen zur konsekutiven Schädigung des oberen Harntraktes mit vesikorenalem Reflux, Stauungsnieren, Pyelonephritiden bis hin zu bleibenden Nierenschäden. Das therapeutische Spektrum umfasst beim Dysfunctional voiding insbesondere die Konditionierung mittels Miktionsstrainings

Serotyp	Handelsname	Hersteller
BTX-A	Botox®	Allergan
	Dysport®	Ipsenpharma
	Xeomin®	Merz
BTX-B	Neurobloc®	Solstice Neuroscience

ggf. unter Biofeedback-Kontrolle. Bei neurogener Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie sind solche Konditionierungsmaßnahmen aufgrund der gestörten nervalen Versorgung nicht erfolgversprechend. Hier steht z.B. bei Querschnittsymptomatik und Restharnbildung der saubere oder sterile intermittierende Einmalkatheterismus im Mittelpunkt der Therapie, bei Therapieversagen die Sphinkterotomie mit dem Problem der nachfolgenden Harninkontinenz. Bei Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie bzw. Dysfunctional voiding kann durch die periurethrale Botulinum-Injektion mit konsekutiver Lähmung des quergestreiften Diaphragma urogenitale die Miktions verbessert und die Restharnbildung reduziert werden. Die Injektion erfolgt dabei entweder über das Perineum oder transvaginal periurethral in den Beckenboden oder (von den Urologen) bevorzugt unter endoskopischer Kontrolle im Sinne einer Quadranten-Injektion im Bereich des sichtbaren Sphinkterbereichs (Abb. 3). Die injizierte Dosis hängt vom Injektionsort und vom gewählten Präparat ab (Tab. 3).

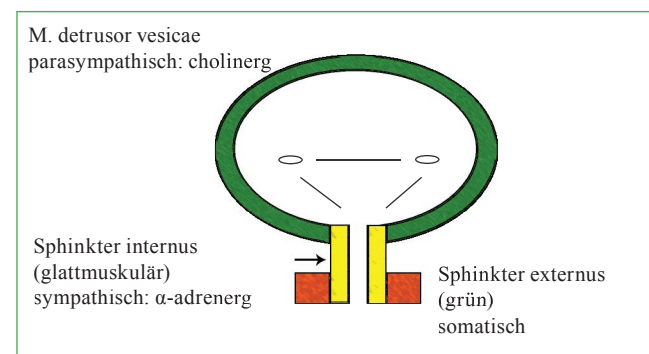


Abb. 1: Funktionelle Anatomie der Harnblase.

Tab. 3: Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie und Dysfunctional voiding: Botulinum-Dosierungen bei der transurethralen Quadranten-Injektion (verteilt auf vier Injektionsorte)

Serotyp	Handelsname	Dosis
BTX-A	Botox®	50-100 MU
	Dysport®	150-250 MU
	Xeomin®	Bisher keine Angaben in der Literatur
BTX-B	Neurobloc®	Bisher keine Angaben in der Literatur

Detrusorüberaktivität

Die Detrusorüberaktivität ist durch vorzeitige, unwillkürliche Detrusor-contraktionen definiert. Die Detrusorüberaktivität kann durch neurogene Störungen (frühere Bezeichnung: Detrusorhyperreflexie) oder nicht-neurogene Störungen (frühere Bezeichnung: Detrusorinstabilität) bedingt sein. Das klinische Bild der Detrusorüberaktivität wird durch häufigen Harndrang (bei neurogener Genese nur bei erhaltener Harnblasensensorik), Pollakisurie und ggf. Harninkontinenz (Detrusor overactivity incontinence) charakterisiert.

Das therapeutische Spektrum umfasst die anticholinerge orale Medikation mit tertiären (z.B. Oxybutynin, Flavoxat, Propiverin) oder quartären (Trospiumchlorid) Amininen, die sakrale Neuromodulation bzw. sakrale Deafferentation (bei komplettem Querschnitt), die Blasen(auto)augmentation und die Harnblasenersatzplastik (wenn die Urethra für die Miktion oder für

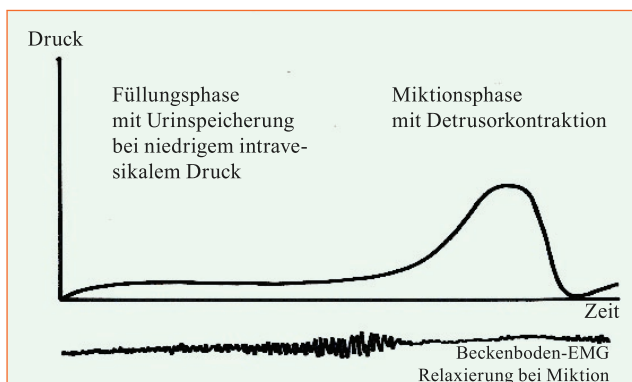


Abb. 2: Physiologischer Ablauf von Urinspeicherung und Miktion.

einen intermittierenden Einmalkatheterismus nicht benutzbar ist).

Bei der Detrusorüberaktivität kann die Blockierung der Detrusormuskulatur durch die transurethrale Injektion von Botulinumtoxin ein Therapieansatz bei Versagen der oralen Therapie sein, bevor Maßnahmen wie die Blasenaugmentation oder die Bläsenersatzplastik durchgeführt werden müssen. Hierbei wird in Abhängigkeit vom gewählten Präparat die Toxinmenge mittels einer konventionellen Nadel über ein Zystoskop in ca. 30 Einzelinjektionen in die Detrusormuskulatur injiziert (Abb. 4). Die Ureterostien und das Trigonum bleiben dabei ausgespart, um den physiologischen vesikoureteralen Verschlussmechanismus und die physiologische Öffnung des Harnblasenhalses bei der Miktionseinleitung nicht zu beeinträchtigen.

Überwiegend findet in der Urologie das BTX-A-Präparat Botox® Verwendung. Nur vereinzelt sind Studienergebnisse mit Dysport® publiziert. Für Xeomin® wurden bisher keine Studienergebnisse zum Einsatz bei Harnblasenfunktionsstörungen veröffentlicht. BTX-B (Neurobloc®) findet gelegentlich bei BTX-A-resistenten Blasenfunktionsstörungen Anwendung [2]. Die therapeutische Effizienz der Botulinumtoxin-B-Injektion ist durch eine Doppelblindstudie belegt [3].

Therapieergebnisse

Sowohl für die Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie bzw. für das Dysfunctional voiding wie auch für die neurogene und idiopathische Detrusor overactivity wurden in den letzten Jahren Studien publiziert, die die Effektivität der Botulinum-Injektion bei diesen Symptombildern belegen.

Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie

In dieser Indikation wurde Botulinumtoxin ursprünglich zum ersten Mal im Bereich der Urologie eingesetzt [4]. Es handelte sich um die perineale Injektion von BTX-A bei querschnittgelähmten Patienten mit hohem

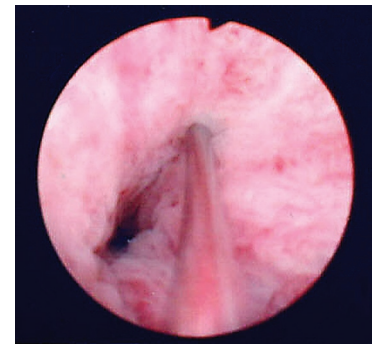


Abb. 3: Transurethrale „Quadranten“-Injektion im Bereich des Sphinkter externus internus bei Dysfunctional voiding.

Querschnitt und dyssynergem Miktionsverhalten, bei denen ein Einmalkatheterismus nicht möglich war. Durch die BTX-A-Injektion kam es zu einer signifikanten Abnahme der Restharnmenge bei gleichzeitiger Reduktion des Urethraldruckes. Schurch et al. untersuchten die periurethrale und die perineale Injektion von 100 MU Botox® bzw. 250 MU Dysport® und fanden dabei – gemessen am urethralen Verschlussdruck während der dyssynergischen Miktion – Vorteile für die transurethrale Injektionstechnik (Reduktion des urethralen Verschlussdruckes um ca. 50 % bei transurethraler Injektion und von ca. 40 % bei perinealer Injektion) [5]. Der Effekt der BTX-A-Injektion konnte durch de Sèze et al. in einer prospektiv durchgeführten Doppelblindstudie bei Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie unterschiedlicher Genese (Querschnittlähmung, Multiple Sklerose) mit einer periurethralen Injektion von 100 MU BTX-A bzw. von 0,5 % Lidocain gezeigt werden. Durch die Injektion von BTX-A wurde das Restharnvolumen signifikant vermindert und der urethrale Druck bei dyssynergischer Miktion signifikant reduziert, während durch die Injektion von Lidocain keine Veränderungen erreicht werden konnten (Tab. 5). Der Therapieeffekt hielt bei 46 % der Patienten drei Monate an [6].

Dysfunctional voiding

Die Therapieerfahrungen aus der Behandlung der Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie wurden von einer Rei-

he von Untersuchern auch auf das nicht-neurogene Dysfunctional voiding übertragen. Die Datenlage ist dabei unübersichtlich, da in diese Patientenkollektive zum Teil Patienten mit neurogenen Grund- oder Begleiterkrankungen wie Multiple Sklerose und periphere Neuropathien mit aufgenommen und diese Patienten lediglich von der klassischen Indikation bei querschnittgelähmten Patienten mit dyssynergem Miktionsverhalten abgegrenzt wurden. Innerhalb dieser Kollektive sind dann Patienten mit nicht-neurogenem Dysfunctional voiding oft nicht weiter aufgeschlüsselt. Insgesamt zeigen aber die Untersuchungen, so zum Beispiel Kuo im bisher größten publizierten Krankengut mit 103 Patienten, den Effekt der transurethralen Botulinum-Injektion bei Dysfunctional voiding unterschiedlichster Genese. Kuo fand nach transurethraler Botulinum-Injektion

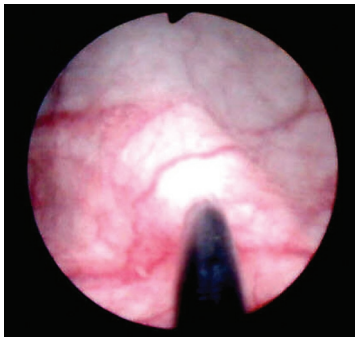


Abb. 4: Transurethrale intramuskuläre Injektion in die Harnblasenwand.

(50–100 MU Botox®) eine Reduktion des maximalen urethralen Verschlussdruckes von durchschnittlich 65 auf 48 cm H₂O, des maximalen Miktionsdruckes von durchschnittlich 62 auf 43 cm H₂O und des Restharnvolumens von durchschnittlich 226 auf 112 ml. Bei 39 von 45 Patienten (= 87 %), die bei chronischem Harnverhalt mit Dauerkatheter versorgt waren, konnte postoperativ der Dauerkatheter entfernt werden [7].

Für Kinder mit Dysfunctional voiding existiert bisher nur der Fallbericht eines siebenjährigen Mädchens, das

bei rezidivierenden Harnwegsinfekten und Enuresis bei Detrusor overactivity und Dysfunctional voiding nach frustanen verhaltenstherapeutischen und medikamentösen Therapieversuchen mittels periurethraler Botulinum-Injektion behandelt wurde. Nach Quadranten-Injektion von 20 MU Botulinum blieb das Kind bei einem follow-up von 18 Monaten ohne weitere Therapie symptomfrei [8].

Neurogene Detrusorüberaktivität

Die neurogene Detrusorüberaktivität stellt nach der Erstpublikation von Stöhrer et al. (1999) heute sicherlich die häufigste Indikation zur Botulinum-Therapie dar [9]. Es wurde in der Zwischenzeit eine Reihe von Studien publiziert, die den therapeutischen Benefit der Botulinum-Injektion zeigen. Exemplarisch seien die Therapieergebnisse an 200 Patienten (davon 167 Patienten mit Querschnittverletzung) dargestellt, die an verschiedenen europäischen Zentren behandelt wurden [10] (Tab. 6). Bei diesen Patienten konnte nach Injektion von 300 MU BTX-A im Durchschnitt eine Erhöhung des Harnblasenvolumens von 272 auf 420 ml bei gleichzeitiger Zunahme des Restharnvolumens von 236 auf 387 ml erreicht werden. 132 der 180 inkontinenten Patienten waren nach BTX-A-Injektion komplett kontinent. Der Therapieeffekt war im Durchschnitt neun Monate nachweisbar.

Für den Einsatz von Botulinumtoxin bei neurogener Detrusor overactivity im Kindesalter liegen limitierte Beobachtungen vor. Es handelt

Tab. 4: Detrusorüberaktivität: Botulinum-Dosierungen bei intramuskulärer Injektion in den M. detrusor vesicae (verteilt auf ca. 30 Einzelinjektionen)

Serotyp	Handelsname	Dosis
BTX-A	Botox®	200-300 MU (Kinder 10-12 MU/kg Körpergewicht)
	Dysport®	750-1000 MU
	Xeomin®	Bisher keine Angaben in der Literatur
BTX-B	Neurobloc®	5000 MU

sich dabei in der Regel um Kinder mit Meningomyelozele und neurogener Detrusorüberaktivität, die auf die konventionelle Therapie mit oralen Anticholinergika mit und ohne begleitenden intermittierenden Einmalkatheterismus nicht ansprachen. Schulte-Baukloh et al. [11] und Riccabona et al. [12] berichten über 20 bzw. 15 Kinder mit neurogener Detrusorüberaktivität bei Meningomyelozele und erfolgloser konservativer Therapie. Nach transurethraler intramuskulärer Injektion von 10 bzw. 12 MU BTX-A/kg KG vergrößerte sich das durchschnittliche Reflexvolumen sowie die maximale Blasenkapazität signifikant, der maximale Detrusordruck wurde deutlich reduziert (Tab. 7). Bei gleichzeitigem intermittierendem Einmalkatheterismus wurden 13 von 15 Kindern kontinent [12]. Der Effekt der Injektion hielt ca. sechs Monate vor. Bei wiederholten Injektionen waren die urodynamisch messbaren Verbesserungen auch nach fünf Injektionen mit der Erstinjektion vergleichbar, so dass der Therapieeffekt auch bei mehrfacher Injektion nicht verloren ging [13].

Tab. 5: Therapieergebnisse der Doppelblindstudie zur perinealen BTX-A-Injektion bei Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie [6]

	BTX-A		Lidocain	
	RH (ml)	MUP (cm H ₂ O)	RH (ml)	MUP (cm H ₂ O)
Vor Op.	264	109	313	83
30 Tage nach Op.	105	77	263	90
	p < 0,04	p < 0,06	p = 0,16	p < 0,24
RH = Restharnvolumen MUP = Maximaler urethraler Druck bei dyssynerger Miktions				

Nicht-neurogene Detrusorüberaktivität

Analog zur neurogenen Detrusorüberaktivität wurde BTX-A auch mit Erfolg bei nicht-neurogener Detrusorüberaktivität eingesetzt. Kuo berichtet über 20 Patienten mit Dranginkontinenz, von denen neun Patienten nach Injektion von 200 MU BTX-A wieder kontinent waren, acht Patienten eine Besserung verspürten und nur drei Patienten ohne therapeutischen Benefit blieben. Bemerkenswert ist, dass bei sechs Patienten wegen großer Restharmengen der intermittierende Einmalkatheterismus notwendig wurde, und dass 15 von 20 Patienten über eine verzögerte und erschwerte Miktionseinstellung berichteten. Der Effekt der BTX-Injektion war urodynamisch über einen Zeitraum von über sechs Monaten nachweisbar [15]. Werner et al. injizierten bei 26 Frauen mit Dranginkontinenz 100 MU BTX-A in den M. detrusor [15]. Bei den Kontrolluntersuchungen waren nach vier Wochen 14 von 26 Frauen, nach zwölf Wochen 13 von 20 Frauen und nach 36 Wochen drei von fünf Frauen kontinent. Bei zwei Frauen wurde ein vorübergehender Einmalkatheterismus notwendig. Flynn et al. konnten bei schwerer Dranginkontinenz bei 20 Frauen eine Reduktion der täglichen Inkontinenzepisoden von durchschnittlich 7/Tag auf

1,66/Tag nach drei Monaten erreichen; danach nahm die Zahl der Inkontinenzepisoden wieder auf 4/Tag zu, so dass in dieser Arbeit der Therapieeffekt über drei Monate nachweisbar war [16].

Popat et al. verglichen den Einsatz von 200 MU bzw. 300 MU Botulinumtoxin bei nicht-neurogener bzw. neurogener Detrusorüberaktivität [17]. Dabei waren die Therapieergebnisse trotz niedrigerer BTX-A-Dosis bei nicht-neurogener Detrusorüberaktivität vergleichbar, mit etwas besseren Therapieergebnissen bei neurogener Detrusorüberaktivität (**Tab. 8**). Ob diese Tendenz zu besseren Therapieergebnissen bei neurogener Detrusorüberaktivität durch die höhere BTX-A-Dosis hervorgerufen wird, bleibt in der Arbeit ungeklärt. Auch in dieser Untersuchung mußten 69 % der Patienten mit neurogener Detrusorüberaktivität und 19 % der Patienten mit nicht-neurogener Detrusorüberaktivität postoperativ einen intermittierenden Einmalkatheterismus durchführen.

Weitere, zurzeit nicht gesicherte Indikationen für eine Botulinum-Therapie

Interstitielle Zystitis

BTX-A wurde bei Patienten mit klinisch gesicherter interstitieller Zystitis eingesetzt. Im Gegensatz zur Detrusorüberaktivität erfolgte in den vor-

liegenden Untersuchungen die BTX-A-Injektion in das Trigonum und in den Blasenboden, um die hier vorliegende dichte sensorische Innervation zu treffen, ohne gleichzeitig die Blasenentleerung durch eine chemische Denervierung der Detrusormuskulatur zu beeinträchtigen. Für die in den Arbeiten postulierte Wirkung von Botulinum auf sensorische Nervenfasern gibt es aber zurzeit keine experimentell abgesicherten pathophysiologischen Grundlagen. Smith et al. berichten über einen deutlichen Therapieeffekt bei 13 Patienten mit interstitieller Zystitis nach BTX-A-Injektion in das Trigonum und in den Harnblasenboden mit einer Steigerung der maximalen Blasenkapazität um ca. 58 % und einer Reduktion der Miktionsfrequenz um ca. 45 %. Die Schmerzen besserten sich – gemessen an einer visuellen Analogskala – um 79 %. Die subjektive Befundbesserung war für drei Monate nachweisbar [18]. In einem vergleichbaren Therapieansatz mit simultaner BTX-A-Injektion sowohl in die Detrusormuskulatur (100 MU) wie auch in das Trigonum (100 MU) konnte Kuo dagegen nur bei zwei von zehn Patienten mit interstitieller Zystitis eine subjektive Befundverbesserung erreichen; kein Patient wurde symptomfrei [19]. Kuo, sonst ein Protagonist der Botulinum-Therapie, folgert daraus, dass Botulinum in der Therapie der interstitiellen Zystitis keinen Stellenwert hat.

Sonstige Blasenentleerungsstörungen

Erste limitierte Anwendungsbeobachtung bei schlaffer Blase (Detrusor underactivity) oder subvesikaler Obstruktion sind beschrieben [20, 21]. Diese letztendlich bisherigen Einzelfallberichte bedürfen aber der weiteren Überprüfung in größeren Untersuchungsreihen.

Zusammenfassung

Sowohl für BTX-A wie auch für BTX-B konnte durch Studien der

Tab. 6: Europaweite Ergebnisse der BTX-A-Injektion bei neurogener Detrusorüberaktivität [10]

	RV (ml)	MCBC (ml)	MVP (cm H ₂ O)	Compl.
Vor Op.	236	272	61	32
12 Wochen nach Op.	387	420	30	72
36 Wochen nach Op.	291	352	44	51
p-value nach 12 Wo.	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	p = 0,0001
p-value nach 36 Wo.	p < 0,01	p < 0,0001	p < 0001	n.s.

RV = Reflexvolumen (Harnblasenvolumen bei reflektorischer Miktion)
 MCBC = Mittlere, urodynamisch ermittelte Blasenkapazität (mean cystometric bladder capacity)
 MVP = Miktionsdruck (mean voiding pressure)
 Compl. = Blasencompliance ml/cm H₂O
 n.s. = Nicht signifikant

Tab. 7: Therapieergebnisse bei BTX-A-Injektion bei neurogener Detrusorüberaktivität im Kindesalter

	RV (ml)		MCBC (ml)		max DP (cm H ₂ O)	
	präop.	postop.	präop.	postop.	präop.	postop.
Riccabona et al., 2004 (n=15)	72	298	136	297	79	43
Schulte-Baukloh et al., 2005 (n=20)	97	179	163	220	60	35

RV = Reflexvolumen

MCBC = Mittlere, urodynamisch ermittelte Blasenkapazität (mean cystometric bladder capacity)

max DP = Maximaler Detrusordruck (detrusor pressure) bei Miktion

therapeutische Benefit bei Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie sowie bei neurogener sowie nicht-neurogener Detrusorüberaktivität eindrucksvoll belegt werden. Der Therapieeffekt ist in der Regel zwischen sechs und neun Monaten nachweisbar, in Einzelfällen auch über mehr als ein Jahr. Beim nicht-neurogenen Dysfunctional voiding ist die Datenlage limitiert, der therapeutische Benefit nicht sicher nachgewiesen. Die Therapieergebnisse der Botulinum-Injektion bei der interstitiellen Zystitis sind widersprüchlich; die postulierte Wirkung von Botulinumtoxinen auf sensorische Nervenfasern ist nicht experimentell bewiesen und Plazebo-kontrollierte Studien fehlen. Der Einsatz von Botulinum wird sich aber in der Urologie in Zukunft sicherlich auf weitere Indikationen bei Blasenentleerungsstörungen unterschiedlicher Genese ausweiten. Insgesamt hat das Botulinumtoxin die therapeutischen Möglichkeiten bei der Behandlung der Harnblasenentleerungsstörun-

Literatur:

- [1] Haferkamp A, Schurch B, Reitz A, et al. 2004. Lack of ultrastructural detrusor changes following endoscopic injection of botulinum toxin type a in overactive neurogenic bladder. *Eur Urol* 46:784-791.
- [2] Reitz A, Schurch B. 2004. Botulinum toxin type B injection for management of type A resistant neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 171:804-805.
- [3] Ghei M, Maraj BH, Miller R, et al. 2005. Effects of botulinum toxin B on refractory detrusor overactivity: a randomized, double-blind, placebo controlled, crossover trial. *J Urol* 174:1873-1877.
- [4] Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, et al. 1988. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter-dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol* 139:919-922.
- [5] Schurch B, Hauri D, Rodic B, et al. 1996. Botulinum-toxine A as a treatment of detrusor-sphincter-dyssynergia: a prospective study in 24 spinal cord injury patients. *J Urol* 155: 1023-1029.
- [6] De Sèze M, Petit H, Gallien P, et al. 2002. Botulinum A toxine and detrusor sphincter dyssynergia: a double-blind lidocain controlled study in 13 patients with spinal cord disease. *Eur Urol* 42:56-62.
- [7] Kuo HC. 2003. Botulinum A toxin urethral injection for the treatment of lower urinary tract dysfunction. *J Urol* 170:1908-1912.
- [8] Steinhardt GF, Naseer S, Cruz OA. 1997. Botulinum toxin: a novel treatment for dramatic

urethral dilatation associated with dysfunctional voiding. *J Urol* 158:190-191.

[9] Stöhrer M, Schurch B, Kramer G, et al. 1999. Botulinum 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.

[10] Reitz A, Stöhrer M, Kramer G, et al. 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* 45:510-515.

[11] Schulte-Baukloh H, Michael T, Sturzebecher B, Knispel H. 2003. Botulinum-A toxin detrusor injection as a novel approach in the treatment of bladder spasticity in children with neurogenic bladder. *Eur Urol* 44:139-143.

[12] Riccabona M, Koen M, Schindler M, et al. 2004. Botulinum-A toxin injection into the detrusor: a safe alternative in the treatment of children with myelomeningocele with detrusor hyperreflexia. *J Urol* 171:845-848.

[13] Schulte-Baukloh H, Knispel H, Stolze T, et al. 2005. Repeated botulinum-A toxin injections in treatment of children with neurogenic detrusor overactivity. *Urology* 66:865-870.

[14] Kuo HC. 2005. Clinical effects of suburothelial injection of botulinum A toxin on patients with nonneurogenic detrusor overactivity refractory to anticholinergics. *Urology* 66:82-87.

[15] 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: 1735-1740.

[16] Flynn MK, Webster GD, Amundsen CL. 2004. The effect of botulinum-A toxin on patients with severe urge urinary incontinence. *J Urol* 172:2316-2320.

[17] Popat R, Apostolidis A, Kalsi V, et al. 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* 174:984-989.

[18] Smith CP, Radziszewski P, Borkowski A, et al. 2004. Botulinum toxin A has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. *Urology* 64:871-875.

[19] Kuo HC. 2005. Preliminary results of suburothelial injection of botulinum a toxin in the treatment of chronic interstitial cystitis. *Urol Int* 75:170-174.

[20] Kuo HC. 2003. Effect of botulinum a toxin in the treatment of voiding dysfunction due to detrusor underactivity. *Urology* 61:550-554.

[21] Kuo HC. 2005. Prostate botulinum A toxin injection – an alternative treatment for benign prostatic obstruction in poor surgical candidates. *Urology* 65:670-674.

Verfasser:

Prof. Dr. med. Gerhard Zöller, Urologische Universitätsklinik Göttingen, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen, Tel.: (0551) 392641, Fax: (0551) 392213, E-Mail: gzoeller@med.uni-goettingen.de

Tab. 8: Vergleich der BTX-A-Injektion bei neurogener und nicht-neurogener Detrusorüberaktivität [17]

	Neurogene Detrusorüberaktivität (300 MU BTX-A) (n = 44)			Nicht-neurogene Detrusorüberaktivität (200 MU BTX-A) (n = 31)		
	MCBC (ml)	max DP (cm H ₂ O)	Inkontinenz Episoden	MCBC (ml)	max. DP (cm H ₂ O)	Inkontinenz Episoden
Vor Op.	229	61	313	140	62	3,2
16 Wo. nach Op.	427	26	263	327	45	0,6
	p < 0,0001	p < 0,0001	p = 0,16	p < 0,0008	p < 0,027	p = 0,016

MCBC = Mittlere, urodynamisch ermittelte Blasenkapazität (mean cystometric bladder capacity)

maxDP = Maximaler Detrusordruck (detrusor pressure) bei Miktion

Inkontinenz-Episoden = Anzahl an unwillkürlichem Urinverlust/24 Stunden