

Aus der Abteilung Urologie  
(Prof. Dr. med. R.-H. Ringert)  
im Zentrum Chirurgie  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

---

**Botulinumtoxin-Typ A - eine Therapieoption bei überaktiven und nicht-neurogenen Blasenentleerungsstörungen (retrospektive Datenanalyse)**

INAUGURAL - DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät  
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von  
Katharina Zachert  
aus  
Lübben

Göttingen 2009

**Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel**

**I.      Berichterstatter: PD Dr. med. H. Loertzer**

**II.     Berichterstatter/in:**

**III.    Berichterstatter/in:**

**Tag der mündlichen Prüfung:**

---

Abbildungsverzeichnis.....	VII
Tabellenverzeichnis.....	IX
Abkürzungsverzeichnis.....	X
1 Einleitung.....	1
1.1 Botulinumtoxin.....	2
1.1.1 Historische Grundlagen.....	2
1.1.2 Grundlagen der Substanz .....	3
1.1.3 Wirkmechanismus.....	3
1.1.4 Nebenwirkungen .....	4
1.1.5 Botulismus.....	5
1.1.6 Indikationen.....	6
1.1.7 Kontraindikationen .....	7
1.1.8 Präparate und Dosisäquivalenz .....	8
1.2 Botulinumtoxin bei neurogenen Blasenentleerungsstörungen .....	9
1.2.1 Definition neurogener Blasenentleerungsstörungen .....	9
1.2.2 Funktion und Aufbau der Blase .....	9
1.2.3 Innervation und Steuerung der Miktion .....	9
1.2.4 Einteilung neurogener Blasenentleerungsstörungen.....	11
1.2.5 Pathophysiologie.....	12
1.2.6 Komplikationen.....	12
1.2.7 Diagnostik .....	13
1.2.8 Therapie.....	15

---

1.2.8.1	Allgemeine Therapieansätze.....	15
1.2.8.2	Konservative Therapiemaßnahmen .....	16
1.2.8.3	Operative Therapiemaßnahmen .....	16
1.2.8.4	Botulinumtoxin bei neurogener Detrusorhyperreflexie .....	17
1.3	Botulinumtoxin bei nicht-neurogenen Blasenentleerungsstörungen.....	20
1.4	Ziel der Untersuchung.....	20
2	Material und Methoden.....	21
2.1	Patienten .....	21
2.2	Vor der Injektion .....	21
2.3	Durchführung der Zystometrie.....	22
2.4	Durchführung der Injektion .....	26
2.5	Nach der Injektion .....	29
2.6	Statistische Auswertung .....	29
2.7	Dokumentationsbögen .....	29
3	Ergebnisse .....	30
3.1	Patientendaten .....	30
3.2	Diagnosen .....	31
3.3	Die Injektion von Botulinumtoxin .....	32
3.3.1	Injektionszyklen.....	32
3.3.2	Injektionsanzahl .....	33
3.3.3	Injektionsmenge.....	33
3.3.3.1	Präparate .....	33

---

3.3.3.2	Injektionseinheiten .....	34
3.3.3.3	Lösung in Natriumchlorid .....	35
3.3.4	Injektionsort.....	35
3.3.5	Zeitintervalle.....	36
3.3.5.1	Interinjektionsintervalle.....	36
3.3.5.2	Zeitintervalle zwischen Injektion und Zystometrie .....	37
3.3.6	Op-Verfahren .....	38
3.4	Die Zystometrie .....	38
3.4.1	Anzahl der Untersuchungen.....	38
3.4.2	Meßwerte .....	38
3.4.2.1	Maximale Blasenkapazität .....	39
3.4.2.2	Maximaler Detrusordruck.....	45
3.4.3	Zusammenfassung.....	46
3.5	Kontinenz .....	47
3.5.1	Injektion 1.....	47
3.5.2	Injektion 2.....	47
3.5.3	Injektion 3.....	48
3.5.4	Injektion 4.....	48
3.5.5	Injektion 5.....	48
3.5.6	Injektion 6.....	48
3.5.7	Injektion 7 bis 13 .....	49
3.5.8	Zusammenfassung.....	49

---

3.6	Katheterversorgung.....	50
3.7	Wirkdauer.....	51
3.7.1	Injektion 1.....	51
3.7.2	Injektion 2.....	51
3.7.3	Injektion 3.....	51
3.7.4	Injektion 4.....	52
3.7.5	Injektion 5.....	52
3.7.6	Injektion 6.....	52
3.7.7	Injektion 7 bis 13 .....	52
3.7.8	Zusammenfassung.....	53
3.8	Schmerzen .....	54
3.8.1	Injektion 1.....	54
3.8.2	Injektion 2.....	54
3.8.3	Injektion 3.....	55
3.8.4	Injektion 4.....	55
3.8.5	Injektion 5.....	55
3.8.6	Injektion 6 bis 13 .....	55
3.8.7	Zusammenfassung.....	56
3.9	Zufriedenheit .....	56
3.9.1	Injektion 1.....	56
3.9.2	Injektion 2.....	57
3.9.3	Injektion 3 bis 13 .....	57

---

3.9.4	Zusammenfassung.....	58
3.10	Weitere Behandlungen.....	59
3.11	Unerwünschte Wirkungen .....	60
3.12	Zusammenfassung.....	61
4	Diskussion .....	62
4.1	Allgemeine Betrachtungen .....	62
4.2	Diskussion der Methodik .....	63
4.2.1	Injektionsanzahl .....	63
4.2.2	Injektionsmenge .....	63
4.2.2.1	Präparate .....	64
4.2.2.2	Injektionseinheiten .....	64
4.2.2.3	Lösung in Natriumchlorid .....	66
4.2.3	Injektionsort.....	67
4.2.4	Zeitintervalle.....	67
4.2.4.1	Interinjektionsintervalle.....	68
4.2.4.2	Zeitintervalle zwischen Injektion und Zystometrie .....	68
4.3	Diskussion der Ergebnisse.....	69
4.3.1	Meßwerte der Zystometrie .....	69
4.3.1.1	Maximale Blasenkapazität .....	69
4.3.1.2	Maximaler Detrusordruck.....	70
4.3.2	Kontinenz .....	71
4.3.3	Wirkdauer.....	72

---

4.3.4	Schmerzen .....	74
4.3.5	Zufriedenheit .....	75
4.3.6	Unerwünschte Wirkungen .....	76
4.4	Abschließende Betrachtungen .....	77
5	Zusammenfassung .....	78
	Literaturverzeichnis .....	80
	Anhang .....	93
	Anhang 1: Aufklärungsbogen über die Behandlung mit Botulinumtoxin-Typ A bei Blasenentleerungsstörungen mit Einverständniserklärung .....	93
	Anhang 2: Urodynamischer Untersuchungsbefund.....	96
	Anhang 3: Dokumentationsbogen für die Injektionsbehandlung mit Botulinumtoxin-Typ A (Patientin) .....	97
	Anhang 4: Dokumentationsbogen für die Injektionsbehandlung mit Botulinumtoxin-Typ A (Patient) .....	98

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Struktur des Botulinumtoxins (Schurch 2002, S. 39) .....	3
Abbildung 2: Wirkmechanismus von Botulinumtoxin (Schurch 2002, S. 40) .....	4
Abbildung 3: Innervation der Harnblase (Schurch 2000, S. 1619).....	10
Abbildung 4: Formen der neurogenen Blase (nach Sökeland et al. 2004b) .....	11
Abbildung 5: Urodynamik bei Multipler Sklerose .....	14
Abbildung 6: Urodynamik bei Z.n. LWK 3-5-Fraktur .....	14
Abbildung 7: Arbeitsmaterialien für die Zystometrie .....	23
Abbildung 8: Untersuchungsstuhl mit Uroskop.....	23
Abbildung 9: Bildschirm mit Drucker.....	25
Abbildung 10: Bildschirm für die MCU .....	26
Abbildung 11: Arbeitsmaterialien für die Injektionsbehandlung .....	27
Abbildung 12: Einführen des Zystoskopes .....	27
Abbildung 13: Injektion in den M. detrusor vesicae .....	28
Abbildung 14: Altersverteilung .....	30
Abbildung 15: Anzahl der Patienten mit neurogenen Blasenentleerungsstörungen .	31
Abbildung 16: Anzahl der Patienten mit nicht-neurogenen Blasenentleerungs- störungen .....	32
Abbildung 17: Injektionsanzahl.....	33
Abbildung 18: Anwendungshäufigkeit der Präparate.....	34
Abbildung 19: Gesamte Injektionsmenge der einzelnen Präparate .....	35
Abbildung 20: Injektionsort insgesamt .....	36

---

Abbildung 21: Interinjektionsintervalle .....	37
Abbildung 22: Durchschnittliche Blasenkapazitäten im Verlauf .....	39
Abbildung 23: Mittelwerte der maximalen Blasenkapazitäten BK1 und BK2 .....	40
Abbildung 24: Veränderungen der maximalen Blasenkapazitäten nach der ersten Injektion (BK2).....	41
Abbildung 25: Durchschnittliche Detrusordrücke der Messungen DD1 bis DD4.....	45
Abbildung 26: Verlauf der Inkontinenzrate präoperativ (a) und postoperativ (b) in allen 13 Injektionsbehandlungen .....	50
Abbildung 27: Durchschnittliche Wirkdauer in Injektionszyklus 1 bis 6.....	54
Abbildung 28: Schmerzen prä- und postoperativ insgesamt.....	56
Abbildung 29: Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie in Injektion 1 bis 13 .....	59

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Präparate von Botulinumtoxin .....	8
Tabelle 2: Ursachen für Störungen der Harnblasenfunktion (Auswahl) .....	12
Tabelle 3: Diagnostische Maßnahmen .....	13
Tabelle 4: Injektionszyklen und Anzahl der Patienten .....	32
Tabelle 5: Durchschnittliche Zeitintervalle zwischen Injektion und Zystometrie.....	38
Tabelle 6: Anzahl der Zystometrien .....	38
Tabelle 7: Bezeichnung der Messung .....	39
Tabelle 8: Mittelwerte der Messungen BK1 bis 10 und deren Veränderungen.....	44
Tabelle 9: Bezeichnung der Messung .....	45
Tabelle 10: Mittelwerte der Detrusordrücke und deren Veränderungen .....	46
Tabelle 11: Anzahl der Patienten mit Kontinenz und Inkontinenz (prä- und post- operativ) .....	49
Tabelle 12: Darstellung der Wirkung in Injektionszyklus 1 bis 13 .....	53
Tabelle 13: Studie mit den verwendeten Einheiten Botox®.....	65
Tabelle 14: Studie mit Äquivalenzverhältnis von Botox® zu Dysport®.....	65

## Abkürzungsverzeichnis

• Abb.	Abbildung
• BK	Blasenkapazität
• BoNT-A	Botulinum-Neurotoxin-Typ A
• BSG	Bundessozialgericht
• bzw.	beziehungsweise
• ca.	circa
• Ch	Charière
• cmH <sub>2</sub> O	Zentimeter Wassersäule
• DD	Detrusordruck
• d.h.	das heißt
• EMG	Elektromyogramm
• et al.	et alii (und andere)
• h	Stunde
• l	Liter
• Inj.	Injektion
• kD	Kilodalton
• LD	letale Dosis
• LUTS	lower urinary tract symptoms
• LWK	Lendenwirbelkörper
• M.	Morbus, Musculus
• max.	maximal
• MCU	Miktionszysturethrographie
• mg	Milligramm
• µg	Mikrogramm
• µV	Mikrovolt
• min	Minute
• min.	minimal
• ml	Milliliter
• mm	Millimeter
• MS	Multiple Sklerose

- 
- MU mouse unit
  - N. Nervus
  - NaCl Natriumchlorid
  - Op Operation
  - $P_{abd}$  abdominaler Druck
  - $P_{det}$  Detrusordruck
  - $P_{ves}$  vesikulärer Druck
  - $Q_{ura}$  Flußrate
  - s Sekunde
  - SD Standardabweichung
  - SWK Sakralwirbelkörper
  - Tab. Tabelle
  - TUR-B Transurethrale Resektion der Blase
  - TVT tensionfree vaginal tape
  - U Unit
  - UD Urodynamik
  - WD Wirkdauer
  - Z.n. Zustand nach
- Symbole:
- % Prozent
  - °C Grad Celsius

# 1 Einleitung

*„Ein Gift kann nicht nur Leben zerstören, sondern auch genutzt werden, um Kranke zu behandeln.“*

*Claude Bernard 1878; S. 237*

Der Physiologe Claude Bernard schrieb bereits im 19. Jahrhundert über Gifte und deren denkbaren nützlichen Gebrauch für Kranke. Heute wird Botulinumtoxin, die giftigste natürliche Substanz der Welt, dem menschlichen Organismus zunutze gemacht: Schon lange wird es nicht mehr allein als Faltenkiller, sondern auch als Therapeutikum bei verschiedensten Erkrankungen eingesetzt.

Eine Therapieoption, die in der vorliegenden Arbeit untersucht wird, besteht in der intravesikalen Injektion von Botulinumtoxin bei neurogenen und nicht-neurogenen Blasenentleerungsstörungen.

## 1.1 Botulinumtoxin

### 1.1.1 Historische Grundlagen

Die erste Beschreibung von Botulismus stammt aus dem Jahre 1735 (Dickson 1920). Die ersten vollständigen Beschreibungen der Krankheitssymptome veröffentlichte Dr. Justinus Christian Kerner (Kerner 1817), weshalb der Botulismus damals auch Kerner'sche Erkrankung genannt wurde. Erst 1895 gelang dem belgischen Mikrobiologen Emile Pierre van Ermengem der Nachweis des Toxinproduzenten *Clostridium botulinum* im Stuhl von Erkrankten. Nach einem Begräbnis, bei dem die Anwesenden kontaminierte Nahrung verzehrt hatten, war es zum Ausbruch der Erkrankung gekommen (van Ermengem 1897). Er war es auch, der dem Bakterium den Namen „*Bacillus botulinus*“ gab, abgeleitet von dem lateinischen Wort „*botulus*“ für Wurst (Erbguth und Naumann 2000).

Zur Zeit der Weltkriege bestand in den USA ein erhöhtes Interesse an Botulinumtoxin im Hinblick auf die Entwicklung von biologischen Kampfstoffen, sodaß die Forschung auf diesem Gebiet weiter vorangetrieben wurde (Arnon et al. 2001). Im Jahre 1946 gelang es Edward J. Schantz, BoNT-A (Botulinum-Neurotoxin-Typ A) in kristalliner Form zu extrahieren (Schantz und Johnson 1997).

1980 setzt der Ophthalmologe Dr. Alan Scott die Substanz erstmalig zur Behandlung des Strabismus ein (Scott 1981). Der Schritt in die ästhetische Medizin wurde 8 Jahre später mit dem Beginn der Erforschung von Möglichkeiten zur Faltenkorrektur vollzogen (Carruthers JD und Carruthers JA 1992). Im selben Jahr gab es die erste Zulassung von Botulinumtoxin A durch die Food and Drug Administration in den USA zur Behandlung von Blepharospasmus und Strabismus (Klein und Glogau 2000). Die erste Zulassung in Deutschland erfolgte 1993 zur Therapie von Blepharospasmus und Spasmus hemifacialis.

In den folgenden Jahren erlangte die Substanz immer mehr Popularität und entwickelte sich zu einem bedeutenden Therapeutikum für diverse Indikationen. Mittlerweile wird sie in verschiedensten Fachgebieten wie der Gastroenterologie, Dermatologie und Urologie eingesetzt und bietet hier sicherlich auch in Zukunft genügend Raum für weitere Entwicklungen.

### 1.1.2 Grundlagen der Substanz

Bislang wurden sieben verschiedene Serotypen von Botulinumtoxin identifiziert: Serotyp A, B, C (C1 und C2), D, E, F und G (Simpson 1986). Von diesen finden besonders Typ A, in geringerem Umfang auch Typ B, klinische Anwendung (Aoki 2001). Neuere Studien zeigen ebenso einen klinischen Einsatz der Typen C und F, wobei Typ C eine Vergleichbarkeit in der Effektivität mit Typ A zugeschrieben wird (Eleopra et al. 1997, 2002, Morbiato et al. 2007), hingegen wird Typ F durch eine etwas verkürzte Wirkdauer charakterisiert (Aoki und Guyer 2001).

Produziert von *Clostridium botulinum*, einem sporenbildenden Anaerobier, besteht das Molekül aus einer schweren (100kD) und einer leichten Kette (50kD), die über eine Disulfidbrücke miteinander verbunden sind (Hambleton 1992). Das Neurotoxin liegt in einem Proteinkomplex verbunden mit Hämagglutinin vor, wovon der Serotyp A ein Gewicht von 900kD aufweist (DasGupta 1994).

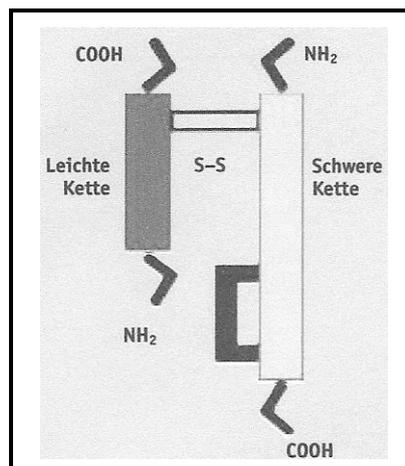


Abbildung 1: Struktur des Botulinumtoxins (Schurch 2002, S. 39)

### 1.1.3 Wirkmechanismus

Voraussetzung für eine Wirkung des Toxins an der Zelle ist die Bindung der schweren Kette an cholinerge Nervenendigungen, die eine Aufnahme der leichten Kette mittels Endozytose in die Zelle ermöglicht. Diese ist für die eigentliche toxische Wirkung verantwortlich. Sie führt zu einer irreversiblen Blockierung der Proteine SNAP-25, die den Transport der Acetylcholinvesikel zur Zellwand bewirken (Black JD und Dolly 1986). Damit hemmt das Toxin die Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin in den synaptischen Spalt. So verhindert es die Erregungsweiterleitung mit

daraus resultierender schlaffer Parese der quergestreiften Muskulatur, Atonie der glatten Muskulatur bzw. Sekretionshemmung cholinerg innervierter Drüsen (Simpson 1980, Jankovic und Schwartz 1991, Banerjee et al. 2006).

Aufgrund der Irreversibilität dieser Blockierung führt erst die Bildung neuer funktionsfähiger Synapsen durch das Aussprossen von Axonen peripherer Nerven zum Zielgewebe hin zu einer Reinnervation des Gewebes (Alderson et al. 1991).

Die Wirkdauer an der Skelettmuskulatur von etwa drei Monaten ist kürzer als am autonomen Nervensystem. Hier kommt es aus noch nicht geklärten Gründen zu einer erheblich längeren Wirkdauer von sechs bis zwölf Monaten (Stöhrer et al. 2007).

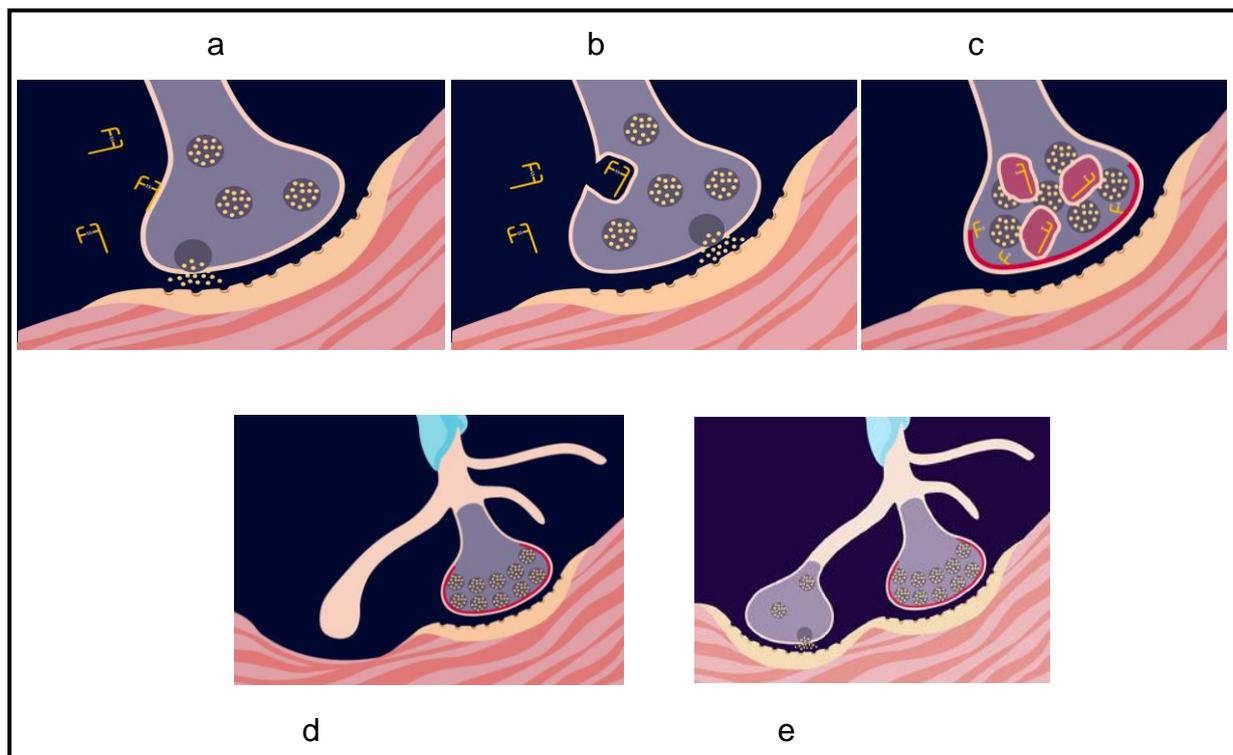


Abbildung 2: Wirkmechanismus von Botulinumtoxin (Schurch 2002, S. 40)

(a-c: Bindung des Toxins an cholinerge Nervenendigungen, Aufnahme des Toxins, Hemmung der Freisetzung von Acetylcholin in den synaptischen Spalt; d-e: Regeneration durch Aussprossen von Axonen, Reinnervation des Gewebes)

#### 1.1.4 Nebenwirkungen

Grundsätzlich ist die Gabe von Botulinumtoxin eine nebenwirkungsarme Therapieform (Grosse et al. 2005). Generell werden lokale Nebenwirkungen (Parästhesien, Schmerzen oder kleinere Hämatome im Bereich der Injektionsstelle) von systemi-

schen Nebenwirkungen unterschieden. Zu ihnen gehören Symptome wie allgemeine Muskelschwäche, Fieber, allergische Reaktionen, Exantheme, Schluck-, Sprech- und Sehstörungen (Ptosis, Diplopie, Tränenfluß), Atemprobleme sowie kardiovaskuläre Ereignisse (Jankovic 1994, De Laet und Wyndaele 2005, Wyndaele und Van Dromme 2002).

Diese Symptome sind sehr selten und können bei extrem hohen Dosen auftreten. Sie sind jedoch vollständig reversibel und klingen nach einigen Wochen wieder ab (Stöhrer et al. 2007, Moore und Blumhardt 1991, Poewe et al. 1998).

### **1.1.5 Botulismus**

Botulismus beschreibt eine systemische Erkrankung, die durch eine Intoxikation mit Botulinumtoxin hervorgerufen wird. Neben der häufigsten Form, dem Nahrungsmittelbotulismus, unterscheidet man den Säuglings- und den Wundbotulismus (Weber et al. 1994). Beim Nahrungsmittelbotulismus kommt es zur Aufnahme des Toxins über kontaminierte Nahrung, in der sich Sporen unter anaeroben Bedingungen vermehren konnten, wie es beispielsweise in Konserven der Fall ist (Robinson und Nahata 2003). Während der Säuglingsbotulismus durch einen Befall der noch unreifen Darmflora bei Säuglingen charakterisiert ist, kommt es beim Wundbotulismus zu einer Keimbesiedlung anaerober Wundverhältnisse (Shapiro et al. 1998).

Erste unspezifische Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit und Bauchschmerzen treten meist innerhalb von 12 bis 36 Stunden auf (Rodrigo et al. 1999). Es folgen Symptome wie Ptosis, Diplopie, Schluck- und Sprechstörungen, Diarrhoe, Ileus, die nach ungefähr 4 bis 10 Tagen zum Tod durch Atemlähmung und Herzstillstand führen (Burgis 2005). Die Letalität ist in den letzten Jahrzehnten auf 10% zurückgegangen (Centers for Disease Control and Prevention 1998).

Therapeutisch obligat sind eine intensivmedizinische Überwachung und die Gabe von Antitoxin (A, B und E). Es sollte nach Diagnosestellung so schnell wie möglich gegeben werden, da es lediglich zu einer Inaktivierung des noch ungebundenen Toxins führt (Black RE und Gunn 1980).

### 1.1.6 Indikationen

Eine Zulassung erhielt Botulinumtoxin für die Indikationen Spasmus hemifacialis, Blepharospasmus, Torticollis spasmodicus, Hydrosis axillaris sowie bei fokalen Spastizitäten wie der Spitzfußstellung bei Patienten mit infantiler Zerebralparese und der Flexorenspastik des Armes bei Schlaganfallpatienten (Jost und Kohl 2001, Ceballos-Baumann 2001, Naumann 2001, Kirschner et al. 2001).

Darüber hinaus wird Botulinumtoxin als *off-label use* bei zahlreichen Indikationen eingesetzt. Hierzu zählen weitere Formen der Dystonien wie oromandibuläre Dystonien (Tan und Jankovic 1999), Dysphonien (Boutsen et al. 2002) und aufgabenspezifische Extremitätendystonien, z.B. der Schreibkrampf (Cole et al. 1995). Auch bei Bewegungsstörungen wie Myoklonien, Tics und Tremor findet die Substanz zunehmend Anwendung (Jankovic 1994, Koller et al. 2000). Sie wird außerdem bei übersteigter Drüsensekretion wie der palmaren Hyperhidrose, Hypersalivation, Hyperlakrimation und dem Frey-Syndrom eingesetzt (Saadia et al. 2001, Pal et al. 2000). Zudem wird Botulinumtoxin bei Funktionsstörungen der glatten Muskulatur verwendet, beispielsweise bei Achalasie und chronischer Analfissur (Pasricha et al. 1996, Jost und Schimrigk 1994). Weiterhin werden chronische Schmerzzustände (Spannungskopfschmerz, Migräne) damit therapiert (Rollnik et al. 2000, Silberstein et al. 2000). Erfolgreichen Einsatz findet Botulinumtoxin auch im Bereich der ästhetischen Medizin zur Korrektur mimischer Falten (Carruthers und Carruthers 1998).

Im Bereich der Urologie fand Botulinumtoxin erste Anwendung bei der Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie (Dykstra et al. 1988). Im Jahre 1999 wurde es erstmalig bei neurogener Detrusorhyperaktivität (Stöhrer et al. 1999b, Schurch et al. 2000), später auch bei nicht-neurogener Detrusorhyperaktivität eingesetzt (Leippold et al. 2003, Schmid et al. 2008).

Eine weitere Indikation für die Behandlung mit Botulinumtoxin besteht bei chronischem Pelvic-pain-Syndrom bzw. chronischem Prostatic-pain-Syndrom (Kastner 2008) sowie bei interstitieller Zystitis (Smith et al. 2004).

Jüngst wird in Studien ebenso eine intraprostatiche Injektion bei benigner Prostatahyperplasie einhergehend mit LUTS (lower urinary tract symptoms) beschrieben (Oeconomou et al. 2008, Apostolidis et al. 2009).

Für eine Rechtfertigung des *off-label use* ist laut Bundessozialgerichtsurteil das Vorliegen von drei Kriterien erforderlich (BSG, Urteil vom 19.03.2002, Aktenzeichen B 1 KR 37/00 R, NJW 2003):

1. es handelt sich um eine schwerwiegende (lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende) Erkrankung oder
2. es ist keine andere Therapie verfügbar oder
3. es besteht durch klinische Studien und wissenschaftliche Publikationen belegt eine begründete Aussicht auf Behandlungserfolg.

Dabei müssen die Patienten über den Zulassungsstatus hinreichend aufgeklärt werden.

### **1.1.7 Kontraindikationen**

Generell sollte Botulinumtoxin nicht bei Erkrankungen der neuromuskulären Übertragung wie der Myasthenia gravis oder dem Lambert-Eaton-Syndrom angewendet werden. Außerdem ist es bei ausgeprägten Myopathien oder Motoneuronerkrankungen kontraindiziert. Gerinnungsstörungen gehören zum einen wegen einer erhöhten Blutungsneigung bei der Injektion, zum anderen wegen einer möglichen systemischen Einschwemmung des Toxins zu den Kontraindikationen. Weiterhin sollte es nicht in der Schwangerschaft und Stillzeit oder bei Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Botulinumtoxin angewendet werden. Aufgrund seines Wirkmechanismus sind bei gleichzeitiger Gabe von Wirkstoffen, die die neuromuskuläre Übertragung beeinträchtigen, beispielsweise Aminoglykosid-Antibiotika, Spectinomycin oder Muskelrelaxanzien des Tubocurarintyps Wechselwirkungen lebensbedrohlichen Ausmaßes möglich.

Kontraindikationen, die es besonders bei der intravesikalen Injektion von Botulinumtoxin zu beachten gilt, sind eine bestehende Schwangerschaft, Gerin-

nungsstörungen und Harnwegsinfektionen (Beschlüsse zu den Arzneimittel-Richtlinien/Anlage 4 vom 16.08.2007 Seite 26, Internet: <http://infomed.mds-ev.de>).

### 1.1.8 Präparate und Dosisäquivalenz

In Deutschland sind momentan vier verschiedene Präparate von Botulinumtoxin Typ A und B erhältlich, wobei Botox® die meistgenutzte Substanz weltweit ist (Schulte-Baukloh et al. 2008):

<b>Botulinumtoxin-Typ A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Botox®: Firma Allergan, Ettlingen, Deutschland</li> <li>• Dysport®: Firma Ipsen Pharma, Ettlingen, Deutschland</li> <li>• Xeomin®: Firma Merz, Frankfurt, Deutschland</li> </ul>
<b>Botulinumtoxin-Typ B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurobloc®: Firma Elan, München, Deutschland</li> </ul>

**Tabelle 1: Präparate von Botulinumtoxin**

All diese Präparate weisen Unterschiede in ihrer pharmakologischen Zusammensetzung und damit hinsichtlich ihrer Dosis und Wirksamkeitsprofile auf (Sievert et al. 2007).

So enthalten alle Präparate neben einem unterschiedlichen Gehalt an Toxin einen ungleich hohen Anteil an Albumin sowie eine Beimengung von entweder Natriumchlorid (Botox®), Laktose (Dysport®) oder Sucrose (Xeomin®) (Ho et al. 2005).

Die biologische Aktivität aller Substanzen wird einheitlich in Mäuseeinheiten (mouse units oder MU oder U) angegeben, wobei 1MU der Toxindosis entspricht, die nach intraperitonealer Injektion für 50% einer bestimmten Mäusepopulation letal ist (LD<sub>50</sub>) (Schantz und Johnson 1990). Die letale Dosis für den Menschen wird mit 0,01mg bei oraler Anwendung angegeben, hingegen sind bei intravenöser Gabe schon 0,003µg tödlich. Die therapeutischen Mengen des Toxins, die bei den verschiedenen Erkrankungen eingesetzt werden, liegen jedoch 25 bis 100mal unter der LD<sub>50</sub>, weshalb Botulinumtoxin als sicheres Medikament gilt.

Trotz der Allgemeingültigkeit dieser genannten Definition weisen die Präparate bei der klinischen Anwendung keine Äquivalenz auf (Schmid et al. 2008), d.h. eine Unit Botox® entspricht zwar einer Unit Xeomin®, nicht jedoch auch einer Unit Dysport®.

Dies impliziert die Notwendigkeit eines suffizienten Umrechnungsfaktors, der in der Literatur vielfach diskutiert wurde. Die meisten Publikationen gehen dabei von einem Verhältnis von 1U Botox® zu 2,5 bis 5U Dysport® aus (Stöhrer et al. 2007, Grosse et al. 2005, Brin und Blitzer 1993, Nüßgens und Roggenkämper 1997, Sampaio et al. 1997, Odergren et al. 1998, Ranoux et al. 2002), es wird allerdings auch von einem Verhältnis von 1:7 berichtet (Durif 1995). Das bedeutet, daß beispielsweise eine häufig angewandte Injektionsmenge von 300 Einheiten Botox® mit 750 oder 1000 Einheiten Dysport® gleichgesetzt werden.

Nicht nur bezüglich der Wirkung, sondern auch hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils weisen die Substanzen Unterschiede auf. Es wird diskutiert, ob Dysport® vermehrt Nebenwirkungen verursacht als Botox® (Grosse et al. 2005, Rosales et al. 2006, Aoki et al. 2006).

## **1.2 Botulinumtoxin bei neurogenen Blasenentleerungsstörungen**

### **1.2.1 Definition neurogener Blasenentleerungsstörungen**

Unter neurogenen Blasenentleerungsstörungen werden alle Störungen der Speicher- und Entleerungsfunktion des unteren Harntraktes bezeichnet, die aufgrund einer neurologischen Grunderkrankung entstanden sind (Karsenty et al. 2008).

### **1.2.2 Funktion und Aufbau der Blase**

Die Blase ist ein glattmuskuläres Hohlorgan, welches den Urin speichert und entleert. Für diese Funktionen ist ein komplexes Muster aus Muskulatur und Innervation notwendig. Der Musculus detrusor vesicae dient einerseits als Reservoir und führt andererseits bei Kontraktion zur Entleerung des Urins (Sökeland et al. 2004a). Der Harnfluß wird durch den M. sphincter externus und internus sowie die Beckenbodenmuskulatur reguliert (Trepel 2004).

### **1.2.3 Innervation und Steuerung der Miktion**

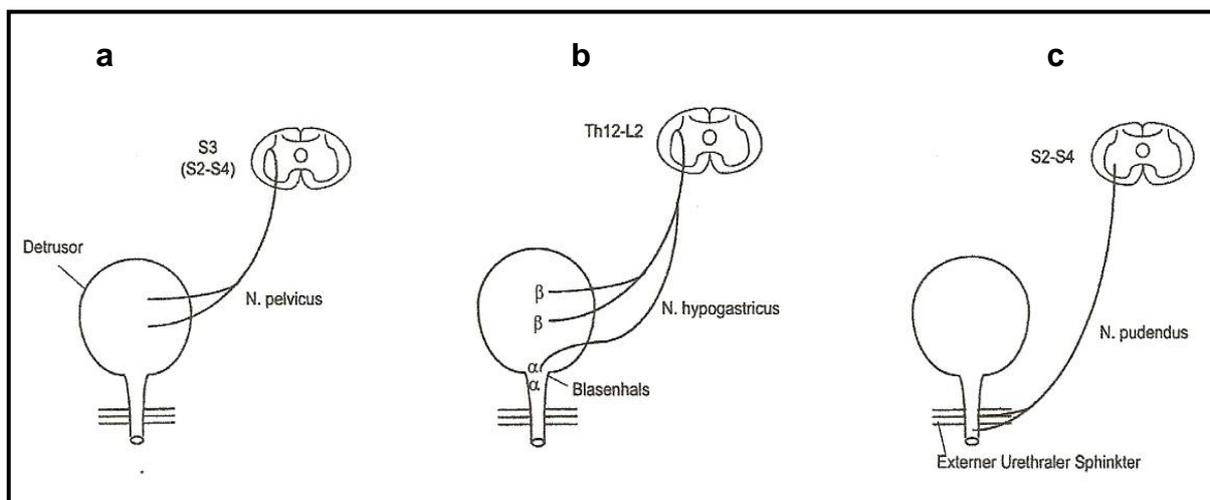
Für die Innervation der Harnblase ist ein Zusammenspiel von vegetativem und somatischem Nervensystem notwendig (Reitz et al. 2005).

Der M. detrusor vesicae wird von parasympathischen Fasern aus dem Sakralmark (S2-S4) aktiviert. Hingegen sind für eine Aktivierung des M. sphincter internus sym-

pathische Fasern aus dem Thorakolumbalmark (Th12-L2) verantwortlich. Diese üben gleichzeitig eine inhibitorische Wirkung auf den M. detrusor vesicae aus, wodurch sie die Blasenentleerung hemmen können. Eine Aktivierung des Sympathikus sorgt also für einen Verschluss der Harnblase, während eine Aktivierung des Parasympathikus zur Entleerung der Blase führt (Trepel 2004).

Ein willkürlich steuerbarer Harnröhrenverschluss wird durch das somatische Nervensystem über den N. pudendus (S2-S4) gewährleistet, welcher den M. sphincter externus innerviert (Garry et al. 1959).

Als übergeordnetes Steuerungszentrum fungiert das pontine Miktionszentrum, das über eine Kontrolle der vegetativen Harnblasenzentren des Rückenmarks eine Koordination der Miktion ausübt. Diesem wiederum übergeordnet sind Blasenzentren des Vorderhirns. Durch ihren hemmenden Einfluß fördern sie die Harnkontinenz und sorgen für eine bewußte Blasenfüllung mit einer willkürlichen Unterdrückung des Harndranges (Trepel 2004, Hautmann und Huland 2006a).



**Abbildung 3: Innervation der Harnblase (Schurch 2000, S. 1619)**

**(a: Parasympathicus: Miktion durch Detrusorstimulation; b: Sympathicus: Kontinenz durch Inhibition des M. detrusor vesicae und Aktivierung des M. sphincter internus; c: Somatisches Nervensystem: Willkürinnervation des M. sphincter externus und des Beckenbodens)**

Durch eine zunehmende Füllung der Blase und eine damit einhergehende Wandspannung werden über sensible Fasern parasympathische Neurone im Sakralmark aktiviert, die wiederum eine Aktivierung des Detrusors bewirken (Trepel 2004). Die Informationen werden außerdem über aufsteigende Bahnen an das pontine Mik-

tionszentrum weitergegeben. Abhängig von Impulsen aus dem Vorderhirn wird über absteigende erregende Bahnen zum Sakralmark die Miktion zugelassen oder aber über hemmende Bahnen unterdrückt (Sökeland et al. 2004a).

#### 1.2.4 Einteilung neurogener Blasenentleerungsstörungen

Es existiert eine große Anzahl von Klassifikationen neurogener Blasenfunktionsstörungen. So wird die Funktion des unteren Harntraktes anhand der International Continence Society (ICS) klinisch eingeteilt (Abrams et al. 1988). Eine eher neurologisch ausgerichtete Einordnung ist die nach Bors und Comarr (Hautmann und Huland 2006b).

Es werden folgende Gruppen unterschieden:

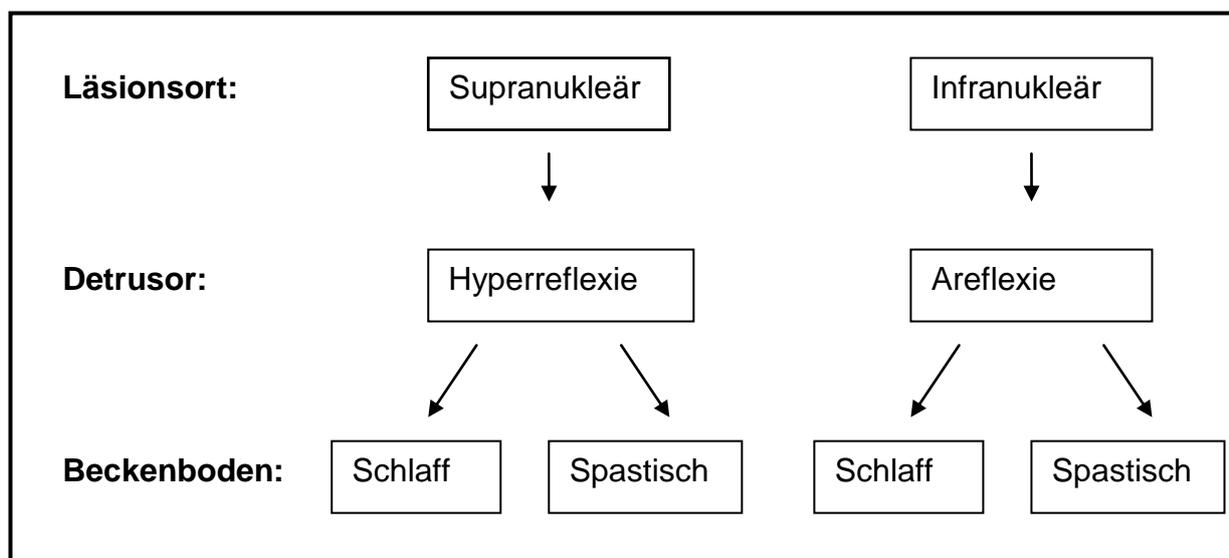


Abbildung 4: Formen der neurogenen Blase (nach Sökeland et al. 2004b)

Während bei Kindern angeborene Ursachen wie eine Spina bifida für eine Störung der Harnblasenfunktion überwiegen, kommen bei Erwachsenen erworbene wie eine Querschnittslähmung in Betracht (Merkle 1997a und b).

Angeborene Ursachen	Erworbene Ursachen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spina bifida</li> <li>• Meningocele</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rückenmarkserkrankungen (Querschnittslähmung, Myelitis, Bandscheibenprolaps)</li> <li>• Degenerative Erkrankungen (M. Parkinson)</li> <li>• Entzündliche Erkrankungen (Multiple Sklerose)</li> <li>• Vaskuläre Erkrankungen (Hirnfarkt, Zerebralsklerose)</li> <li>• Systemische Erkrankungen (Diabetes mellitus)</li> <li>• Tumoren</li> <li>• Operative Eingriffe</li> </ul>

**Tabelle 2: Ursachen für Störungen der Harnblasenfunktion (Auswahl)**

### 1.2.5 Pathophysiologie

Nach traumatischer Durchtrennung des Rückenmarks entsteht zunächst eine spinale Schockphase, die mehrere Wochen bis Monate andauern kann. In dieser Phase ist durch eine Lähmung des Detrusors die Blase funktionsuntüchtig. Es entsteht eine Überlaufblase mit Gefahr der Blasenüberdehnung (Merkle 1997b).

Im Anschluß daran entwickelt sich eine Reflexblase, bei der es zu einer reflektori-schen Kontraktion des Detrusors auch bei geringer Blasenfüllung kommt. Durch die spastische Tonuserhöhung des M. sphincter externus zeigt sich das Bild einer Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie (Masuhr und Neumann 2005, Watanabe et al. 1996).

Bei progredienter inkompletter spinaler Läsion, wie beispielsweise bei der Multiplen Sklerose, kann ein imperativer Harndrang mit Dranginkontinenz und Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie vorliegen (Masuhr und Neumann 2005).

### 1.2.6 Komplikationen

Bei fehlender adäquater Behandlung führen neurogene Blasenfunktionsstörungen durch das Auftreten einer Harninkontinenz kurzfristig zu einer Reduzierung der Lebensqualität. Mittel- und langfristig können lebensbedrohliche Krankheitszustände entstehen, die früher nicht selten zum terminalen Nierenversagen führten (Schurch 2000).

Auch heute noch liegt die Komplikationsrate von Blasenstörungen bei querschnittsgelähmten Patienten mit etwa 25% erheblich über der vergleichbaren urologischen Morbiditätsrate altersentsprechender nichtgelähmter Menschen (Whiteneck et al. 1992).

Wichtige Komplikationen sind die Ausbildung eines vesikorenenal Refluxes bzw. Stauungserscheinungen durch den erhöhten intravesikalen Druck (McGuire et al. 1983). Dadurch wird eine Keimaszension begünstigt, die eine Pyelonephritis nach sich ziehen und die Nierenfunktion einschränken kann (Sökeland et al. 2004b).

Aufgrund einer Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie kommt es zu einer erhöhten Restharnbildung, die wiederum das Auftreten von rezidivierenden Harnwegsinfekten sowie Blasensteinen begünstigt (Merkle 1997a, Alken und Radler 1998).

Für den Krankheitsverlauf ist daher sowohl eine sachgerechte Diagnostik als auch Therapie entscheidend.

### 1.2.7 Diagnostik

Die wichtigsten diagnostischen Maßnahmen sind in der folgenden Tabelle dargestellt, wobei die entscheidende Rolle in der Beurteilung einer neurogenen Blasenentleerungsstörung der Zystomanometrie zukommt (Hautmann und Huland 2006b, Merkle 1997b).

Maßnahme	Speziell
Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorerkrankungen</li> <li>• Miktion (Miktionsprotokoll)</li> <li>• Kontinenz</li> </ul>
Klinische Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurourologischer Status</li> <li>• Sensibilität</li> </ul>
Weiterführende Untersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Urodynamik</li> <li>• Sonographie</li> <li>• Zystoskopie</li> <li>• i.v.-Urogramm (fakultativ)</li> <li>• Miktionszystourethrographie (fakultativ)</li> </ul>

**Tabelle 3: Diagnostische Maßnahmen**

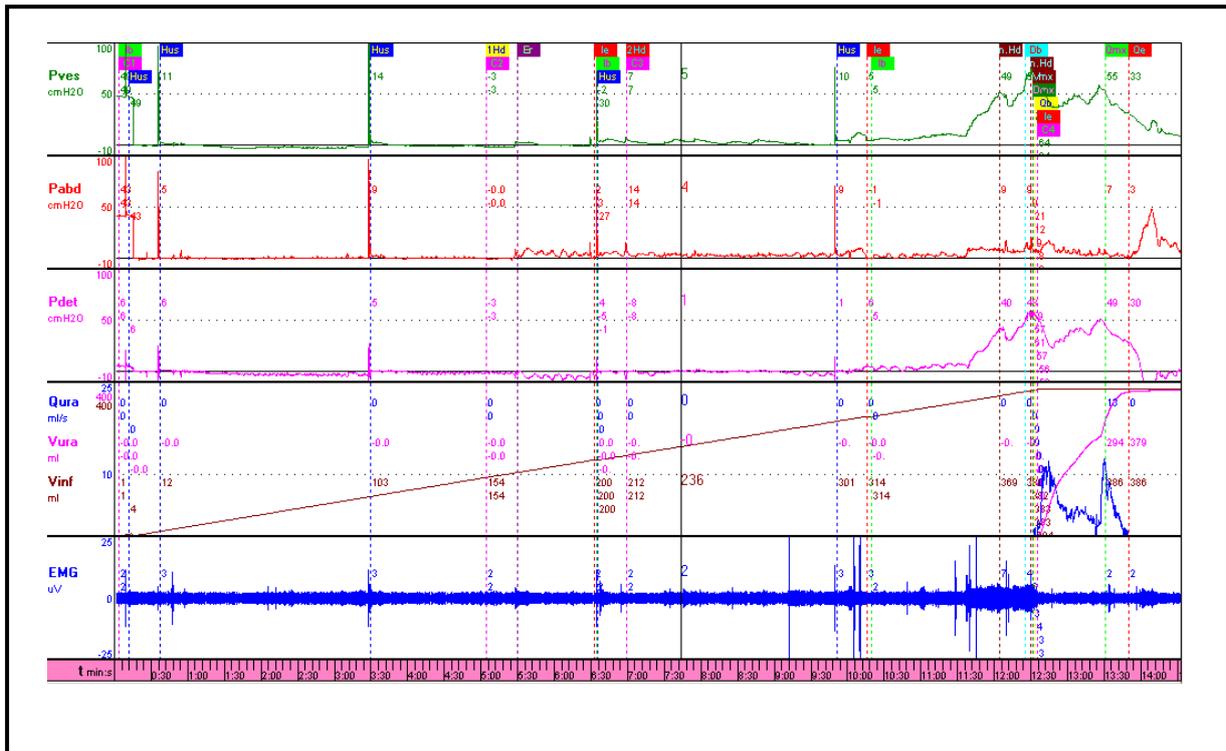


Abbildung 5: Urodynamik bei Multipler Sklerose

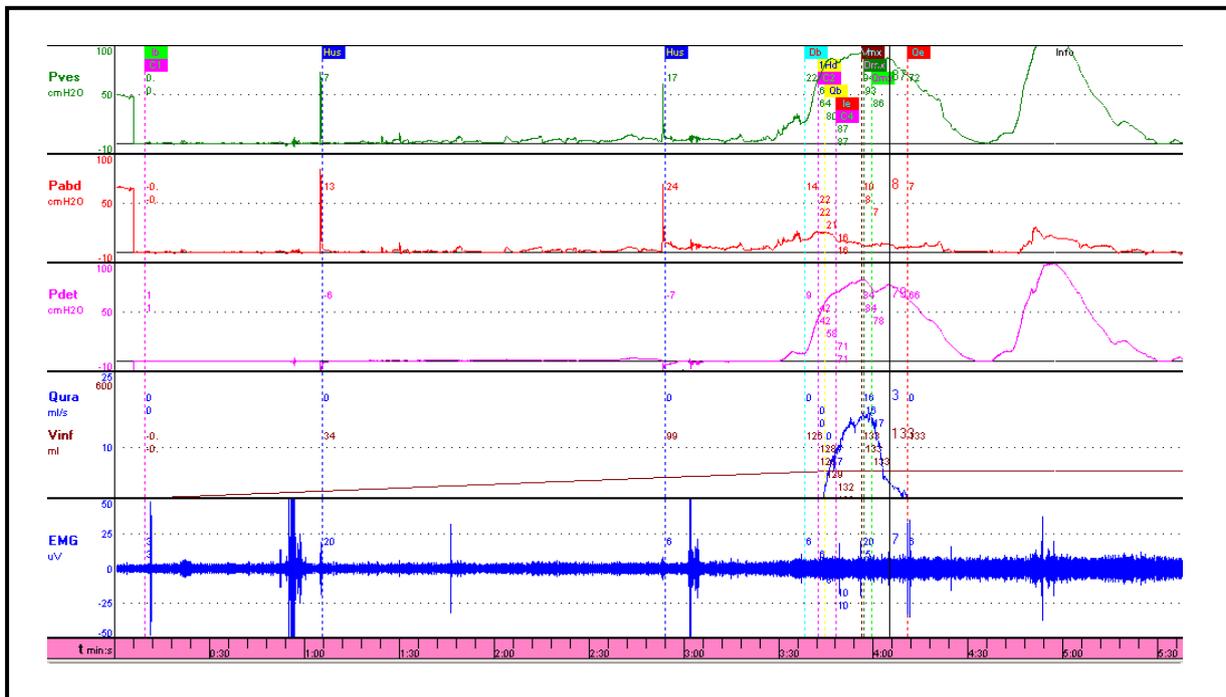


Abbildung 6: Urodynamik bei Z.n. LWK 3-5-Fraktur

## 1.2.8 Therapie

### 1.2.8.1 Allgemeine Therapieansätze

Zur Vermeidung von langfristigen Komplikationen neurogener Blasenfunktionsstörungen ist eine frühzeitige und adäquate Therapie erforderlich. Besonders bei Kindern gilt es, Folgeschäden zu minimieren.

Eine kausale Therapie ist derzeit nicht möglich, da die geschädigten Neurone im Rückenmark keine Regenerationsfunktion besitzen (Junqueira et al. 2002). Jedoch lassen tierexperimentelle Erfolge, in denen eine teilweise Nervenregeneration bei Ratten nachgewiesen werden konnte, auf eine diesbezügliche Therapieoption hoffen (Bregman et al. 1995, Zhou et al. 2003). Anzustrebende Therapieziele sind daher (Abrams et al. 2002, Burgdörfer et al. 1998):

- die Aufrechterhaltung eines Niederdrucksystems mit physiologischer Compliance
- druckfreie und komplette Blasenentleerung sowie
- Kontinenz.

In der Phase des spinalen Schocks ist als Sofortmaßnahme die Sicherstellung der Blasenentleerung mittels Dauerkatheter oder suprapubischer Blasenpunktionsfistel nötig. Hat sich eine geregelte Diurese eingestellt, wird die Blase sowohl bei Detrusorhyperreflexie als auch bei –areflexie mittels intermittierendem Selbstkatheterismus komplett entleert.

Der intermittierende Katheterismus hat sich in den letzten 30 Jahren als „golden standard“ zur Blasenentleerung bei Patienten mit neurogenen Blasenfunktionsstörungen etabliert (Grigoleit et al. 2006). Es herrscht Konsens darüber, daß eine Frequenz von 4 bis 6 Katheterisierungen pro Tag bis zu einem Volumen von 400ml ausreichend ist. Dabei sollte bei Anpassung der Trinkgewohnheiten auf eine Ausscheidungsmenge von ca. 1,5l/24h geachtet werden (Stöhrer und Sauerwein 2001).

Trotz der Unverzichtbarkeit des intermittierenden Katheterismus wird aufgrund der mehrmaligen täglichen Durchführung besonders die männliche Urethra sowohl mechanischen als auch chemischen Belastungen ausgesetzt. Günther et al. (2001)

zeigten, daß bei Männern unter intermittierendem Katheterismus nach transurethraler Dauerkatheterableitung die Komplikationsrate an Harnröhrenstrikturen und symptomatischen Harnwegsinfekten erhöht war. Die Vermeidung von Dauerkathetern für eine längerfristige Harnableitung ist daher ein wichtiges Therapieziel.

### **1.2.8.2 Konservative Therapiemaßnahmen**

Für die Behandlung der neurogenen Detrusorhyperaktivität werden gegenwärtig in erster Linie Anticholinergika eingesetzt (Sievert et al. 2007). Sie wirken systemisch und können daher erhebliche Nebenwirkungen nach sich ziehen: Mundtrockenheit, Obstipation, Tachykardie, Sehstörungen (Werner et al. 2005).

Bei nicht tolerablen Nebenwirkungen kommt als weitere medikamentöse Therapieoption die intravesikale Instillation von Vanilloiden wie Capsaicin oder Resiniferatoxin in Betracht (Grosse et al. 2005). Diese Substanzen bewirken durch eine Blockade afferenter nicht-myelinisierter C-Fasern und leicht myelinisierter A-delta-Fasern eine Relaxierung des Detrusors. Ihre Effektivität wird jedoch kontrovers diskutiert, da sie einerseits besonders zu Therapiebeginn schmerzhaft und zum anderen in der Wirkung limitiert sind (De Ridder et al 1997, De Seze et al. 1998, Giannantoni et al. 2002).

### **1.2.8.3 Operative Therapiemaßnahmen**

Ist die Ausschöpfung dieser konservativen Maßnahmen nicht ausreichend, werden operative Maßnahmen erforderlich (Hautmann und Huland 2006b).

Die wichtigste chirurgische Maßnahme bei neurogener Detrusorhyperreflexie stellt eine Vergrößerung der Blasenkapazität durch Autoaugmentation der Blase dar (Stöhrer et al. 1997 und 1999a). Bei diesem Verfahren, welches erstmals von Stöhrer et al. im Jahre 1989 durchgeführt wurde (Stöhrer et al. 1995), wird durch Detrusormyektomie eine Vergrößerung der Blase auf physiologische Art und Weise erreicht. Es läßt die Option für eine spätere Ileozystoplastik offen, bei der ein Teil des Darms als Blasenersatz verwendet wird und die nicht selten mit erheblichen Nebenwirkungen vergesellschaftet ist (Elektrolytstörungen, Neoplasien, Rupturen).

Bei nicht operablen Patienten kann die Dauerableitung mittels transurethralem oder suprapubischem Katheter eine Lösung sein (Kim et al. 1997).

Neurophysiologische Therapiemöglichkeiten umfassen neben der intravesikalen Elektrostimulation die sakrale perkutane Neuromodulation oder die elektrische Stimulation des Nervus dorsalis penis (Schurch 2000).

Jede operative Maßnahme birgt jedoch ein Komplikationsrisiko für den Patienten, sodaß der Erforschung weniger invasiver Therapien ein hoher Stellenwert zukommt. Eine Therapieoption stellt hier die intravesikale Injektion von Botulinumtoxin-A dar.

#### **1.2.8.4 Botulinumtoxin bei neurogener Detrusorhyperreflexie**

Seit der ersten intravesikalen Injektion von Botulinumtoxin bei neurogener Detrusorhyperaktivität im Jahre 1998 (Stöhrer et al. 1999b, Schurch et al. 2000) wurden viele Studien veröffentlicht, wodurch diese Behandlungsmethode eine schnelle und große Akzeptanz erfuhr (Stöhrer et al. 2007, Schurch et al. 2005, Reitz et al. 2004 und 2007, Grosse et al. 2005, Dmochowski und Sand 2007).

##### Methodik der Injektion

Bei der Therapie mit Botulinumtoxin wird die Substanz mit 10, 20, 30 oder 40 Injektionen in den M. detrusor vesicae eingebracht, wobei über die Effektivität der unterschiedlichen Injektionsanzahlen diskutiert wird (Dmochowski und Sand 2007, Karsenty et al. 2005). Das hierfür weltweit am häufigsten genutzte Präparat ist Botox®, aber auch alle anderen bereits erwähnten Substanzen werden angewendet (Schulte-Baukloh et al. 2008).

Über die geeignete Injektionsmenge und die sich daraus ergebende maximale Effektivität bei einer möglichst gering gehaltenen Nebenwirkungsrate ist bereits vielfach diskutiert worden. Gewöhnlich werden jedoch 100 bis 300 Einheiten Botulinumtoxin injiziert (Schurch et al. 2005, Stöhrer et al. 2007, Grosse et al. 2005, Reitz et al. 2004 und 2007). Es existieren aber auch Studien, die eine Verwendung von 50 und 400 Einheiten beschreiben (Peeren et al. 2005, Hajebrahimi et al. 2005). Durch die oben beschriebenen Unterschiede im Äquivalenzverhältnis zwischen Botox® und Dysport® ergibt sich eine Injektionsmenge von 500 bis 1000 Einheiten Dysport (Stöhrer et al. 2007, Grosse et al. 2005). Damit entsprechen die angewandten Injektionsmengen bei der intravesikalen Injektion von Botulinumtoxin einer therapeutischen Dosierung, die fernab jeglicher Toxizität für den Patienten liegt.

Um die Trockensubstanz Botulinumtoxin injizieren zu können, ist eine Lösung in Natriumchlorid notwendig. Hierbei können Injektionslösungen mit einem unterschiedlich starken Toxingehalt hergestellt werden. An dieser Stelle herrscht eine Debatte darüber, wieviel NaCl verwendet werden sollte und ob dies einen Einfluß auf die Effektivität ausübt. Die meisten Studien berichten über die Verwendung von 30ml NaCl (Reitz et al. 2004 und 2007, Giannantoni et al. 2008, Schurch et al. 2005). Ebenso ist eine Lösung in 15ml oder 8ml beschrieben worden (Stöhrer et al. 2007, Grosse et al. 2005, Kuo 2004).

Bei der Injektion von Botulinumtoxin in den Detrusor werden vorrangig zwei verschiedene Möglichkeiten diskutiert: Zum einen gibt es Studien, die eine Injektion unter Aussparung des Trigonums favorisieren (Stöhrer et al. 2007, Reitz et al. 2004 und 2007, Schurch et al. 2005), andere hingegen vertreten die Ansicht, gerade eine Injektion in den trigonalen Bereich würde zu einer erhöhten Wirkung führen (Zermann et al. 2001).

#### Wirkung der Injektion

Nach einer Injektion in den M. detrusor vesicae kommt es zu einer reversiblen Paralyse desselben mit einer verminderten Kontraktilität. Daraus ergeben sich klinisch bzw. urodynamisch nachweisbare Veränderungen, die eine Zunahme der maximalen Blasenkapazität und eine Senkung des Detrusordruckes beinhalten (Madersbacher et al. 2008, Apostolidis et al. 2009, Reitz et al. 2004 und 2007, Grosse et al. 2005, Schurch et al. 2000,).

Dies impliziert eine indirekte Wirkung auf die Kontinenz, die für die Lebensqualität von Patienten eine entscheidende Rolle spielt. So konnte in vielen Studien eine erhebliche Verbesserung der Kontinenz erreicht werden (Reitz et al. 2004 und 2007).

Die Wirkung einer intravesikalen Injektionsbehandlung mit Botulinumtoxin wird vielfach als äußerst effektiv dargestellt. Postoperativ kommt es zu einem relativ raschen Wirkungseintritt nach ein bis zwei Wochen. Eine ausreichende Wirkung wird in einem Zeitraum zwischen sechs bis zwölf Monaten beschrieben (Schurch et al. 2005, Stöhrer et al. 2007). Bei einem Rückgang der Wirkung stellt sich die Möglichkeit einer erneuten Injektionsbehandlung, wobei an dieser Stelle ein Dissens über den geeigne-

ten Zeitpunkt einer Reinjektion herrscht (Reitz et al. 2007, Grosse et al. 2005, Karsenty et al. 2008). Auch nach mehrmaliger Injektion wurden bisher keine Strukturveränderungen an der Harnblase beobachtet (Haferkamp et al. 2004).

Neuerdings werden immer mehr Studien veröffentlicht, die die Ansicht vertreten, daß Botulinumtoxin weit mehr neurologische Effekte bietet als ursprünglich angenommen. So soll es auch an sensorischen Nervenbahnen der Harnblase seine Wirkung entfalten und damit sensorische Blasensensationen wie Schmerzen reduzieren (Karsenty et al. 2008, Reitz et al. 2005). Demnach inhibiert es nicht nur die Ausschüttung von Acetylcholin, sondern ebenso die Freisetzung von Neuropeptiden (Substanz P und Calcitonin) aus aktivierten sensorischen Neuronen des suburothelialen Bereiches, woraus sich der antinozizeptive Effekt ergibt (Kuo 2005a und 2006).

Durch die Beeinträchtigungen, die Blasenentleerungsstörungen auf das soziale Leben haben, wird häufig nach einer Injektionsbehandlung eine erhöhte subjektive Zufriedenheit mit der Therapie geschildert (Grosse et al. 2005, Neugarth et al. 2006, Werner et al. 2005). Sie ergibt sich aus dem Zusammenspiel aller in der vorliegenden Arbeit untersuchten Parameter: Einer Verbesserung der urodynamischen Meßwerte, der Kontinenz, einer ausreichenden Wirkdauer, einer Besserung der Schmerzsymptomatik und geringer Nebenwirkungen.

Selten werden bei der intravesikalen Injektionsbehandlung systemische Nebenwirkungen wie Muskelschwäche, Schluck-, Sprech- und Sehstörungen beobachtet (Grosse et al. 2005, Stöhrer et al. 2007). Abgesehen von den systemischen können bei der intravesikalen Applikation in einigen Fällen lokale Nebenwirkungen auftreten. Diese beinhalten neben den allgemeinen Operationsrisiken postoperative Harnretention mit Erfordernis des intermittierenden Selbstkatheterismus, urogenitale Infektionen sowie Hämaturie (Schurch et al. 2005).

Die Therapie ist bei fehlender Effizienz oder Toleranz der konventionellen Behandlungsmethoden indiziert und wird als Option vor einem operativen Eingriff angesehen (Sievert et al. 2007). Trotz fehlender Zulassung wird das Behandlungsspektrum durch diese gering invasive Maßnahme zugunsten einer Verbesserung der Lebensqualität erheblich erweitert (Stöhrer et al. 2007).

### **1.3 Botulinumtoxin bei nicht-neurogenen Blasenentleerungsstörungen**

Auch eine erfolgversprechende Behandlung von Blasenfunktionsstörungen ohne neurologische Grundlage mit Botulinumtoxin ist beschrieben worden (Kuo 2004, Werner et al. 2005, Neugarth et al. 2006, Schmid et al. 2008, Leippold et al. 2003). Die Entwicklung auf diesem Gebiet ist etwas jünger als bei den neurogenen Blasenentleerungsstörungen. So wurden erste Ergebnisse einer intravesikalen Therapie von Zermann et al. im Jahre 2001 beschrieben. Sowohl hinsichtlich der Methodik als auch der Wirkung gleichen sie den bereits erwähnten neurogenen Blasenentleerungsstörungen.

### **1.4 Ziel der Untersuchung**

Die Therapie von neurogenen und nicht-neurogenen Blasenentleerungsstörungen mit Botulinumtoxin ist vielfach untersucht und dabei über einen Therapieerfolg berichtet worden.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Injektionsbehandlungen mit Botulinumtoxin, die an der Klinik und Poliklinik für Urologie der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt wurden, aufzuarbeiten und bezüglich der Methodik und ihrer Wirksamkeit zu untersuchen. Hinsichtlich der Wirksamkeit werden speziell die urodynamischen Meßwerte (maximale Blasenkapazität und Detrusordruck), Kontinenz, Wirkdauer, Schmerzen, Zufriedenheit und unerwünschte Wirkungen untersucht. Es soll ferner überprüft werden, ob die in bereits vorhandenen Studien bestätigte Effektivität dieser Therapiemethode auch auf die hier durchgeführten Behandlungen übertragbar ist.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patienten

Diese retrospektive Analyse beinhaltet die Daten von insgesamt 88 Injektionsbehandlungen bei 35 Patienten. Von diesen erhielten 32 Patienten eine transurethrale Injektion von Botulinumtoxin-Typ A in die Harnblase. Bei 3 Patienten ist aufgrund einer benignen Prostatahyperplasie die Injektion in die Prostata vorgenommen worden. Diese Patienten wurden in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt.

Die Datenanalyse bezieht sich auf den Zeitraum Februar 2002 bis Oktober 2008. Alle Patienten wurden in der Klinik und Poliklinik für Urologie der Universitätsmedizin Göttingen behandelt. Eine Patientin war zuvor dreimalig in der urologischen Abteilung der berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Murnau in Behandlung, bevor sie in Göttingen weiter therapiert wurde.

Die Indikationen für die Injektion von BoNT-A umfaßten sowohl neurogene Blasenentleerungsstörungen als auch nicht neurogene Blasenentleerungsstörungen. Neben sämtlichen urologischen Begleiterkrankungen wurden auch die allgemeinen Erkrankungen der Patienten aufgenommen. Außerdem wurden intermittierender Selbstkatheterismus oder andere Katheterversorgungen dokumentiert.

### 2.2 Vor der Injektion

Bevor bei den Patienten die intravesikale Injektion von Botulinumtoxin erfolgte, wurde eine ausführliche Anamnese erhoben, in der speziell auf eventuell bestehende Schmerzen im Urogenitalbereich und die Kontinenz geachtet wurde.

Nachfolgend wurden die Patienten klinisch untersucht. Dabei war eine Sonographie der Harnblase und der Nieren routinemäßig inbegriffen. Desweiteren erfolgte eine Bestimmung der Blutwerte, insbesondere Gerinnungsstatus und Entzündungsparameter sowie Nierenfunktionswerte. Außerdem fand eine Urinuntersuchung statt. Gegebenenfalls mußte eine Urinkultur angelegt werden.

Falls ein Infekt der ableitenden Harnwege vorlag, wurde dieser resistenzgerecht antibiotisch therapiert, bevor eine Zystometrie oder die Injektion durchgeführt wurde.

Da es sich bei der Injektionsbehandlung mit Botulinumtoxin um einen *off-label-use* handelte, wurden alle Patienten hierüber ausführlich aufgeklärt und unterzeichneten dies mit einer Einverständniserklärung.

### 2.3 Durchführung der Zystometrie

Bevor die urodynamische Untersuchung stattfinden konnte, wurde bei allen Patienten der Urin auf einen eventuell bestehenden Harnwegsinfekt kontrolliert. Für diese Untersuchung ist bei Frauen nach Desinfektion mittels Octenisept® (farbloses Desinfektionsmittel von Schülke&Mayr GmbH, Norderstedt) ein steriler Einmalkatheter (Frauenkatheter 10Ch 18CM von Unomedical A/S, Dänemark) eingeführt worden, um den zu untersuchenden Urin zu gewinnen. Bei Männern wurde dafür direkt ein für die urodynamische Untersuchung benötigter Meßkatheter verwendet.

Bei Keimfreiheit des Urins konnte die Zystometrie nun stattfinden.

Bei Frauen ist der Einmalkatheter entfernt und nach erneuter Desinfektion ein Meßkatheter (Cystometry and urethral pressure profile catheter/2-way AH 5110 3,3mm von Coloplast, Dänemark) der Größe 10Ch in der Harnblase plziert worden. Dieser diente der Aufzeichnung des intravesikalen Druckes ( $P_{ves}$ ). Bei Kindern verwendete man hierfür einen Katheter der Größe 6Ch.

Ein weiterer Meßkatheter (Catheter for abdominal pressure/2-way AH 4810 10Ch 3,3mm von Coloplast, Dänemark), der sich im Rektum bzw. im gegebenenfalls vorhandenen Stoma befand, erfaßte die Messung des intraabdominellen Druckes ( $P_{abd}$ ).

Desweiteren wurden drei Elektroden (EKG-Elektroden Kendall Arbo H91SSG 48x34mm von Tyco Health Care, Neustadt, Donau) zur Ermittlung des Beckenboden-EMG benötigt. Eine Elektrode ist an der Innenseite des rechten Oberschenkels, die anderen beiden am Beckenboden angebracht und mit einem wasserfesten Pflaster (Leukoplast® von BSN medical GmbH, Hamburg) fixiert worden.



**Abbildung 7: Arbeitsmaterialien für die Zystometrie**

Nun wurde der Patient auf dem Untersuchungsstuhl positioniert. Die Zystometrie ist wenn möglich sitzend durchgeführt worden.



**Abbildung 8: Untersuchungsstuhl mit Uroskop**

Zunächst wurden die Elektroden des Beckenbodens durch Kabel (Color coding EMG cables Types UD 597/A2 und UD 597/A3 von der Firma MMS®, Bottrop) mit dem Druckabnehmer verbunden. Danach wurden die beiden Meßkatheter entlüftet. Dies geschah durch jeweils einen Infusionsschlauch (Infudrop steriles Infusionsgerät Air 21P von Fresenius Kabi AG, Bad Homburg), der über den Druckabnehmer geführt an jeweils 500ml isotone Kochsalzlösung (NaCl, Isotone Kochsalzlösung 0,9%, B. Braun Melsungen AG) angeschlossen war. Der Meßkatheter der Blase wurde an seinem zweiten Eingang über einen Infusionsschlauch (steriles Urodynamik-Set mit 2

Zuleitungen REF 21028 von Primed, Halberstadt) mit einer Infusionsflasche verbunden, die im Brutschrank auf 35°C vorgewärmt war. Sie enthielt das zu infundierende Volumen von 800ml isotoner Kochsalzlösung gemischt mit 200ml nichtionischem Röntgenkontrastmittel (Ultravist®-300 von Bayer Vital, Leverkusen). Dieses konnte über eine Pumpe mit einer Flußrate von 20ml/min infundiert werden.

Bei Kindern sind 400ml NaCl-Lösung in gleicher Konzentration mit 100ml Kontrastmittel gemischt und mit einer Flußrate von 10ml/min infundiert worden.

Während der Füllphase der Harnblase wurden die Volumenmengen und die Zeitpunkte registriert: Erstes Empfinden der Harnblasenfüllung, erster Harndrang, normaler Harndrang, starker Drang sowie maximales Füllvolumen.

Zur interindividuellen Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurden sämtliche Meßparameter gemäß den Empfehlungen des Standardisierungskomitees der International Continence Society (ICS) bestimmt und angegeben. Es erfolgte die kontinuierliche Messung folgender Parameter:

- Intravesikaler Druck ( $P_{ves}$  in  $cmH_2O$ )
- Intraabdomineller Druck ( $P_{abd}$  in  $cmH_2O$ )
- Detrusordruck ( $P_{det}$  in  $cmH_2O$ )
- Flußrate ( $Q_{ura}$  in ml/s)
- Beckenboden-EMG (in  $\mu V$ ).

Die Kurven dieser Parameter waren während der Untersuchung auf einem Bildschirm (von Belinea, Wittmund) sichtbar. Die Meßwerte wurden anschließend vom Computer durch eine spezielle Software (Rechner mit Zubehör und Software von MMS, Bottrop) ausgewertet und gedruckt (Drucker Deskjet 6122 von HP, Böblingen).

In die vorliegende Arbeit wurden Blasenkapazität und Detrusordruck aufgenommen.



**Abbildung 9: Bildschirm mit Drucker**

Beendet wurde die Zystometrie entweder bei starkem Harndrang oder bei Erreichen eines infundierten Volumens von ca. 500ml. Bei vollständig gefüllter Blase konnte mit Hilfe des Uroskopes D und dazugehörigem Bildschirm (Firma Siemens, München) eine Miktionszysturethrographie durchgeführt werden. Dabei wurde der Patient aufgefordert, unter kontinuierlicher Durchleuchtung zu miktionieren. Dabei wurden sowohl die Harnblase als auch die komplette Harnröhre durch das infundierte Kontrastmittel dargestellt.

Zum Abschluß der Untersuchung wurde durch den Meßkatheter der Restharn ermittelt.

Weiterhin wurden während der Untersuchung zu verschiedenen Zeitpunkten Röntgenaufnahmen der Harnblase angefertigt (Leeraufnahme, nach Füllung von 100ml, bei starkem Harndrang, in komplett gefülltem Zustand und nach Entleerung).



**Abbildung 10: Bildschirm für die MCU**

Die durchschnittliche Dauer einer Zystometrie betrug ca. eine halbe Stunde. Sie fand in der Regel jeweils vor oder nach der Behandlung statt. In den Fällen, in denen keine Messungen vorhanden waren, wurde die Blasenkapazität laut Stationsprotokoll oder durch Patientenangaben selbst, gegebenenfalls auch durch ein vorhandenes Miktionsstagebuch, durch Angaben des Hausarztes oder aber durch eine Sonographie dokumentiert.

#### **2.4 Durchführung der Injektion**

Die Injektion von Botulinumtoxin fand in der Zeit vom 05.02.2002 bis zum 12.09.2008 statt. Die Patienten erhielten dafür verschiedene Formen der Anästhesie: Allgemeinnarkose, Spinalanästhesie oder Analgosedierung.



**Abbildung 11: Arbeitsmaterialien für die Injektionsbehandlung**

Die Patienten wurden für diesen endoskopischen Eingriff in Steinschnittlage gelagert. Nach sterilem Abwaschen und Abdecken des Op-Gebietes folgte das transurethrale Eingehen mit dem Zystoskop der Größe 21Ch (Firma Olympus, Hamburg). Bei Kindern wurde ein Kinderendoskop der Größen 9,5Ch bis 13Ch benutzt (ebenfalls Firma Olympus, Hamburg).



**Abbildung 12: Einführen des Zystoskopes**

Nun schloß sich eine Inspektion der Harnblase an, um intravesikale Tumoren, Zystitiden oder Blutungen auszuschließen. Für die Injektion ist über das Zystoskop eine Mehrfachinjektionsnadel (Deflux-Metallnadel von Q-Med: 3,7SR x 23G x 350mm) eingeführt worden.

Folgende Substanzen fanden für die nun folgende Injektion Verwendung:

- Botox® (Allergan Inc., USA)
- Dysport® (Ipsen, UK)
- Xeomin® (Merz, Darmstadt).

Diese Substanzen wurden in unterschiedlichen Einheiten in die Harnblase injiziert. Dabei sind sie in verschiedenen Verhältnissen in 0,9%iger NaCl-Lösung verdünnt worden.



**Abbildung 13: Injektion in den M. detrusor vesicae**

Im Anschluß an die Injektion ist die Harnblase mit isotoner Kochsalzlösung gespült und entleert worden. Hierbei erfolgte eine Kontrolle der Spülflüssigkeit auf eine eventuell bestehende Nachblutung. Zum Abschluß wurden die verwendeten Instrumente wieder entfernt. Falls erforderlich erhielten einige der Patienten postoperativ einen Dauerkatheter der Größen 10 bis 20Ch (steriler Ballonkatheter Couvelaire Norta® 3-way von BSN medical, Hamburg oder Katheter Rüsç Robusta rubber 3-way Teleflex medical von Willy Rüsç GmbH, Kernen).

In diese Arbeit wurden die einzelnen Injektionszyklen mit der Anzahl der eingebrachten Injektionen pro Intervention, der Injektionsort sowie die Injektionsmenge des verwendeten Präparates in Kombination mit der benötigten Menge an Kochsalzlösung aufgenommen.

## **2.5 Nach der Injektion**

Bei Wiedervorstellung der Patienten nach der Injektion wurden folgenden Daten erhoben: Zystometrische Meßwerte (maximale Blasenkapazität und maximaler Detrusordruck) oder Blasenkapazität anhand anderer Angaben, Beeinflussung der Kontinenz, Wirkdauer der einzelnen Injektionen, Veränderung der Schmerzsymptomatik, subjektive Zufriedenheit und eventuell aufgetretene unerwünschte Wirkungen.

Bei Versagen der Therapie bzw. einer unveränderten postoperativen Situation fanden entweder eine erneute Injektion oder auch weitere Maßnahmen statt. Welche Maßnahmen dies waren und in welchem Zeitraum postoperativ sie vorgenommen worden sind, wurde dokumentiert. Wenn postoperativ eine vorübergehende Verbesserung der Symptome mit nachfolgender Verschlechterung zu verzeichnen war, wurde eine nochmalige Injektion angestrebt.

## **2.6 Statistische Auswertung**

Die aufgenommenen Daten wurden mit Excel (Microsoft Office 2003) ausgewertet und zusammengefaßt. Auf Signifikanztests wurde aufgrund der geringen Patientenzahl verzichtet.

## **2.7 Dokumentationsbögen**

In der vorliegenden Arbeit wurden vier verschiedene Dokumentationsbögen entworfen, um auch für zukünftige Behandlungen eine einheitliche Dokumentation der Patientendaten zu gewährleisten und so eine adäquate prä- und postoperative Betreuung sicher zu stellen.

Neben dem Aufklärungsbogen wurde ein Dokumentationsbogen für die urodynamische Untersuchung entwickelt, der einen unmittelbaren Vergleich der Blasenverhältnisse vor und nach der Behandlung mit Botulinumtoxin ermöglicht (Harnrang, Restharnwerte, maximaler Detrusordruck bei maximaler Blasenkapazität, erste instabile Welle, Reflexvolumen, Beurteilung der Miktion und der MCU). Für die präoperative Dokumentation wurde für männliche und weibliche Patienten jeweils ein Bogen erstellt, um die Injektionsmenge und die Lokalisationspunkte aufzuzeigen.

### 3 Ergebnisse

Die Darstellung der Ergebnisse beinhaltet neben den Patientendaten mit Diagnosen die Methodik und Wirkung der Injektion (zystometrische Daten, Veränderung der Kontinenz, Katheterversorgung, Wirkdauer, Schmerzsymptomatik, Zufriedenheit, weitere Behandlungen, unerwünschte Wirkungen).

#### 3.1 Patientendaten

Insgesamt beinhaltete diese retrospektive Studie 35 Patienten. Von dieser Gruppe wurden drei Patienten in den Analysen nicht berücksichtigt, da diese eine Injektion von BoNT-A in die Prostata erhalten hatten. Bei den übrigen 32 Patienten, die eine transurethrale Injektion in die Harnblase bekommen hatten, waren 18 weiblichen und 14 männlichen Geschlechts.

Die hier untersuchten Patienten wiesen bei Erstbehandlung ein Alter zwischen 3 und 80 Jahren auf. Das durchschnittliche Patientenalter lag bei 44,5 Jahren (siehe folgende Abbildung).

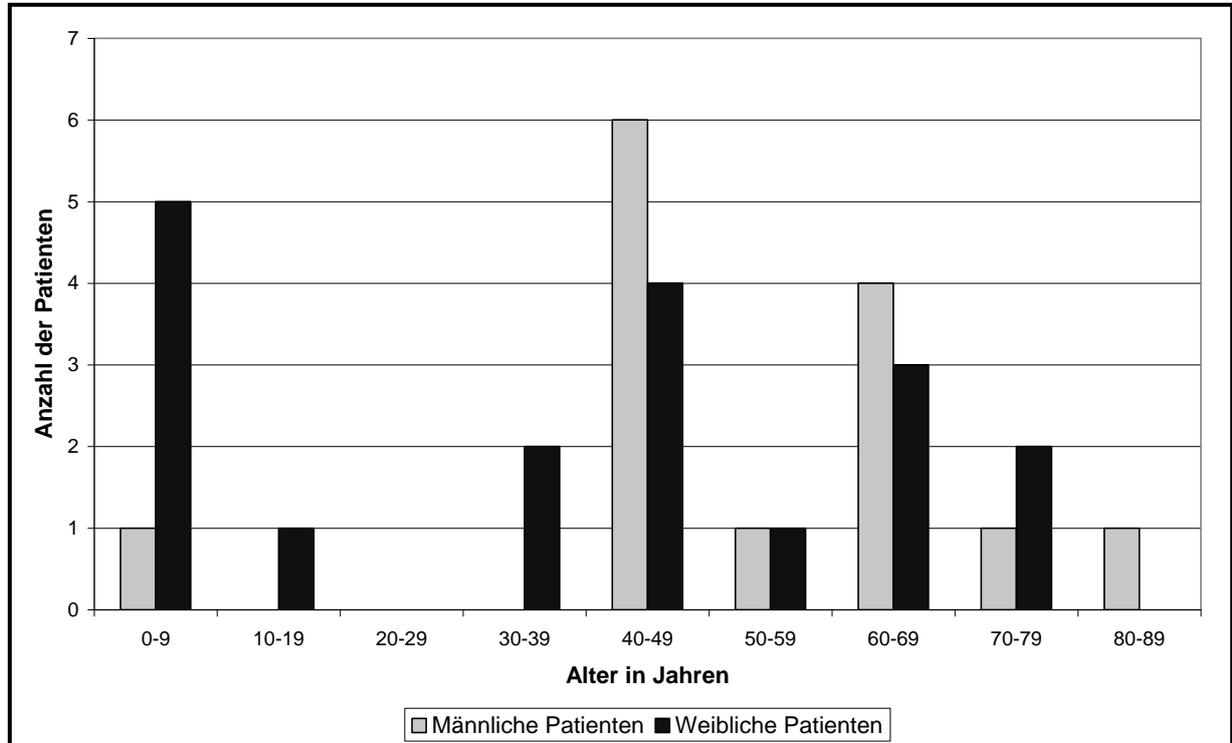


Abbildung 14: Altersverteilung

### 3.2 Diagnosen

Bei 21 der 32 Patienten (66%) lag eine Blasenentleerungsstörung neurogenen Ursprungs vor. Elf Patienten zeigten eine nicht-neurogene Blasenentleerungsstörung.

Die jeweiligen Grunderkrankungen der neurogenen Blasenentleerungsstörungen zeigt folgende Abbildung. Unter anderen Grunderkrankungen wurden folgende zusammengefaßt: M. Little, kaudales Regressionssyndrom, Bandscheibenprotrusion im Bereich LWK 4/5, LWK 5/SWK1 und Z.n. Arteria-spinalis-anterior-Syndrom.

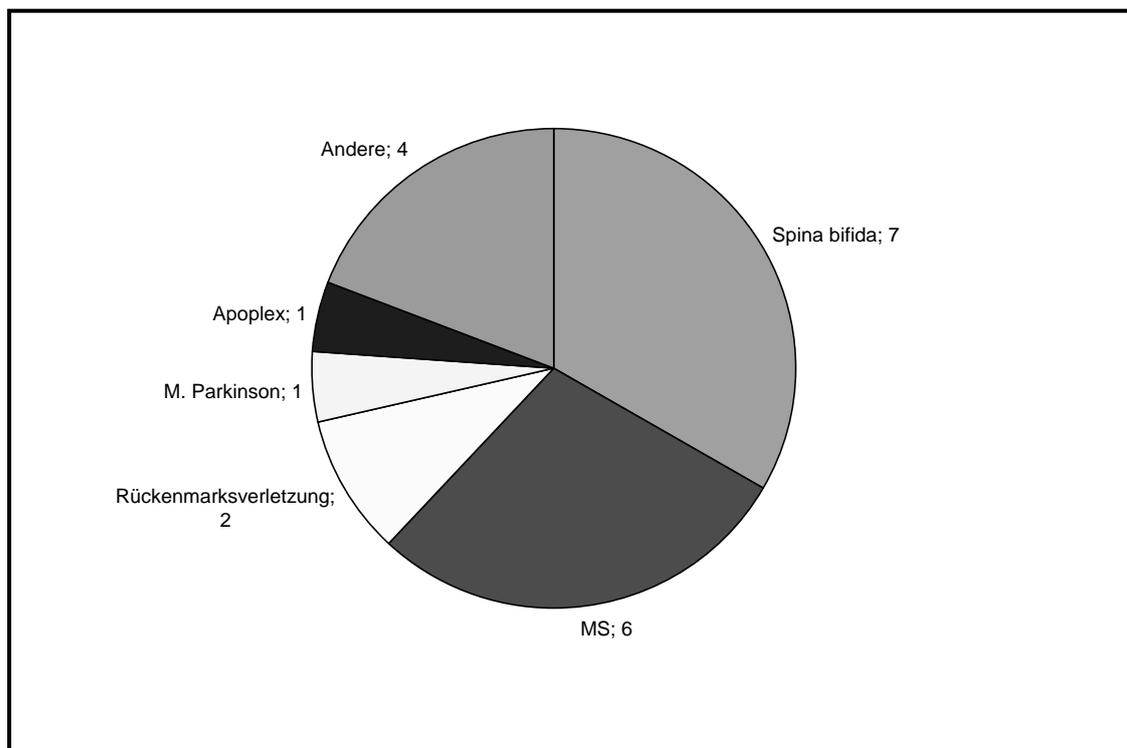


Abbildung 15: Anzahl der Patienten mit neurogenen Blasenentleerungsstörungen

Die folgende Abbildung zeigt die Patienten mit einer nicht-neurogenen Blasenentleerungsstörung.

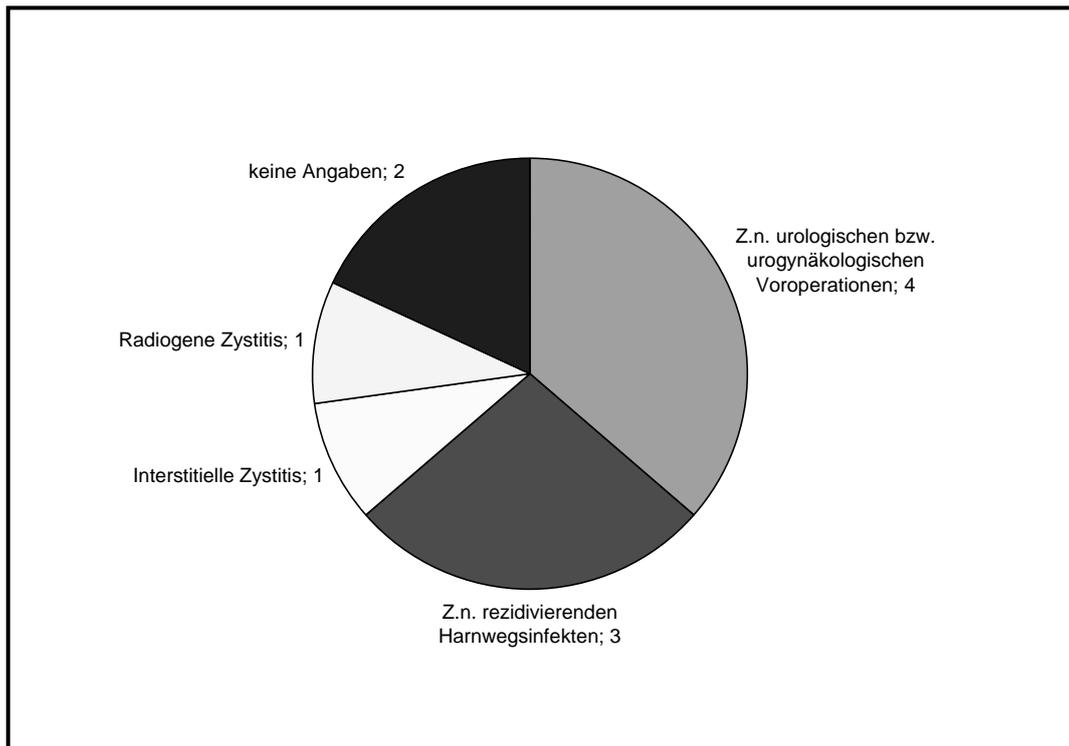


Abbildung 16: Anzahl der Patienten mit nicht-neurogenen Blasenentleerungsstörungen

### 3.3 Die Injektion von Botulinumtoxin

Zur Darstellung der Injektion von Botulinumtoxin werden Injektionszyklen, Injektionsanzahl, Injektionsmenge, Injektionsort, Zeitintervalle sowie Op-Verfahren aufgezeigt.

#### 3.3.1 Injektionszyklen

Bei den Patienten wurden zwischen 1 und 13 Injektionszyklen vorgenommen, wobei die Mehrzahl (15 Patienten) eine einmalige Injektion erhielt (siehe nachfolgende Tabelle).

Injektionszyklus	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Anzahl der Patienten	15	7	2	3	1	1	0	1	1	0	0	0	1

Tabelle 4: Injektionszyklen und Anzahl der Patienten

### 3.3.2 Injektionsanzahl

Insgesamt wurden die Injektionen mit einer Anzahl zwischen 4 und 50 Einstichen durchgeführt. Bei den meisten Eingriffen (23 von 88) wurde eine Anzahl von 11-20 Injektionen angewandt. Die gesamte Injektionsanzahl zeigt folgende Abbildung.

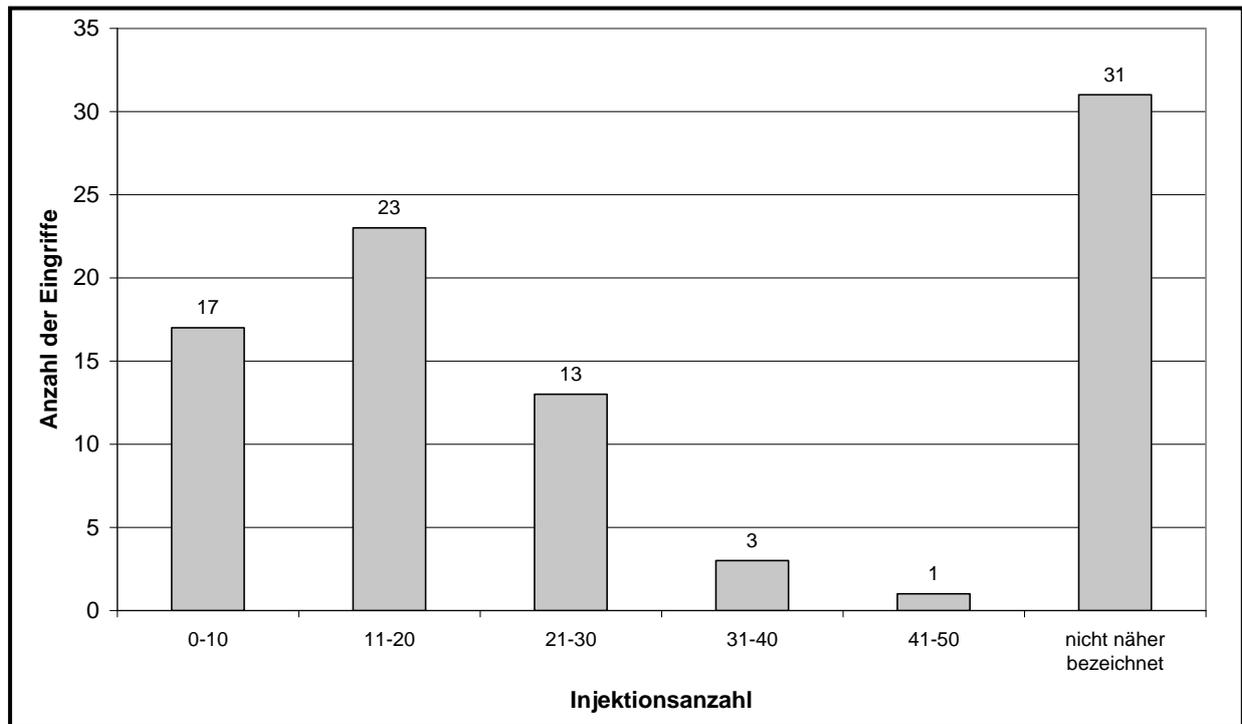


Abbildung 17: Injektionsanzahl

### 3.3.3 Injektionsmenge

Zur Darstellung der Injektionsmenge werden Präparate, Injektionseinheiten und die Lösung in Natriumchlorid aufgezeigt.

#### 3.3.3.1 Präparate

Es fanden insgesamt 88 Anwendungen mit den Präparaten Botox®, Dysport® und Xeomin® statt, wobei zu 85% (75 Fälle) Botox® verwendet wurde (siehe Abbildung).

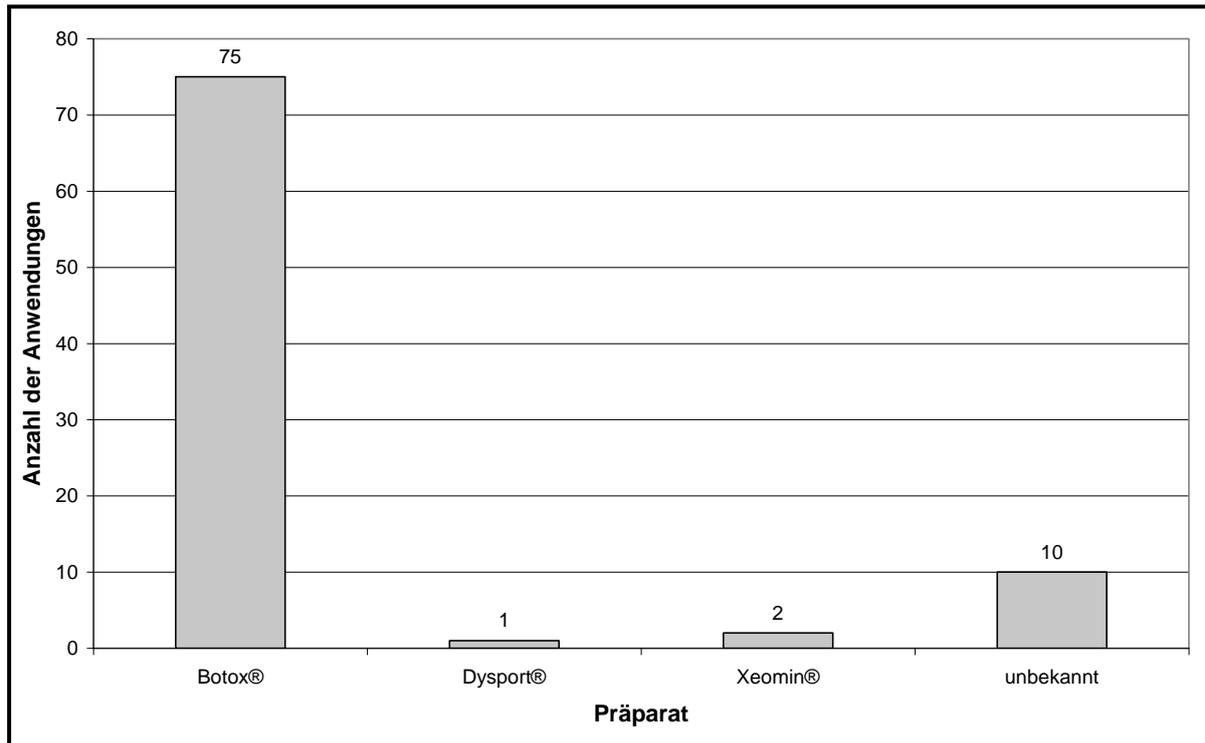


Abbildung 18: Anwendungshäufigkeit der Präparate

### 3.3.3.2 Injektionseinheiten

Botox® wurde insgesamt mit einer minimalen Menge von 50 bis maximal 400 Einheiten in die Harnblase injiziert. Dabei sind am häufigsten 300 Einheiten verwendet worden (41 Eingriffe). Eine Übersicht über die Injektionseinheiten der einzelnen Präparate gibt folgende Abbildung.

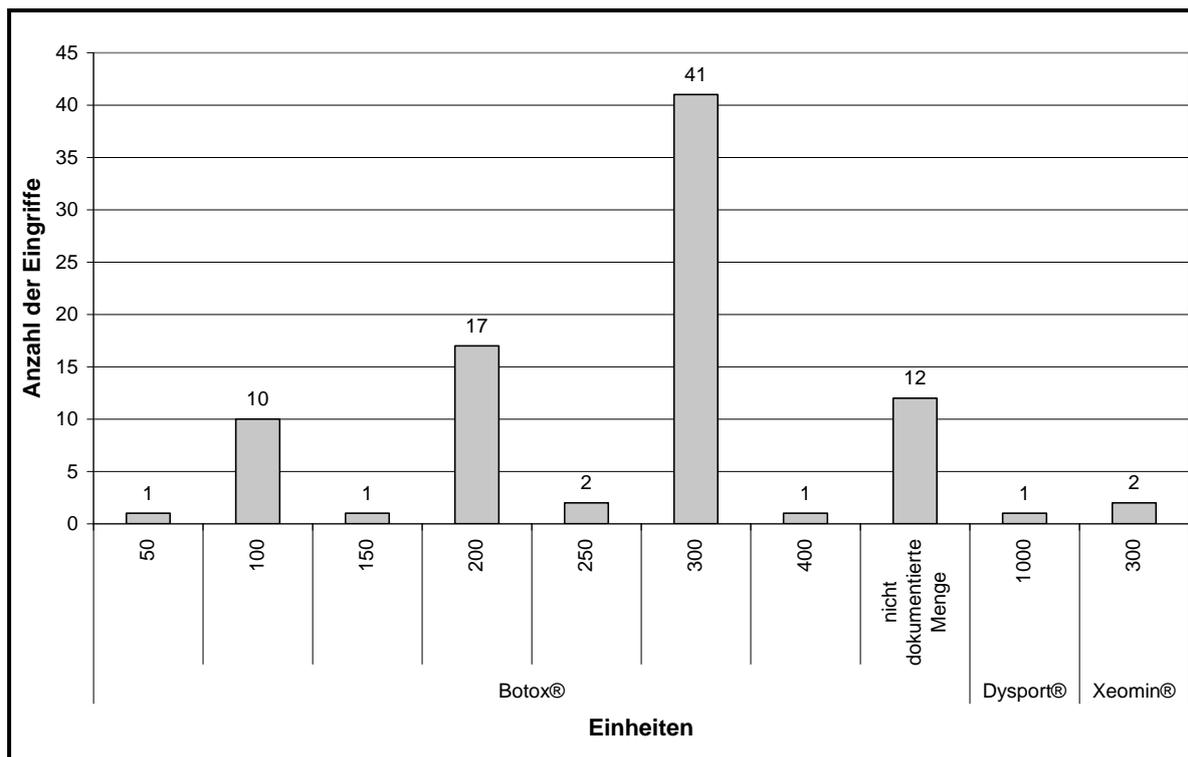


Abbildung 19: Gesamte Injektionsmenge der einzelnen Präparate

### 3.3.3.3 Lösung in Natriumchlorid

Für die Injektion von Botox® sind standardmäßig 100 Einheiten der Substanz in 10ml Natriumchloridlösung verdünnt worden. Bei der Verwendung der Präparate Dysport® und Xeomin® liegen hierüber keine Angaben vor.

### 3.3.4 Injektionsort

Am häufigsten wurde Botulinumtoxin in den Detrusor unter Aussparung des Trigonums injiziert (63,6%). Es fanden jedoch auch Injektionen in den Detrusor oder in den Sphinkter statt (siehe Abbildung).

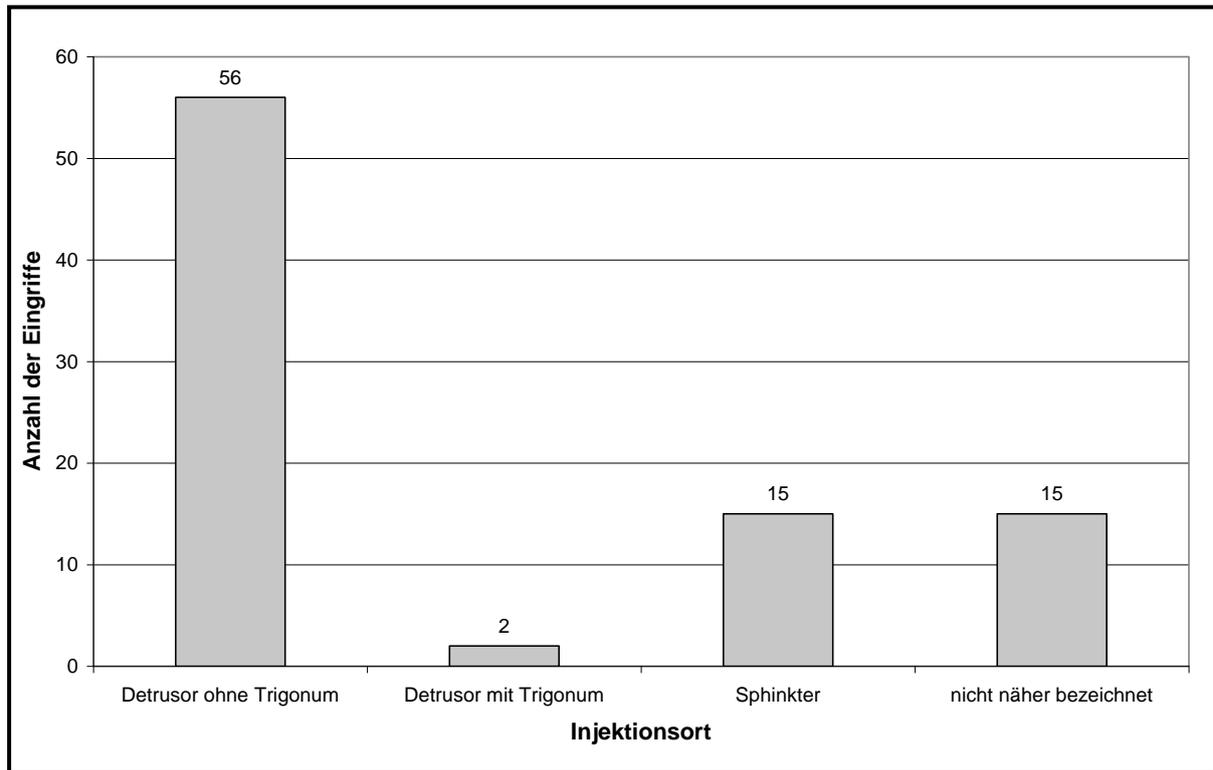


Abbildung 20: Injektionsort insgesamt

### 3.3.5 Zeitintervalle

Nachfolgend werden die Zeitintervalle, d.h. Interinjektionsintervalle und Zeitintervalle zwischen Injektion und Zystometrie dargestellt.

#### 3.3.5.1 Interinjektionsintervalle

Die Zeitabstände zwischen den einzelnen Injektionen variierten zwischen minimal 54 und maximal 464 Tagen. Der Durchschnitt lag hier bei 185,5 Tagen (SD=77,6). Eine Übersicht über den Verlauf der durchschnittlichen Zeitintervalle ist in der folgenden Abbildung dargestellt.

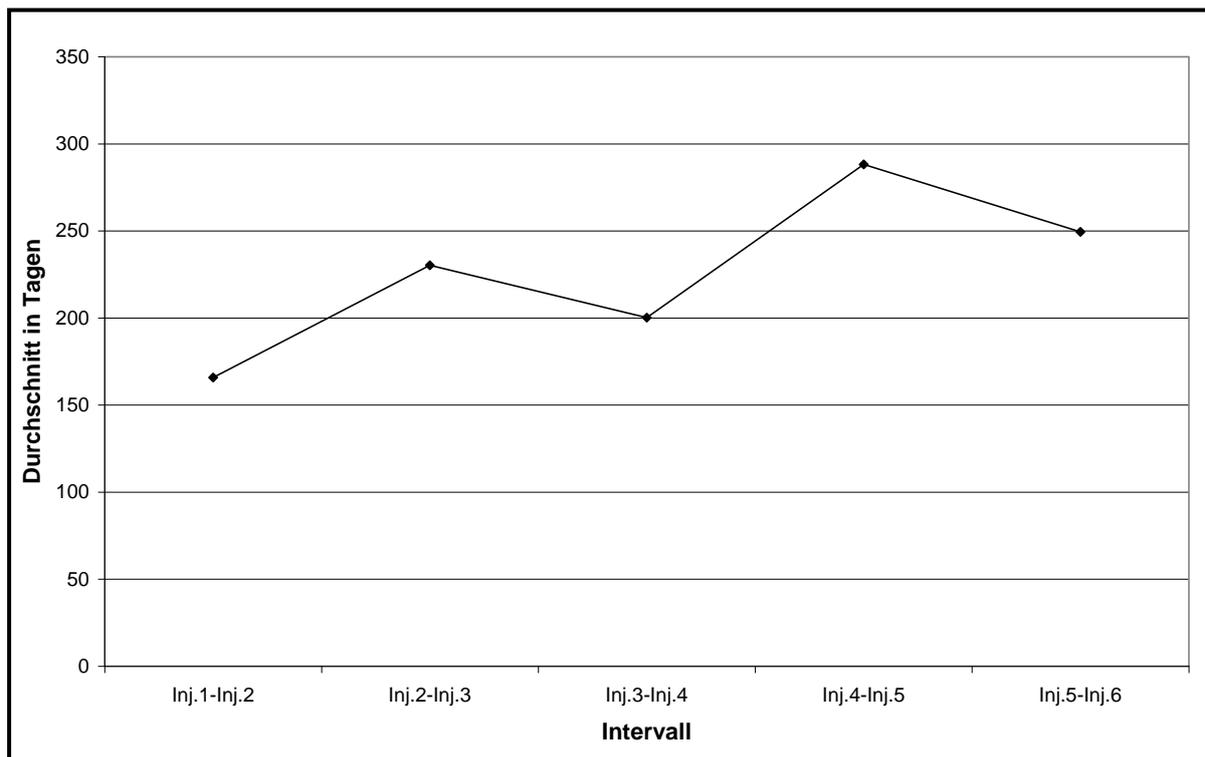


Abbildung 21: Interinjektionsintervalle

### 3.3.5.2 Zeitintervalle zwischen Injektion und Zystometrie

Der Zeitraum zwischen der Zystometrie und der ersten Injektion (Urodynamik 1 oder UD1) war bei den Patienten sehr unterschiedlich. Einerseits ist bei einem Kind die Untersuchung noch am Tag der Behandlung durchgeführt worden, andererseits hatte eine Urodynamik bei einem anderen Kind schon 561 Tage vor dem eigentlichen Eingriff stattgefunden. Der durchschnittliche Zeitraum für die erste Zystometrie betrug hier bei allen Patienten 86,4 Tage (SD=128,28).

Auch die urodynamischen Untersuchungen, die nach der ersten Injektion stattfanden (UD2), variierten im Zeitraum. So ist sie bei einem Kind schon ein Tag postoperativ durchgeführt worden, ein anderes ist erst nach 412 Tagen urodynamisch untersucht worden. Durchschnittlich betrug die Zeit der Untersuchung postoperativ bei allen Patienten 115,3 Tage (SD=122,89).

Die beiden einzigen urodynamischen Untersuchungen, die vor der zweiten Injektion unternommen wurden (UD3), fanden bei einer Patientin einen Tag, bei einer anderen 17 Tage präoperativ statt.

Nach der zweiten Operation lagen die Zeitintervalle der Zystometrien (UD4) bei durchschnittlich 18,5 Tagen (SD=19,23). Ein Kind wurde einen Tag, ein anderes 38 Tage nach der zweiten Injektion untersucht.

Bezeichnung	Zeitraum	Tage im Durchschnitt
UD1	vor der ersten Injektion	86,4
UD1	nach der ersten Injektion	115,3
UD3	vor der zweiten Injektion	9
UD4	nach der zweiten Injektion	18,5

**Tabelle 5: Durchschnittliche Zeitintervalle zwischen Injektion und Zystometrie**

### 3.3.6 Op-Verfahren

Die Injektion von Botulinumtoxin fand vorrangig in Allgemeinnarkose statt. Einige Patienten erhielten eine Spinalanästhesie, selten wurde eine Analgosedierung angewendet. Die Operationsdauer betrug zwischen 5 und maximal 52 Minuten bei einem Durchschnitt von 22,8 Minuten (SD=13,21).

## 3.4 Die Zystometrie

Nachfolgend werden die Daten der zystometrischen Untersuchungen (Anzahl der Untersuchungen und Meßwerte) dargestellt.

### 3.4.1 Anzahl der Untersuchungen

Im gesamten Zeitraum fanden bei den untersuchten Patienten insgesamt 43 Zystometrien statt. Die Anzahl und den Zeitpunkt der Zystometrien zeigt die folgende Tabelle.

Zystometrie	Anzahl der Zystometrien
UD1	25
UD2	12
UD3	2
UD4	4

**Tabelle 6: Anzahl der Zystometrien**

### 3.4.2 Meßwerte

Im Folgenden werden die urodynamischen Meßwerte, d.h. die maximale Blasenkapazität und der maximale Detrusordruck, dargestellt.

### 3.4.2.1 Maximale Blasenkapazität

Die Messung der Blasenkapazitäten ergaben insgesamt Werte zwischen 30ml und 1600ml. Eine Übersicht über den Verlauf der einzelnen Mittelwerte von zehn Messungen ist in der folgenden Abbildung dargestellt.

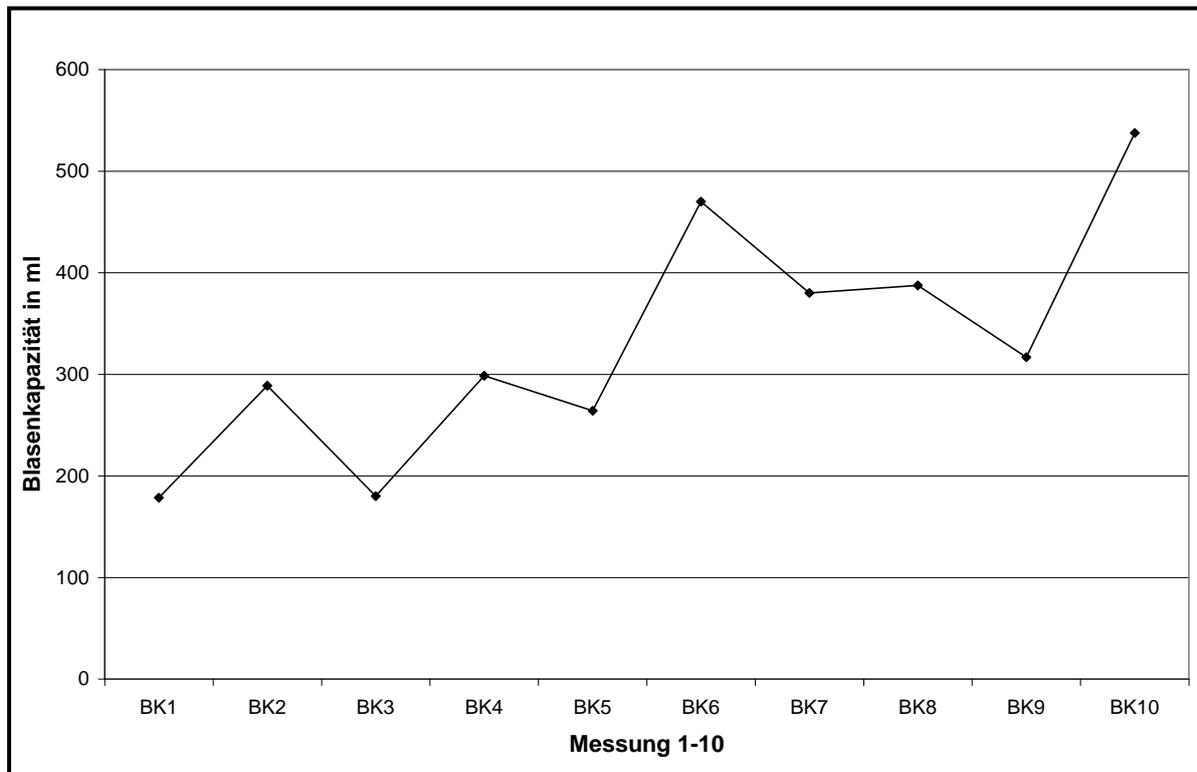


Abbildung 22: Durchschnittliche Blasenkapazitäten im Verlauf

Bezeichnung	Zeitpunkt der Messung
BK1	vor Injektion 1
BK2	nach Injektion 1
BK3	vor Injektion 2
BK4	nach Injektion 2
BK5	vor Injektion 3
BK6	nach Injektion 3
BK7	vor Injektion 4
BK8	nach Injektion 4
BK9	vor Injektion 5
BK10	nach Injektion 5

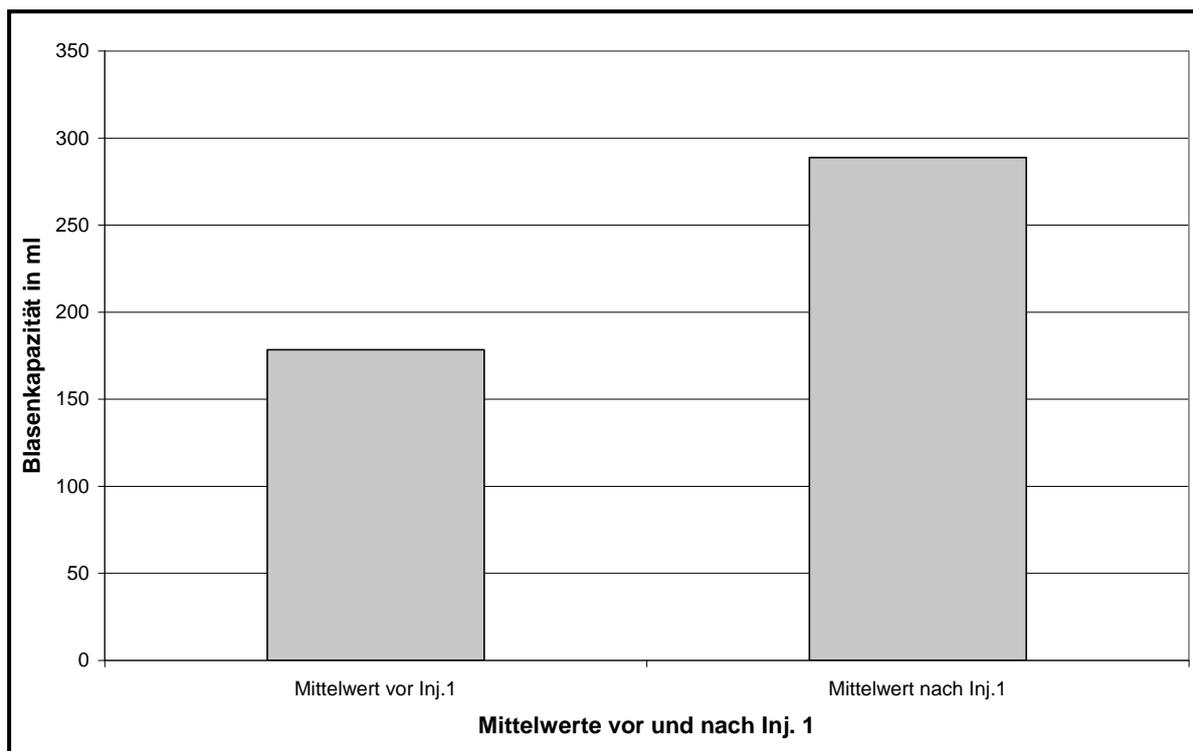
Tabelle 7: Bezeichnung der Messung

### Blasenkapazität vor und nach Injektion 1 (BK1 und BK2)

Die erste Kapazitätsbestimmung präoperativ (BK1) ergab einen minimalen Wert von 30ml und ein Maximum von 592ml, wobei der letztgenannte Wert von einer Patientin stammte, bei der durch die Behandlung nicht eine Kapazitätserhöhung im Vordergrund stand, sondern vielmehr eine Verbesserung der Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie mit den dazugehörigen Komplikationen. Der Mittelwert dieser Messungen lag bei 178,4ml (SD=127,28), siehe Tab. 8.

Die postoperativen Messungen (BK2) ergaben Werte von 30 bis 600ml bei einem Mittelwert von 288,7ml (SD=177,43). Dieser war um 110,3ml im Vergleich zum Ausgangswert gestiegen, was eine Steigerung um 61,8% bedeutet (siehe Tab.8).

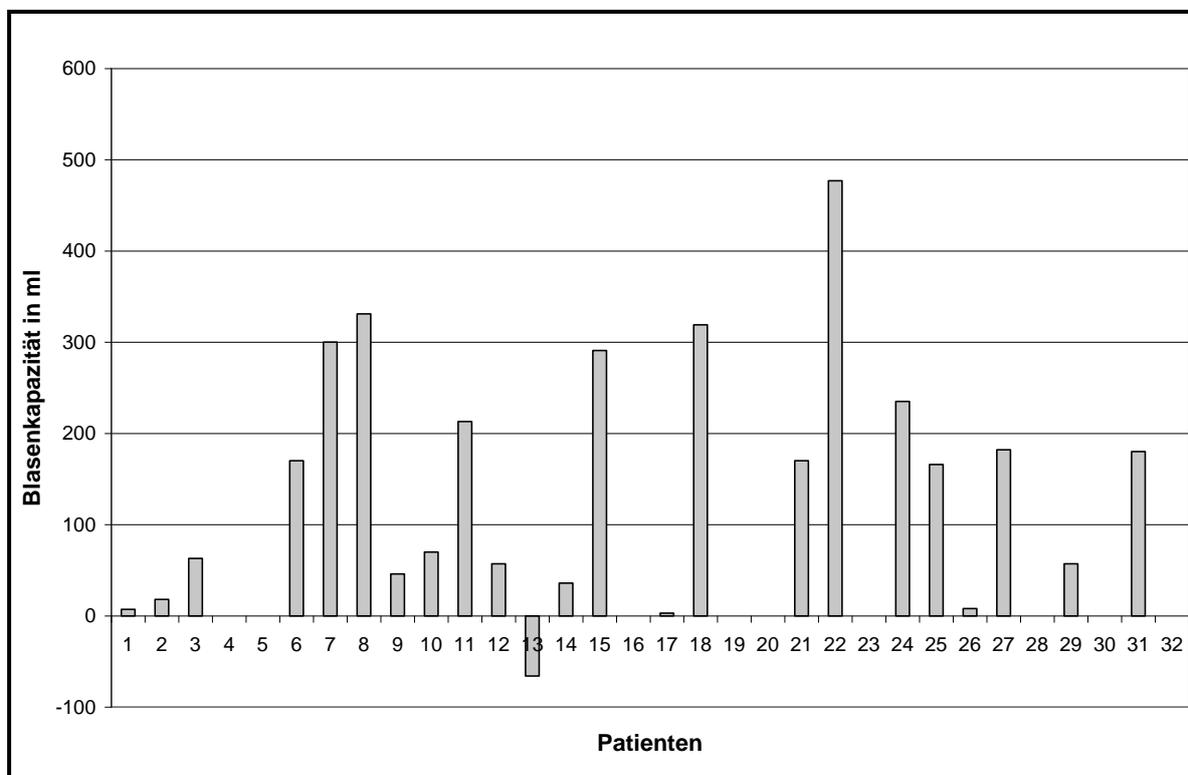
Die Mittelwerte von BK1 und BK2 sind in der folgenden Abbildung dargestellt. Auf Signifikanztests wurde bei diesen und den folgenden Meßwerten aufgrund der geringen Patientenzahl verzichtet.



**Abbildung 23: Mittelwerte der maximalen Blasenkapazitäten BK1 und BK2**

Eine Erhöhung der Blasenkapazität war bei 22 Patienten (68,8%) eingetreten (siehe folgende Abbildung). Bei zwei Patienten war der Wert im Vergleich zu vorher gleich

geblieben, bei einem Kind war postoperativ ein Rückgang von 66ml zu verzeichnen. Bei sieben Patienten lagen nach der ersten Injektion keine Meßwerte vor, jedoch ist bei vier von ihnen anzumerken, daß eine deutliche Beschwerdebesserung eingetreten war, die bei einer Patientin eine Reduktion der Miktionsfrequenz beinhaltete.



**Abbildung 24: Veränderungen der maximalen Blasenkapazitäten nach der ersten Injektion (BK2)**

#### Blasenkapazität vor und nach Injektion 2 (BK3 und BK4)

Die Messung vor der 2. Injektion (BK3) ergab einen Mittelwert von 180ml (SD=102,14 bei min. 50 und max. 370ml), was eine Reduktion um 108,7ml (60,4%) zum postoperativen Wert, jedoch eine leichte Erhöhung um 1,6ml (0,8%) zum Ausgangswert (BK1) bedeutet, siehe Tab. 8.

Bei fünf Patienten war eine Abnahme der Blasenkapazität zu verzeichnen. Bei drei Patienten blieb die Kapazität zum postoperativen Wert gleich, bei zwei Patienten fand eine leichte Erhöhung statt. Bei sechs Patienten lagen keine Werte vor, jedoch ist zu erwähnen, daß bei einer Patientin die Miktionsfrequenz im Vergleich zu ihrer postoperativen Situation langsam wieder anstieg.

Die Meßparameter nach der 2. Injektion (BK4) ergaben einen Mittelwert von 298,5ml (SD=225,34 bei min. 81 und max. 800ml). Dies stellt eine Erhöhung um 118,5ml (65,8%) zum präoperativen Wert (BK3) und um 120,1ml (67,3%) zum Ausgangswert (BK1) dar (siehe Tab. 8). Eine Zunahme der Blasenkapazität hatte sich bei sechs Patienten eingestellt, eine gleichbleibende Kapazität im Vergleich zu vorher bei einer Patientin und ein leichter Kapazitätsrückgang bei drei Patienten. Bei fünf Patienten lag kein postoperativer Meßwert vor, jedoch ist bekannt, daß bei vier von ihnen eine Beschwerdebesserung bzw. -freiheit zu verzeichnen war, eingeschlossen darin bei einer Patientin eine Reduktion des Katheterisierungsintervalles.

#### Blasenkapazität vor und nach Injektion 3 (BK5 und BK6)

Vor der 3. Injektion (BK5) lag der Mittelwert bei 264ml (SD=173,87) bei einem Minimum von 50ml und einem maximalen Wert von 500ml. Dies stellte eine Reduktion um 34,5ml (13,1%) im Vergleich zum postoperativen Wert (BK4) dar, jedoch eine Erhöhung um 85,6ml (48,0%) zum Ausgangswert (BK1), siehe Tab. 8. Bei drei Patienten hatte sich die Blasenkapazität im postoperativen Verlauf verringert, in zwei Fällen war sie unverändert geblieben. Bei fünf Patienten lagen keine Meßwerte vor.

Die Meßwerte, die nach Injektion 3 (BK6) erhoben wurden, wiesen bei Werten zwischen minimal 250ml und maximal 1000ml einen Mittelwert von 470ml (SD=252,26) auf. Damit war dieser 206ml (78,0%) höher als der Mittelwert vor dem Eingriff (BK5) und zum Ausgangswert (BK1) um 291,6ml (163,5%) erhöht, siehe Tab. 8.

Eine Vergrößerung der Blasenkapazität hatte sich bei allen sechs Patienten eingestellt. Bei einer Patientin kann darüber keine Aussage getroffen werden, da bei ihr kein präoperativer Vergleichswert vorlag. Von drei Patienten existierten keine postoperativen Messwerte, jedoch war bei einer Patientin aus der Akte ersichtlich, daß sich ihre Miktionsfrequenz von achtmalig auf postoperativ sechsmalig reduziert hatte und sich die Phasen des Urinhaltens von zweieinhalb Stunden auf drei bis vier Stunden postoperativ verlängert hatten.

### Blasenkapazität vor und nach Injektion 4 (BK7 und BK8)

Die Meßwerte, die vor der 4. Injektion erhoben wurden (BK7), wiesen einen Mittelwert von 380ml (SD=265,71) bei Werten zwischen 50 und 700ml auf. Dieser hohe Maximalwert stammt von einer Restharnbestimmung bei einer Patientin, der im Verlauf wieder rückläufig war. Der Mittelwert hatte sich damit um 90ml (23,7%) zum postoperativen Mittelwert (BK6) verringert, jedoch um 201,6ml (113,0%) zum Ausgangswert (BK1) erhöht, siehe Tab. 8. Eine Verringerung der Blasenkapazität im postoperativen Verlauf war bei drei Patienten eingetreten. Bei vier Patienten lagen keine Meßwerte vor.

Die Messungen der Blasenkapazitäten nach der 4. Injektion (BK8) ergaben einen Mittelwert von 387,5ml (SD=131,50) bei Werten zwischen 250 und 500ml. Hiermit hatte sich der Mittelwert um 7,5ml (2,0%) postoperativ erhöht und zum Ausgangswert (BK1) um 209,1ml (117,2%) gesteigert, siehe auch Tab. 8.

Bei allen Patienten, bei denen Meßparameter vorlagen, hatte sich die Kapazität vergrößert. Von den übrigen fünf Patienten lagen keine Daten vor.

### Blasenkapazität vor und nach Injektion 5 (BK9 und BK10)

Die Messungen der Blasenkapazitäten, die vor der 5. Injektion erhoben worden waren (BK9), ergaben Werte zwischen 50ml im Minimum und 500ml maximal. Der daraus resultierende Mittelwert von 316,7ml (SD=236,30) war im Verlauf um 70,8ml (22,4%) im Vergleich zum postoperativen Vorwert (BK8) gesunken, aber zum Ausgangswert (BK1) um 138,3ml (77,5%) gestiegen (siehe Tab.8). Ein Patient hatte einen Rückgang der Blasenkapazität zu verzeichnen, bei zwei Patienten lag kein postoperativer Vergleichswert vor. Die übrigen 2 von den 5 behandelten Patienten hatten keine präoperative Messung ihrer Blasenkapazität erhalten.

Nach der 5. Injektion wiesen die Parameter (BK10) einen Mittelwert von 537,5ml (SD=495,61) bei Werten zwischen 50ml minimal und 1200ml im Maximum auf. Damit hatte sich der Mittelwert um 220,8ml (169,7%) zum Vorwert und um 359,1ml (201,3%) zum Ausgangswert (BK1) erhöht (siehe Tab.8).

Bei einer Patientin war die Blasenkapazität auf mehr als das Doppelte angestiegen, bei einem Kind lag kein Vorwert zum Vergleich vor, und bei der bereits unter BK7 erwähnten Patientin war der erhöhte Restharnwert auf 600ml abgesunken. Bei einem Patienten war der Wert gleichbleibend gering bei 50ml geblieben. Ein Messwert lag nicht vor, jedoch war bei dieser Patientin bekannt, dass sie postoperativ beschwerdefrei war.

### Blasenkapazität Injektion 6 bis 13

Ab der sechsten Injektion ist es aufgrund der wenigen Meßwerte sinnvoller, die übrigen vier behandelten Patientinnen im Einzelnen darzustellen.

Bei der oben bereits erwähnten Patientin mit vorher erhöhten Restharnwerten sank der Wert auf 400ml nach ihrem 6. Eingriff. Die zweite behandelte Patientin erreichte bei regelmäßiger Injektion Blasenkapazitäten von 300ml postoperativ, jedoch lagen von ihrer 7. bzw. 8. Operation keine Meßwerte mehr vor. Die dritte Patientin erreichte eine um 600ml gesteigerte Kapazität von 1000ml nach ihrer 9. Behandlung bei einem Vorwert von 400ml vor dem 5. Eingriff. Die vierte Patientin wies einen Wert von 1600ml nach der 7. Operation auf, von ihren folgenden Injektionen lagen keine Werte vor.

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die Mittelwerte und deren Veränderungen der Messungen BK1 bis BK10.

Messung	Mittelwert (ml)	Veränderung zum Vorwert (ml)	Veränderung zu BK1 (ml)
BK1	178,4		
BK2	288,7	110,3	
BK3	180	-108,7	1,6
BK4	298,5	118,5	120,1
BK5	264	-34,5	85,6
BK6	470	206	291,6
BK7	380	-90	201,6
BK8	387,5	7,5	209,1
BK9	316,7	-70,8	138,3
BK10	537,5	220,8	359,1

**Tabelle 8: Mittelwerte der Messungen BK1 bis 10 und deren Veränderungen**

### 3.4.2.2 Maximaler Detrusordruck

Die Werte des maximalen Detrusordruckes aller Messungen lagen zwischen 9 und 130cmH<sub>2</sub>O (Normwert: 15-50cmH<sub>2</sub>O). Er wurde nur für die ersten 4 Messungen (Detrusordruck1 oder DD1 bis DD4) aufgenommen, da weitere Werte nicht vorlagen.

Unten stehende Abbildung zeigt die Mittelwerte der einzelnen Detrusordrücke im Verlauf.

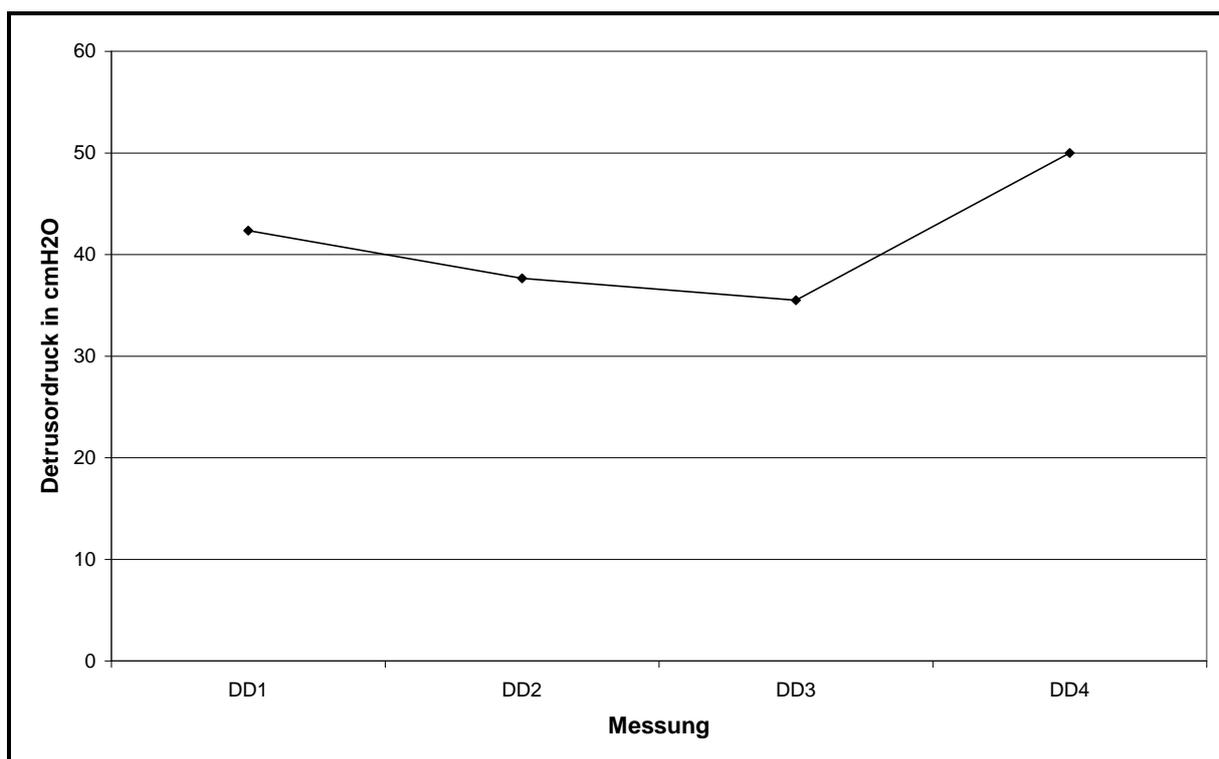


Abbildung 25: Durchschnittliche Detrusordrücke der Messungen DD1 bis DD4

Bezeichnung	Zeitpunkt der Messung
DD1	vor Injektion 1
DD2	nach Injektion 1
DD3	vor Injektion 2
DD4	nach Injektion 2

Tabelle 9: Bezeichnung der Messung

Die Werte des Detrusordruckes vor der ersten Injektion (DD1) ergaben einen Mittelwert von 42,4cmH<sub>2</sub>O (SD=30,69) bei Werten zwischen 9 und 130cmH<sub>2</sub>O (siehe Tab. 8). Bei 25 von 32 Patienten waren diese Meßwerte erhoben worden (78,1%).

Nach der ersten Injektion (DD2) lagen 11 von 32 Werten vor (34,4%). Hier war der Mittelwert um 4,7cmH<sub>2</sub>O (11,1%) auf 37,6cmH<sub>2</sub>O (SD=19,28) bei Werten zwischen 9 und 84cmH<sub>2</sub>O gesunken.

Vor der zweiten Injektion (DD3) sind lediglich 2 von 17 Werten bei den Patienten erhoben worden: 25 und 46cmH<sub>2</sub>O. Der sich aus den beiden Werten ergebende Mittelwert von 35,5cmH<sub>2</sub>O (SD=14,85) war um 2,1cmH<sub>2</sub>O (5,7%) bezogen auf den Vorwert (DD2) gesunken und um 6,7cmH<sub>2</sub>O (16,2%) zum Ausgangswert (DD1) reduziert.

Die Messungen nach der zweiten Injektion (DD4) ergaben bei 4 von 13 erhobenen Werten zwischen 45 und 55cmH<sub>2</sub>O einen Mittelwert von 50cmH<sub>2</sub>O (SD=4,76). Dieser war sowohl zum Vorwert (DD3) als auch zum Ausgangswert (DD1) gestiegen. Zu DD3 war eine Zunahme um 14,5cmH<sub>2</sub>O (40,9%) zu verzeichnen, im Vergleich zu DD1 war der Mittelwert um 7,6cmH<sub>2</sub>O (18,0%) erhöht.

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht über die Mittelwerte der einzelnen Detrusordrücke und deren Veränderungen im Verlauf.

Messung	Mittelwert (cmH <sub>2</sub> O)	Veränderung zum Vorwert (cmH <sub>2</sub> O)	Veränderung zu DD1 (cmH <sub>2</sub> O)
DD1	42,4		
DD2	37,6	-4,7	
DD3	35,5	-2,1	-6,9
DD4	50,0	14,5	7,6

Tabelle 10: Mittelwerte der Detrusordrücke und deren Veränderungen

### 3.4.3 Zusammenfassung

Insgesamt war ein Anstieg der maximalen Blasenkapazität bei Verringerung des maximalen Detrusordruckes zu verzeichnen. Nach der ersten Injektion von Botulinumtoxin war bei 22 Patienten eine Zunahme der Blasenkapazität von durchschnittlich 110,3ml eingetreten. Bis zur fünften Injektion (BK10) war ein systematischer Anstieg mit einem Rückgang der Werte jeweils präoperativ gegeben.

Der maximale Detrusordruck zeigte eine Verringerung von 42,4 auf 35,5cmH<sub>2</sub>O vor der zweiten Injektionsbehandlung, stieg jedoch nach dieser Injektion auf 50cmH<sub>2</sub>O an.

### **3.5 Kontinenz**

Im Folgenden wird die Beeinflussung der Kontinenz durch die Therapie mit Botulinumtoxin dargestellt.

#### **3.5.1 Injektion 1**

Bevor die erste Injektion durchgeführt wurde, litten 24 von 32 Patienten an einer Inkontinenz (75,0%), 7 der Patienten waren kontinent (21,9%). Bei einer Patientin lagen über deren Kontinenz bis zur fünften Injektion keine Angaben vor.

Postoperativ hatten zusätzlich sieben Patienten eine Kontinenz erreicht (21,9%). Bei fünf Patienten war eine Verbesserung eingetreten (15,6%), wobei zwei von ihnen bei einer vorbestehenden Kombination aus Drang- und Streßinkontinenz eine persistierende Streßkomponente aufwiesen. Bei den 7 Patienten, die vorher kontinent waren, ergab sich postoperativ keine Veränderung. Nach dieser Injektion lag also bei insgesamt 14 Patienten eine Kontinenz vor. Somit war die Kontinenzrate von 21,9% vorher auf 43,8% nach der Injektion angestiegen.

Bei 12 Patienten hatte die Therapie keinen Effekt auf die Inkontinenz (37,5%), das heißt, daß von ursprünglich 24 Patienten nur noch 12 inkontinent waren und damit eine Reduktion um 37,5% eingetreten war.

#### **3.5.2 Injektion 2**

Bevor bei den Patienten ein zweites Mal Botulinumtoxin injiziert wurde, lag bei 13 von 17 Patienten eine Inkontinenz vor (76,5%), 3 waren kontinent.

Nach der Injektion war bei vier Patienten eine Kontinenz eingetreten (23,5%), zwei bemerkten eine Verbesserung, und bei drei Patienten hatte sich die Kontinenz im Vergleich zu vorher nicht verschlechtert. Damit waren nach dem Eingriff insgesamt sieben Patienten kontinent. Dies bedeutete eine Erhöhung der Kontinenzrate von präoperativ 17,6% auf 41,2% nach der Operation bzw. eine Senkung der Inkontinenzrate um 35,3%.

### 3.5.3 Injektion 3

Vor der dritten Injektion lag bei acht von zehn Patienten eine Inkontinenz vor. Bei einer Patientin war präoperativ Kontinenz gegeben. Postoperativ erlangten fünf Patienten eine Kontinenz. Die Inkontinenz einer Patientin hatte sich nach dem Eingriff verbessert. Bei der Patientin, die schon vor der Injektion kontinent war, blieb die Situation unverändert, so daß postoperativ insgesamt sechs Patienten kontinent waren. Somit hatte sich die Kontinenzrate von 10% auf 60 % gesteigert bzw. die Inkontinenzrate um 70% auf 10% reduziert.

### 3.5.4 Injektion 4

Bevor die vierte Injektion von Botulinumtoxin stattfand, bestand bei sieben von insgesamt acht zu behandelnden Patienten eine Inkontinenz (87,5%). Keiner der Patienten war kontinent. Nach der Injektionsbehandlung hatten vier Patienten die Kontinenz erreicht. Diese hatte sich also um 50% erhöht, die Inkontinenzrate war um 62,5% auf 25% reduziert. Bei einer Patientin war wiederum eine Verbesserung ihrer Inkontinenz eingetreten.

### 3.5.5 Injektion 5

Vor der fünften Injektion waren 4 von 5 Patienten inkontinent (80%), bei keinem Patienten bestand eine Kontinenz. Nach der Behandlung war bei jeweils einer Patientin (20%) die Kontinenz eingetreten bzw. eine Verbesserung entstanden. Postoperativ waren damit insgesamt zwei Patientinnen kontinent. Die Kontinenzrate liegt damit bei 40% nach der Behandlung, die Inkontinenz hatte sich auf 40% halbiert.

### 3.5.6 Injektion 6

Drei von vier Patientinnen waren vor dieser Behandlung inkontinent, bei einer Patientin bestand Kontinenz. Bei jeweils einer Patientin hatte sich postoperativ die Kontinenz eingestellt oder es war eine Verbesserung eingetreten, sodaß nun zwei Patientinnen kontinent waren (Verdopplung der Kontinenzrate). Nach der Injektion lag nur noch bei einer Patientin eine Inkontinenz vor.

### 3.5.7 Injektion 7 bis 13

Sowohl vor Injektion 7 als auch vor Injektion 8 lag bei zwei von drei Patientinnen eine Inkontinenz vor, eine Patientin war bereits kontinent. Nach den beiden Injektionen war jeweils eine Patientin kontinent, bei einer hatte sich die Inkontinenz verbessert, und bei der dritten Patientin war die Kontinenz unverändert geblieben. Postoperativ waren also zwei von drei Patientinnen kontinent. Unter einer Inkontinenz litt von den zwei Patientinnen nach diesen beiden Behandlungen keine mehr. Eine Patientin war bei ihrer neunten Injektion sowohl prä- als auch postoperativ kontinent. Bei der einzigen Patientin, die mit insgesamt 13 Injektionen behandelt wurde, lag vor jeder Injektion eine Inkontinenz vor, die sich postoperativ jedes Mal verbesserte.

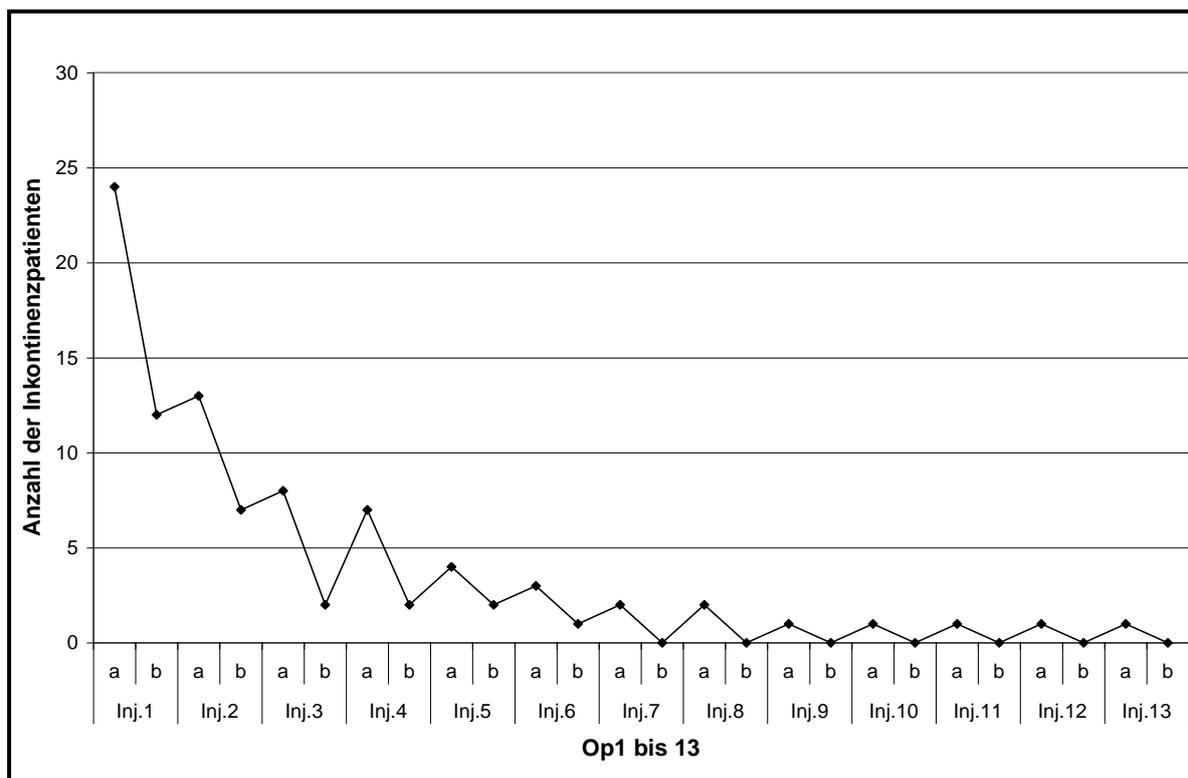
### 3.5.8 Zusammenfassung

Von den 88 Injektionsbehandlungen war präoperativ insgesamt 15mal (17,0%) eine Kontinenz gegeben (siehe folgende Tab.), postoperativ trat 40mal Kontinenz ein (45,5%). Vor insgesamt 68 Eingriffen (77,3%) lag eine Inkontinenz vor, postoperativ war eine Reduktion auf 26 Fälle eingetreten (29,5%). Nach 18 Eingriffen (20,5%) wurde über eine Verbesserung der Inkontinenz berichtet. Von neun Eingriffen lagen keine näheren Angaben über eine Veränderung der Kontinenz vor.

Zeitpunkt der Injektion	Kontinenz	Inkontinenz
vor Injektion 1	7	24
nach Injektion 1	14	12
vor Injektion 2	3	13
nach Injektion 2	7	7
vor Injektion 3	1	8
nach Injektion 3	6	2
vor Injektion 4	0	7
nach Injektion 4	4	2
vor Injektion 5	0	4
nach Injektion 5	2	2
vor Injektion 6	1	3
nach Injektion 6	2	1
vor Injektion 7 und 8	1	2
nach Injektion 7 und 8	2	0
vor Injektion 9	1	1
nach Injektion 9	1	0
vor Injektion 10-13	0	1
nach Injektion 10-13	0	0

Tabelle 11: Anzahl der Patienten mit Kontinenz und Inkontinenz (prä- und postoperativ)

Die folgende Abbildung zeigt eine zusammenfassende Darstellung des Verlaufes der Inkontinenz prä- und postoperativ in allen 13 Injektionszyklen (Injektion oder Inj.). Es zeigt sich, daß sich die Inkontinenzrate nach jedem Injektionszyklus im Vergleich zu vorher verringert hatte. Die Abbildung von Injektion 10 bis 13 beschreibt lediglich eine Patientin.



**Abbildung 26: Verlauf der Inkontinenzrate präoperativ (a) und postoperativ (b) in allen 13 Injektionsbehandlungen**

### 3.6 Katheterversorgung

Insgesamt 16 der 32 Patienten waren initial regelmäßig auf den intermittierenden Selbstkatheterismus angewiesen (50%). Einer von ihnen konnte ursprünglich spontan Wasser lassen, jedoch war das Katheterisieren bei ihm nach seiner zweiten Injektionsbehandlung notwendig geworden. 14 Patienten konnten spontan Wasser lassen (43,8%). Zwei Patienten waren durch einen suprapubischen Katheter versorgt. Bei einem von ihnen konnte der Katheter nach der ersten Injektion entfernt werden.

### 3.7 Wirkdauer

Im Folgenden werden Wirkung und Wirkdauer der Therapie für Injektion 1 bis 13 dargestellt.

#### 3.7.1 Injektion 1

Nach der ersten Injektion von Botulinumtoxin war bei insgesamt 24 von 32 Patienten eine Wirkung der Behandlung zu verzeichnen (75,0%).

Die durchschnittliche Wirkdauer (siehe Wirkdauer 1 oder WD1 in Abbildung 25) lag hier bei 4,6 Monaten (SD=3,80) bei einem Minimum von einer Woche und maximal zwölf Monaten. Bei sechs Patienten war die Wirkung zum Zeitpunkt der Auswertung noch anhaltend, wobei hier die Zeiträume mit einer Wirkungsdauer von drei Monaten bis zu über drei Jahren stark variierten. Eine Patientin äußerte bei der Auswertung eine nachlassende Wirkung nach 2,5 Monaten.

Sieben Patienten spürten keine Wirkung (21,9%), und bei einer Patientin lagen keine Angaben über eine eventuelle Wirkung vor.

#### 3.7.2 Injektion 2

Nachdem die zweite Injektionsbehandlung stattgefunden hatte, gaben 12 von 17 Patienten eine Wirkung an (70,6%).

Bei einer minimalen Wirkdauer von zwei Monaten und einem Maximum von elf Monaten lag der Durchschnitt bei 5,3 Monaten (SD=3,20) und war damit 0,7 Monate länger als nach der ersten Injektion (siehe WD2 in Abbildung 25). Ein Patient äußerte auch nach 1,5 Jahren eine noch andauernde Wirkung.

5 von 17 Patienten (29,4%) bemerkten keinerlei Wirkung.

#### 3.7.3 Injektion 3

Bei allen zehn Patienten war nach der dritten Injektion eine Wirkung zu verzeichnen. Sie dauerte zwischen zwei und zehn Monaten an bei einem Durchschnitt von 6,4 Monaten (SD=3,25). Die Wirkung hielt damit 1,1 Monate länger als nach der zweiten Behandlung und 1,8 Monate länger als nach der Anfangsbehandlung an (siehe WD3

in Abbildung 25). Bei zwei Patienten war die Wirkung nach einem bzw. sechs Monaten zum Zeitpunkt der Auswertung noch anhaltend.

#### **3.7.4 Injektion 4**

Nach der vierten Injektionsbehandlung war bei allen acht Patienten eine Wirkung eingetreten. Diese hielt zwischen 3 und 13 Monaten an bei einem Durchschnitt von 8,8 Monaten ( $SD=3,96$ ). Sie war damit 2,4 Monate länger als die vorhergehende und 4,2 Monate länger als die initiale Behandlung (siehe WD4 in Abbildung 25). Drei Patienten äußerten bei der Auswertung eine noch andauernde Wirkung, deren letzte Injektion lag zwei Wochen, zwei Monate bzw. drei Monate zurück.

#### **3.7.5 Injektion 5**

Vier von fünf Patienten bemerkten eine Wirkung nach ihrer fünften Injektionsbehandlung. Bei einer minimalen Wirkdauer von drei und einem Maximum von zwölf Monaten lag der Durchschnitt hier bei 8,3 Monaten ( $SD=3,77$ ). Die Wirkung hielt damit einen halben Monat weniger lang als nach der vierten Behandlung, jedoch vier Monate länger als nach der ersten Injektion (siehe WD5 in Abbildung 25).

Ein Patient verspürte bei dieser Injektion im Vergleich zu seinen Vorbehandlungen erstmals keinerlei Wirkung bezüglich seiner Beschwerden. Bei ihm lag mittlerweile eine strukturell veränderte low-compliance-Blase vor.

#### **3.7.6 Injektion 6**

Nach dieser Injektion war bei allen vier Patientinnen eine Wirkung eingetreten. Die durchschnittliche Dauer betrug hier neun Monate ( $SD=6,0$ ) bei einer minimalen Wirkdauer von 3 und maximal 15 Monaten (siehe WD6 in Abbildung 25). Sie lag hier 0,8 Monate höher als bei der vorherigen Injektion und 4,8 Monate höher als zu Anfang. Bei einer Patientin war bei Auswertung eine nach 2,5 Monaten noch andauernde Wirkung zu verzeichnen.

#### **3.7.7 Injektion 7 bis 13**

Nach der siebten und achten Injektionsbehandlung war bei allen drei Patientinnen eine Wirkung vorhanden. Bei einer minimalen Wirkdauer von jeweils drei Monaten und einem Maximum von acht bzw. zehn Monaten dauerte die mittlere Wirkung 6

(SD=2,65) und 6,5 Monate (SD=4,95). Damit war die Wirkung bei der siebten Injektion drei Monate und bei der achten Injektion 2,5 Monate kürzer als bei der sechsten Behandlung, dafür aber 1,8 Monate und 2,3 Monate länger als zu Anfang. Bei einem Kind war die Wirkung nach acht Monaten noch fortbestehend.

Nach der neunten Injektion war bei beiden behandelten Patientinnen eine Wirkung eingetreten. Bei einer von beiden dauerte sie nach drei Monaten noch an. Die zweite Patientin gab wie bei ihren vorhergehenden Eingriffen eine Wirkdauer von drei Monaten an. Diese blieb auch bei ihrer zehnten und elften Behandlung gleich und verkürzte sich bei ihrer zwölften Behandlung etwas. Die Wirkdauer ihrer 13. Injektion war nach einem Monat noch fortbestehend.

### 3.7.8 Zusammenfassung

Zusammenfassend ist festzustellen, daß bei insgesamt 74 von 88 Eingriffen eine Wirkung einsetzte (84,1%) und sich in 13 Fällen (14,8%) keine Wirkung einstellte. Bei einer Behandlung lagen keine Angaben über eine eventuelle Wirkung vor. Im Mittel dauerten alle Injektionsbehandlungen 5,8 Monate an (SD=3,76). Die Wirkdauer stieg im Verlauf der ersten sechs Injektionsbehandlungen an, fiel in den folgenden jedoch wieder.

Tabelle 12 zeigt eine Übersicht, bei wievielen Patienten eine Wirkung bzw. keine Wirkung in den einzelnen Injektionszyklen angegeben wurde. Die durchschnittliche Wirkdauer der Injektionen 1 bis 6 stellt Abbildung 25 dar.

Injektionszyklus	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Wirkung	24	12	10	8	4	4	3	3	2	1	1	1	1
Keine Wirkung	7	5	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 12: Darstellung der Wirkung in Injektionszyklus 1 bis 13

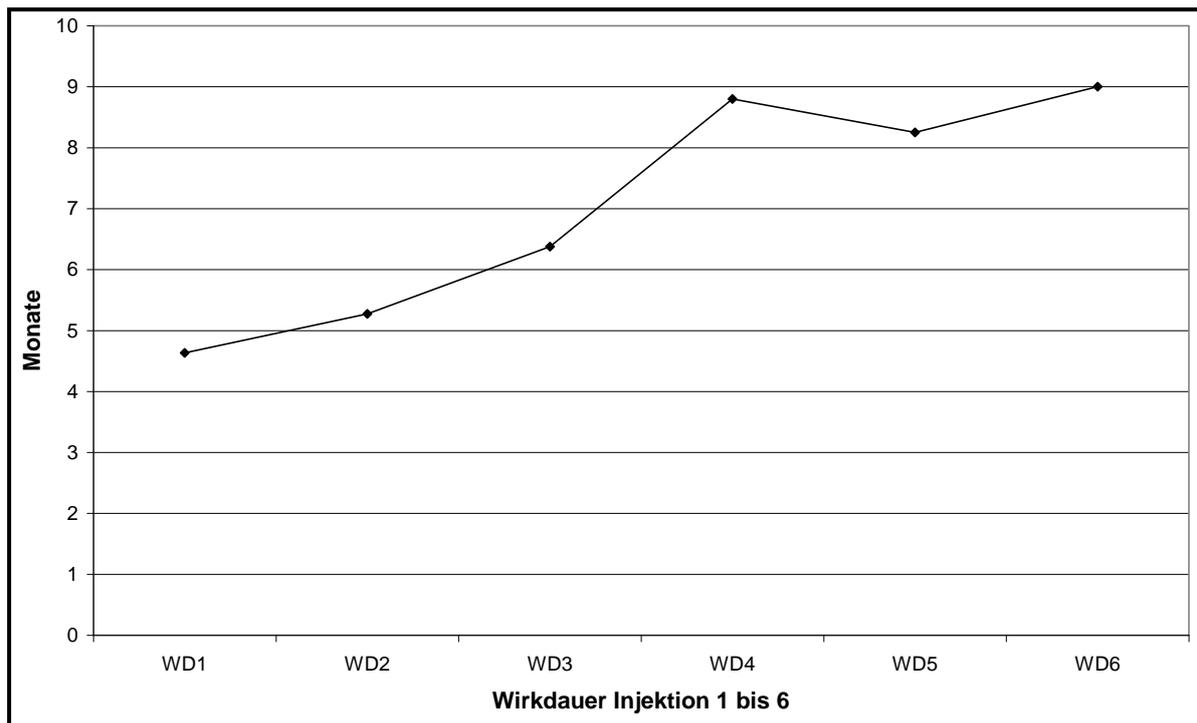


Abbildung 27: Durchschnittliche Wirkdauer in Injektionszyklus 1 bis 6

### 3.8 Schmerzen

Im Folgenden wird die Veränderung der Schmerzsymptomatik von Injektion 1 bis 13 dargestellt.

#### 3.8.1 Injektion 1

Vor der 1. Injektion klagten 9 der 32 Patienten über Schmerzen (28,1%). Bei 22 Patienten lagen präoperativ keine Schmerzen vor (68,8%). Von einer Patientin waren bezüglich der Schmerzen bis nach der fünften Injektion keine Angaben gemacht worden.

Postoperativ war bei sechs Patienten eine Verbesserung der Schmerzsituation eingetreten (18,8%). Keine Verbesserung ihrer Schmerzen erfuhren drei Patienten (9,4%), eine Verschlechterung lag jedoch bei keinem Patienten vor.

#### 3.8.2 Injektion 2

Präoperativ litten 3 von 17 Patienten unter Schmerzen. 13 der Patienten hatten keine Schmerzen zu verzeichnen (76,5%).

Nach der Behandlung war bei keinem Patienten eine Verbesserung oder Verschlechterung der Schmerzen eingetreten.

### **3.8.3 Injektion 3**

Zwei von zehn Patienten gaben Schmerzen vor ihrer dritten Injektionsbehandlung an. Davon trat postoperativ bei einem von beiden Patienten eine Verbesserung der Schmerzen ein, bei dem anderen konnte keine Schmerzverbesserung erzielt werden. Bei sieben Patienten lagen sowohl vor als auch nach dem Eingriff keine Schmerzen vor.

### **3.8.4 Injektion 4**

Vor der vierten Injektion äußerten zwei von sieben Patienten Schmerzen, die sich bei beiden nach der Behandlung gebessert hatten. Fünf Patienten bemerkten präoperativ keine Schmerzen (71,4%). Dies war auch nach der Injektion unverändert geblieben.

### **3.8.5 Injektion 5**

Präoperativ erwähnten zwei von fünf Patienten Schmerzen. Diese hatten sich bei der einen Patientin nach der Operation gebessert, der andere Patient litt postoperativ noch unter gleichbleibenden Schmerzen. Zwei der anderen Patienten gaben weder vor noch nach dem Eingriff Schmerzen an.

### **3.8.6 Injektion 6 bis 13**

Die Injektionen 6 bis 13 sind im Folgenden zusammengefasst und beschreiben insgesamt 4 Patientinnen. Zwei Patientinnen, von denen die eine sechs, die andere acht Injektionen erhalten hatte, beklagten weder vor noch nach diesen Punktionen Schmerzen. Eine weitere Patientin erwähnte sowohl vor ihrer siebten als auch vor ihrer neunten Operation Schmerzen, die sich jedoch postoperativ jeweils gebessert hatten. Bei ihrem sechsten und achten Eingriff waren weder vorher noch nachher Schmerzen vorhanden. Die vierte Patientin verspürte bis zu ihrer 13. Injektion präoperativ Schmerzen. Diese hatten sich nach jedem Eingriff verbessert. Keine der Patientinnen hatte eine Verschlechterung oder ein Gleichbleiben der Schmerzen nach der Injektion im Vergleich zu vorher erfahren.

### 3.8.7 Zusammenfassung

Eine Zusammenfassung der Schmerzen und deren Veränderungen in allen Injektionen sind in der folgenden Abbildung dargestellt. Insgesamt war eine Reduktion der Schmerzen von 31,8% auf 9,1% zu verzeichnen.

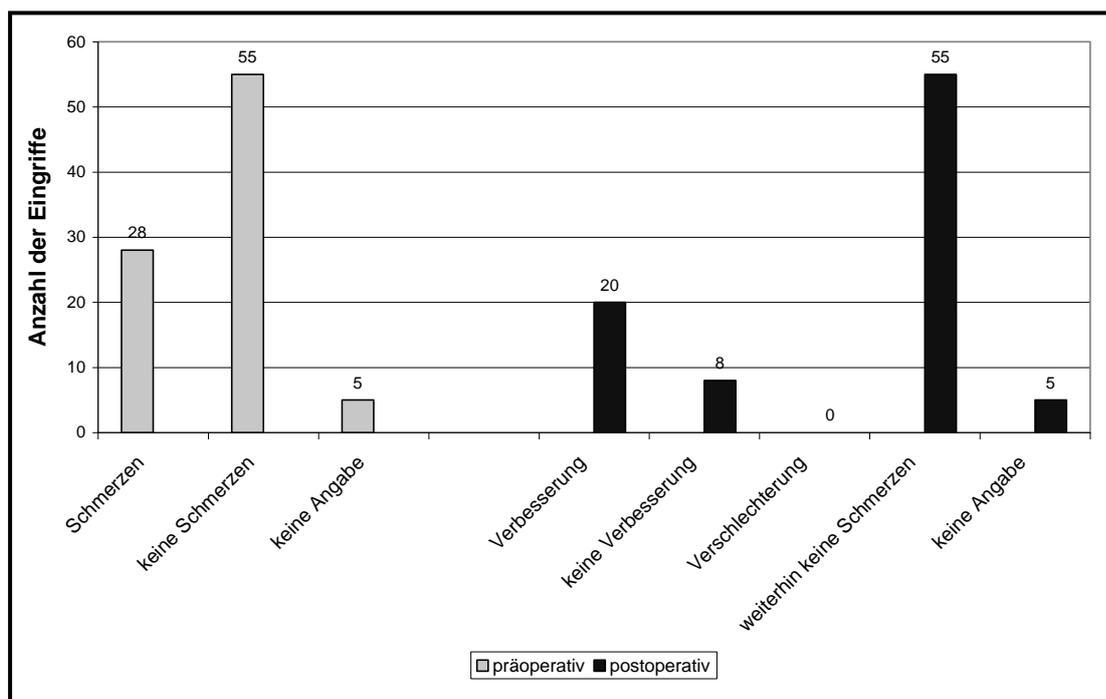


Abbildung 28: Schmerzen prä- und postoperativ insgesamt

### 3.9 Zufriedenheit

Die subjektive Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie wird für Injektion 1 bis 13 dargestellt.

#### 3.9.1 Injektion 1

Nach der ersten Injektionsbehandlung äußerten 21 von 32 Patienten eine Zufriedenheit mit der Therapie (65,6%), wovon ein Patient erheblich zufrieden war, 3 weitere Patienten nur mäßig. Als Grund für die Zufriedenheit wurde von 13 Patienten eine Vergrößerung der Blasenkapazität mit daraus resultierender Reduktion der Miktionsfrequenz oder des intermittierenden Selbstkatheterismus angegeben. Jeweils zwei Patienten äußerten ein Erreichen der Kontinenz bzw. eine Verbesserung der Inkonti-

nenz sowie eine allgemeine Besserung der Beschwerden. Bei einer Patientin hatte die Rückbildung des vesikorenenalen Refluxes zur Zufriedenheit beigetragen.

Zehn der Behandelten waren postoperativ nicht zufrieden (31,3%), fünf von ihnen erhielten daraufhin keine weitere Injektion. Als Gründe für die Unzufriedenheit mit der Therapie führten zwei der Patienten eine persistierende Inkontinenz an, eine Patientin klagte über eine unveränderte Schmerzsymptomatik. Bei fünf Patienten war es nicht zur gewünschten Kapazitätserhöhung der Harnblase gekommen, so daß sich entweder die Katheterisierungsintervalle oder die Miktionsfrequenz nicht reduziert hatten. Drei Patienten beklagten unveränderte bzw. verstärkte Miktionsbeschwerden wie Drangsymptomatik oder Pollakisurie. Ein Patient entwickelte vier Wochen postoperativ einen Harnverhalt. Bei einer Patientin war bis einschließlich ihrer vierten Injektionsbehandlung nicht bekannt, ob sie mit der Therapie zufrieden war.

### **3.9.2 Injektion 2**

Mit der zweiten Injektionsbehandlung waren 11 der 17 Patienten zufrieden (64,7%), 2 von ihnen nur mäßig. Gründe für die Zufriedenheit waren bei jeweils zwei Patienten eine Vergrößerung der Blasenkapazität, eine Verbesserung der Inkontinenz sowie eine allgemeine Besserung der Beschwerdesymptomatik. Ein Patient äußerte das Ausbleiben von rezidivierenden Harnwegsinfekten als zufriedenstellend.

Fünf Patienten waren mit der Therapie nicht zufrieden (29,4%), so daß sie keine weiteren Injektionen erhielten. Vier von ihnen hatten auch schon nach der vorhergehenden Behandlung nicht den gewünschten Therapieerfolg gespürt. Zwei der Patienten litten weiterhin unter einer Inkontinenz, bei zwei weiteren hatte sich keine Kapazitätserhöhung der Blase mit konsekutiver Reduktion des Selbstkatheterisierens ergeben. Eine Patientin klagte über eine unveränderte Schmerzsymptomatik. Bei einer anderen standen nach wie vor die rezidivierenden Harnwegsinfekte im Vordergrund.

### **3.9.3 Injektion 3 bis 13**

Nach der dritten Injektion waren neun von zehn Patienten zufrieden. Eine Patientin von ihnen war nach dieser Behandlung erheblich zufrieden, nachdem sie bei den Vorbehandlungen nicht bzw. nur mäßig zufrieden gewesen war. Als Gründe für die Zufriedenheit wurden hier von vier Patienten eine Vergrößerung der Blasenkapazität

und von jeweils zwei Patienten eine Verbesserung der Inkontinenz sowie Beschwerdefreiheit genannt.

Nach der vierten Injektion war bei vier von fünf Patienten eine Zufriedenheit zu verzeichnen. Drei Patienten gaben als Grund hierfür Beschwerdefreiheit an, jeweils ein Patient eine Erhöhung des Blasenvolumens sowie ein Erreichen der Kontinenz.

Mit der fünften Behandlung waren wiederum vier von fünf Patienten zufrieden. Jeweils ein Patient bemerkte hier eine Reduktion der Schmerzen bzw. Beschwerdefreiheit. Bei einem Patienten war es nicht zur gewünschten Wirkung gekommen, da bei ihm mittlerweile eine chronisch veränderte low-compliance-Blase vorlag.

Die folgenden Injektionen 6 bis 13 führten bei allen Behandelten zur Zufriedenheit. Bei der sechsten Injektion waren es vier Patientinnen, bei Injektion sieben und acht jeweils drei, bei der neunten noch zwei und ab Injektion zehn noch eine Patientin, die die angewandte Therapie als zufriedenstellend betrachteten. Als Ursache für die Zufriedenheit nach der sechsten Behandlung wurden jeweils einmal ein Erreichen der Kontinenz, eine Steigerung des Blasenvolumens, eine Reduktion der Schmerzsymptomatik sowie Beschwerdefreiheit geäußert. Die letztgenannten zwei Argumente boten auch bei den folgenden Injektionen Anlaß zur Zufriedenheit.

#### **3.9.4 Zusammenfassung**

Von den 88 Injektionsbehandlungen führten insgesamt 68 Eingriffe zur Zufriedenheit (77,3%). 16mal waren die Patienten mit der Therapie nicht zufrieden (18,2%). Es wird eine fast 100%ige Zufriedenheit ab der dritten Injektion deutlich (siehe folgende Abbildung). Bei vier Eingriffen lagen keine näheren Angaben über den Therapieerfolg vor.

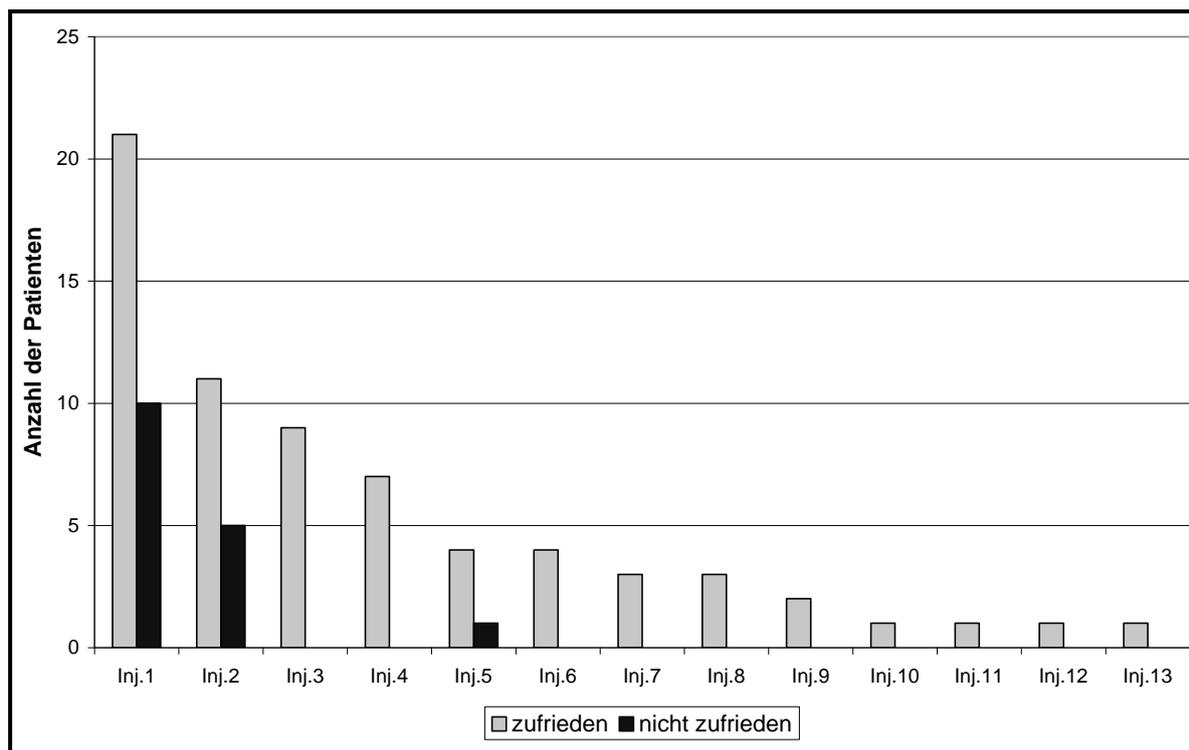


Abbildung 29: Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie in Injektion 1 bis 13

### 3.10 Weitere Behandlungen

Bei den Patienten, deren Behandlung mit Botulinumtoxin nicht den gewünschten Therapieerfolg zeigte, wurden anderweitige Behandlungen durchgeführt. 8 von 32 Patienten (25%) sind mit bis zu 3 weiterführenden Therapien behandelt worden. Bei drei von diesen Patienten wurde nach zweimaliger Injektion von Botulinumtoxin aufgrund persistierender Inkontinenz und geringer Blasenkapazität eine Blasenaugmentation angestrebt. Die eine Patientin erhielt diesen Eingriff bereits eine Woche nach der letzten Injektion, die zweite Patientin erst nach zwei Jahren und zwei Monaten, die dritte Patientin nach vier Monaten. Bei der letztgenannten Patientin wurde nach weiteren sechs Monaten zusätzlich eine Blasendehnung durchgeführt.

Zwei weitere Patientinnen erhielten nach der Injektionsbehandlung bei fortbestehender Streßinkontinenz ein TVT (tensionfree vaginal tape) im Zeitraum von 14 bzw. 3 Monaten postoperativ. Nach zweimaliger Injektion und gleichbleibend starken Schmerzen bei unverändert hohen Katheterisierungsintervallen war bei einer weiteren Patientin die Planung einer sakralen Neuromodulation vorgesehen.

Ein Patient, bei dem sich die Miktion nach Injektion von Botulinumtoxin kurzfristig gebessert hatte und der erneute Beschwerden mit Urgesymptomatik und Pollakisurie entwickelte, erhielt eine Woche postoperativ zunächst eine Blasendehnung, durch die er jedoch keine Besserung erfuhr. Nach Ansetzen von anticholinergischer Medikation vier Tage später bildete er erhöhte Restharnwerte, sodaß als dritte Behandlungsoption die Therapie mit EMDA® in Betracht kam, welche drei Tage später stattfand. Nach dieser Therapie zeigte sich eine deutliche Besserung der Miktionsfrequenz sowie eine Reduktion der Nykturie.

Bei einer Patientin, bei der die Injektionsbehandlung keine Wirkung bezüglich Blasenkapazität, Miktionsfrequenz und Schmerzen gezeigt hatte, wurde drei Monate postoperativ anticholinergische Medikation angesetzt. Diese wie auch die erste EMDA®-Therapie nach 5 Monaten und die zweite EMDA®-Therapie nach 15 Tagen blieben wirkungslos.

### **3.11 Unerwünschte Wirkungen**

Bei 6 von den insgesamt 88 Eingriffen kam es zu unerwünschten Wirkungen.

Zwei Patienten und eine Patientin entwickelten nach ihrer ersten Injektionsbehandlung erhöhte Restharnwerte von über 400ml. Bei der Patientin, die aufgrund ihrer neurogenen Blasenentleerungsstörung ohnehin schon den intermittierenden Selbstkatheterismus ausübte, waren sie im Verlauf rückläufig. Bei den beiden Patienten war der Selbstkatheterismus angedacht, zum Zeitpunkt der Auswertung jedoch noch nicht umgesetzt worden.

Bei einer anderen Patientin kam es postoperativ zu rezidivierenden Makrohämaturien.

Zwei Patienten bildeten postoperativ einen Harnverhalt aus. Der eine von beiden entwickelte ca. vier Wochen nach seiner ersten Injektionsbehandlung eine entsprechende Symptomatik, die sich durch eine vorübergehende Dauerkatheteranlage und erneute Botulinumtoxininjektion verbesserte, jedoch war nach der zweiten Injektion der intermittierende Selbstkatheterismus nötig. Der andere Patient bildete den Harnverhalt nach seiner zweiten Injektion aus. Nach vorübergehender

Dauerkatheteranlage und Entleerung von 800ml Urin war bei ihm eine restharnfreie Miktion möglich.

### **3.12 Zusammenfassung**

Insgesamt zeigte sich, dass die maximale Blasenkapazität im Verlauf der 13 Injektionszyklen anstieg. Dabei war eine postoperative Erhöhung der Messwerte mit einer darauf folgenden Reduktion zu verzeichnen. Bezüglich der Detrusordrücke war bei den ersten Messungen ein Rückgang ermittelt worden, der letzte Meßwert war jedoch wieder angestiegen. Im Hinblick auf die Inkontinenz war festzustellen, dass sie sich nach jeder Injektionsbehandlung verringerte. 84,1% der Patienten hatten eine Wirkung bei einer mittleren Wirkdauer von 5,8 Monaten angegeben. Hinsichtlich der Schmerzsymptomatik hatte sich in 22,7% der Fälle eine Verbesserung eingestellt. Insgesamt führte die Injektion von Botulinumtoxin bei 77,3% der Patienten zur Zufriedenheit mit einer nahezu 100%igen Zufriedenheit ab der dritten Injektion.

## 4 Diskussion

Es werden im Folgenden die Methodik und die Wirkung der Injektion von Botulinumtoxin diskutiert.

### 4.1 Allgemeine Betrachtungen

Seit dem ersten Einsatz von Botulinumtoxin bei neurogener Detrusorüberaktivität von Stöhrer et al. 1999 und Schurch et al. im Jahre 2000 sind auf diesem Gebiet viele weitere Studien veröffentlicht worden, die die positiven Erfahrungen aus anderen Fachbereichen in die Urologie übertragen konnten. In diesen Studien konnte die Wirksamkeit bezüglich urodynamischer und klinischer Parameter bei neurogenen und nicht-neurogenen Blasenentleerungsstörungen nachgewiesen werden.

Die bisherigen Behandlungsoptionen beschränkten sich im konservativen Bereich auf die Einnahme von Anticholinergika, welche besonders in der benötigten höheren Dosierung zu Unverträglichkeiten führen können (Sievert et al. 2007, Werner et al. 2005). Für diese Patienten war bislang nur eine chirurgische Intervention im Rahmen einer Autoaugmentation der Harnblase oder einer Ileozystoplastik möglich (Stöhrer et al. 1995, 1997 und 1999a), die mit einem erheblichen Komplikationspotential einhergehen können. Die intravesikale Injektionsbehandlung mit Botulinumtoxin stellt hier eine gering invasive Therapieoption dar, die bei niedrigem Aufwand ein hohes Maß an Effektivität bietet. Weitere Vorteile dieser Behandlung sind das geringe Nebenwirkungsprofil und die Reversibilität der Wirkung (Sievert et al. 2007, Stöhrer et al. 2007). Durch die Auswirkung auf urodynamische und klinische Parameter kommt es zu einer erheblichen Symptomverbesserung und damit zu einer gesteigerten Lebensqualität bei den Patienten (Madersbacher et al. 2008).

Allerdings ist ein breiter Einsatz durch die fehlende Zulassung immer noch eingeschränkt. Außerdem macht der temporäre Effekt Wiederholungsbehandlungen nötig, wodurch es zu einer nicht zu vernachlässigenden Kostensumation kommt. Dem ist jedoch eine Kostenersparnis gegenüber zu stellen, die sich aus dem Verzicht auf eine kontinuierliche anticholinerge Medikation ergibt (Neugarth et al. 2006, Reitz et al. 2007).

Auch wenn der Therapieerfolg unbestritten ist, existieren dennoch einige Diskussionsansätze bezüglich der Methodik und der dargestellten Ergebnisse.

## **4.2 Diskussion der Methodik**

Die Methodik der intravesikalen Injektion von Botulinumtoxin bietet in einigen Punkten die Notwendigkeit einer näheren Erörterung. So müssen sowohl die Technik der Injektion, wie Injektionsanzahl, Injektionsmenge und Injektionsort, als auch die Zeitintervalle diskutiert werden.

### **4.2.1 Injektionsanzahl**

Bei der Anwendung von Botulinumtoxin wird in der Literatur eine unterschiedliche Injektionsanzahl mit einer daraus resultierenden Beeinflussung der Effektivität diskutiert.

Es wird meist von der Verwendung von 30 Injektionen berichtet, aber auch 10, 20 oder 40 Injektionen werden hierbei genutzt (Dmochowski und Sand 2007). Karsenty et al. (2005) verglichen in ihrer Studie die Wirkung von 10 und 30 Injektionen miteinander und zeigten, daß eine Anzahl von 10 Injektionen gleiche Effektivität aufweist, schneller injiziert werden kann und damit weniger schmerzhaft für den Patienten ist. In einer anderen Studie wird jedoch dargestellt, daß eine Injektionsanzahl von 5 bis 7 eine relativ geringe Ansprechrate bewirkte (Zermann et al. 2001). Die vorherrschende Meinung besagt jedoch, daß eine geringere Injektionsanzahl die gleiche Effektivität aufweist und mit weniger Komplikationen einhergeht.

In der vorliegenden Arbeit betrug die meist genutzte Injektionsanzahl 20, aber auch 10 oder 30 Injektionen wurden angewandt. Eine Beeinflussung der Effektivität durch die unterschiedlich hohe Injektionsanzahl war nicht gegeben.

### **4.2.2 Injektionsmenge**

Bei der Injektionsmenge wird zum einen die Anwendungshäufigkeit der einzelnen Präparate, zum anderen die verwendeten Einheiten diskutiert.

#### 4.2.2.1 Präparate

So wie Botox® die Substanz ist, die weltweit am häufigsten genutzt wird (Schulte-Baukloh et al. 2008), wurde sie auch in der vorliegenden Arbeit am häufigsten in die Blase injiziert (85%).

Weitere Präparate, die Verwendung fanden, waren zum einen Dysport® (nur einmalig) und zum anderen Xeomin® (zweimalig).

Ein Grund für die häufigere Anwendung von Botox® könnte sein, daß Dysport® zwar dazu tendiert, sowohl eine höhere Effektivität als auch eine längere Wirkdauer zu zeigen, dafür bietet es jedoch auch ein höheres Nebenwirkungsprofil (Grosse et al. 2005).

Bei der hier vorliegenden geringen Fallzahl lassen sich sicherlich keine allgemeingültigen Aussagen darüber treffen. Anzumerken sei dennoch, daß der Patient, der sich einer Behandlung mit Dysport® unterzogen hatte, absolut beschwerdefrei war. Im Vergleich zu seinen vorangegangenen Injektionen mit Botox® war diese Therapie ebenso erfolgreich bezüglich der Blasenkapazität, der Kontinenz und der subjektiven Zufriedenheit. Über die Wirkdauer kann keine Aussage getroffen werden, da die Injektion erst zwei Wochen vor Datenerhebung stattgefunden hatte.

Bei einem Patienten, der Xeomin® erhalten hatte, war der Therapieerfolg ebenso wie bei der Vorbehandlung und den nachfolgenden zwei Injektionen mit Botox® eingetreten. Die andere Patientin, bei der diese Substanz injiziert worden war, verspürte jedoch keinerlei Wirkung. Bei ihr waren die Miktionsbeschwerden und die Inkontinenz postoperativ unverändert. Eine einwandfreie Lagerung und Injektionstechnik des Präparates vorausgesetzt, könnte eine entzündliche Veränderung der Harnblase bei chronisch rezidivierenden Harnwegsinfekten dafür verantwortlich sein. Auch wenn keine wissenschaftlichen Daten diese Theorie untermauern, so ist nicht auszuschließen, daß entzündliche Veränderungen die Wirkung von Botulinumtoxin beeinflussen (Stöhrer et al. 2007).

#### 4.2.2.2 Injektionseinheiten

In dieser Arbeit wurden zwischen 50 und 400 Einheiten Botox® in die Harnblase injiziert, am häufigsten jedoch 300 Einheiten (47%), gefolgt von 200 und 100 Einheiten.

Damit orientierte sie sich an den meisten Studien, die eine Dosis von 300 Einheiten verwendeten (siehe folgende Tab.). Es wurden allerdings auch andere Dosierungen injiziert.

<b>Studie</b>	<b>Injizierte Einheiten Botox®</b>
Peeren et al. 2005	50
Schmid et al. 2008	100
Schurch et al. 2005	200
Stöhrer et al. 2007	300
Grosse et al. 2005	300
Reitz et al. 2004	300
Reitz et al. 2007	300
Hajebrahimi et al. 2005	400

**Tabelle 13: Studie mit den verwendeten Einheiten Botox®**

Es wurde bereits vielfach über eine geeignete Injektionsmenge und die sich daraus ergebende Wirkung diskutiert. In all diesen Studien wird eine Effektivität von Botox® beschrieben, wobei sich 100 bis 300 Einheiten als gut tolerable Dosis herausstellten.

Über die Dosisäquivalenz der verschiedenen Präparate ist nicht nur im Bereich der Urologie vielfach diskutiert worden. Botox® verhält sich zwar äquivalent zu Xeomin®, allerdings nicht zu Dysport®. Doch obwohl bereits zahlreiche Studien zur klinischen Anwendung existieren, gibt es bislang keinen einheitlichen Umrechnungsfaktor. So reichen publizierte Konversionsfaktoren zwischen Botox® und Dysport® von 1:2,5 bis 1:7 (siehe folgende Tab.). Die meisten Arbeiten gingen jedoch von einem Umrechnungsfaktor von 1:2,5 bis 1:5 aus. Ein häufig angewandtes Verhältnis ist beispielsweise die Injektion von 300 Einheiten Botox®, entsprechend entweder 750 oder 1000 Einheiten Dysport®. So wurde auch in der vorliegenden Arbeit Dysport® mit 1000 Einheiten angewandt, Xeomin® jeweils mit 300 Einheiten.

<b>Studie</b>	<b>Äquivalenzverhältnis Botox® : Dysport®</b>
Stöhrer et al. 2007	1:2,5
Grosse et al. 2005	1:2,5 bis 1:3
Brin und Blitzler 1993	1:4 bis 1:5
Nüßgens und Roggenkämper 1997	1:4
Sampaio et al. 1997	1:4
Odergren et al. 1998	1:3
Ranoux et al. 2002	1:3 bis 1:4
Durif 1995	1:7

**Tabelle 14: Studie mit Äquivalenzverhältnis von Botox® zu Dysport®**

Außerdem können in den Studien meist nur bestimmte Dosierungen verwendet werden. Hierzu werden tendenziell eher höhere Dosen angewendet, um eine unzureichende Wirkung zu vermeiden oder um den Therapieerfolg zu sichern, ohne daß nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten. So war bei Stöhrer et al. 2007 eine Dosis von 500 Einheiten Dysport® wegen einer zu kurzen Wirkdauer auf 750 Einheiten erhöht worden. 1000 Einheiten waren in dieser Studie aus wirtschaftlichen Gründen nicht angewendet worden, da bei einem Verhältnis von 1:3 900 Einheiten Dysport® benötigt worden wären, eine Ampulle jedoch jeweils 250 Einheiten enthielt.

#### **4.2.2.3 Lösung in Natriumchlorid**

So wie für Injektionsanzahl und Injektionsmenge existieren auch für die Lösung der Botulinumtoxin-Trockensubstanz mit 0,9%iger Natriumchloridlösung bei der klinischen Anwendung keine einheitlichen Verdünnungsvorschriften. Durch eine unterschiedlich starke Verdünnung können Injektionslösungen mit verschiedenen Toxinkonzentrationen hergestellt werden. Die Hersteller von Botox® geben als Richtlinie eine Verdünnung der Ampulle Botox®, die 100 Einheiten enthält, mit 0,5 bis 8ml an.

In den Studien wurde meistens 30ml 0,9%ige Natriumchloridlösung für die Injektion von 100 bis 300 Einheiten Botulinumtoxin verwendet (Reitz et al. 2004 und 2007, Giannantoni et al. 2008, Schurch et al. 2005, Werner et al. 2005). Allerdings gab es auch einige Publikationen, die eine Menge an 0,9%iger NaCl-Lösung von 15ml (Stöhrer et al. 2007, Grosse et al. 2005, Schmid et al. 2008) oder 8ml (Kuo 2004) anwandten. In der vorliegenden Arbeit sind standardmäßig 100 Einheiten Botox® in 10ml 0,9%igem NaCl gelöst worden.

Möglich ist eine Beeinflussung der Effektivität und der Nebenwirkungsrate bei der Behandlung mit Botox® durch ein unterschiedliches Lösungsverhältnis in Natriumchlorid. Ein zusätzlicher Faktor ist hier jedoch das pro Injektion eingebrachte Volumen. Auch wenn die meisten Studien 30ml 0,9%iges NaCl verwendeten, so variierten die Protokolle stark bezüglich anderer Parameter wie dem Injektionsvolumen, der Injektionsanzahl und der Injektionsmenge. Ein direkter Vergleich kann hier kaum gezogen werden, so daß auf diesem Gebiet weitere Untersuchungen vonnöten sind.

### 4.2.3 Injektionsort

Ein anderer Punkt, der hinsichtlich der Methodik betrachtet werden muß, ist, ob die Injektion von Botox® in das Trigonum der Harnblase oder unter Aussparung dessen stattfinden sollte.

Meistens wurde in den Studien über Injektionen in den Detrusor ohne das Trigonum berichtet (Stöhrer et al. 2007, Reitz et al. 2004 und 2007, Schurch et al. 2005, Werner et al. 2005, Kuo 2004).

Bei Stöhrer et al. (2007) geschah dies unter der Vorstellung, daß Injektionen in den trigonalen Bereich durch die unmittelbare Nähe zu den Ostien einen vesikoureteralen Reflux provozieren könnten. Reitz et al. (2004) begründeten die nicht-trigonale Injektion zusätzlich mit der Aussage, daß der submukosal gelegene sensorische Nervenplexus im Bereich des Trigonums sehr prominent ist und eine Injektion hier das Risiko einer Schädigung der sensorischen Nervenendigungen birgt. Außerdem sei ihrer Ansicht nach durch die komplexere, nicht nur cholinerge Innervation des Trigonums die alleinige Wirkung von Botulinumtoxin, welches selektiv Acetylcholin blockiert, schwieriger zu analysieren.

Zermann et al. (2001) hingegen nahmen Injektionen in das Trigonum vor. Sie begründeten dies damit, zentralere nervale Strukturen beim Erreichen der Blase zu blockieren. Auch hier wurde über positive Ergebnisse berichtet.

In der vorliegenden Arbeit wurde größtenteils der Detrusor ohne Trigonum injiziert (in 56 Fällen), nur zweimalig ist das Trigonum injiziert worden. Bei beiden Injektionsorten kann über ein positives Ergebnis berichtet werden, insbesondere bei den trigonalen Injektionen kam es nicht zu einem vesikoureteralen Reflux.

Die Diskussion über den günstigsten Injektionsort bleibt letztlich offen, es werden hier weitere Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven benötigt.

### 4.2.4 Zeitintervalle

Bezüglich der Zeitintervalle werden die Interinjektionsintervalle und die Zeitintervalle zwischen Injektion und Zystometrie diskutiert.

#### **4.2.4.1 Interinjektionsintervalle**

Der Zeitabstand zwischen den einzelnen Injektionen betrug in dieser Arbeit durchschnittlich 185,5 Tage. Es zeigte sich, daß sich die Interinjektionsintervalle bis zur sechsten Injektion leicht verlängerten.

Dies lässt sich mit der Studie von Reitz et al. (2007) vergleichen, in der Patienten mit fünf Injektionsbehandlungen untersucht wurden. Hier lag der Durchschnitt bei ungefähr 195 Tagen, die Interinjektionsintervalle nahmen bis zur sechsten Behandlung zu. In der Studie von Grosse et al. (2005) hingegen, die ebenfalls wiederholte Injektionen untersuchte, wurden für die ersten Injektionen Intervalle von 11 Monaten angegeben.

Außerdem war in der vorliegenden Arbeit eine leichte Verkürzung des Interinjektionsintervalls zwischen der dritten und vierten bzw. zwischen der fünften und sechsten Injektion zu bemerken. Sowohl bei Reitz et al. (2007) als auch bei Grosse et al. (2005) wurde im Verlauf über verkürzte Zeitintervalle berichtet. Begründet werden könnte dies damit, daß Mehrfachbehandlungen mit Medikamenten nicht selten unbeabsichtigte Gewöhnungserscheinungen nach sich ziehen, die bei Folgebehandlungen zu einer geringeren Effektivität führen. Die vorliegende Arbeit läßt derartige Schlüsse aufgrund der bereits ursprünglich geringe Patientenzahl, die sich im Laufe der weiteren Injektionsbehandlungen stetig verringerte, sicherlich nicht zu.

#### **4.2.4.2 Zeitintervalle zwischen Injektion und Zystometrie**

Die Studienlage hinsichtlich eines geeigneten Zeitpunktes einer urodynamischen Untersuchung in Bezug zur Injektionsbehandlung ist nicht einheitlich. So beschreiben Stöhrer et al. (2007) in ihrer Publikation eine urodynamische Messung nach 6 bis 12 Wochen bzw. 6 bis 8 Monaten postoperativ. Neugarth et al. (2006) gehen davon aus, daß der günstigste Zeitpunkt für eine urodynamische Kontrolle nach 3 Monaten postoperativ anzustreben ist. Begründet wird dies in ihrer Studie mit der Annahme, daß in diesem Zeitraum die maximale Wirkung von Botulinumtoxin nachzuweisen ist. Im Konsensuspapier von Madersbacher et al. (2008) wird eine klinische Nachkontrolle innerhalb von 6 Wochen postoperativ empfohlen, die zur Dokumentation des Therapieerfolges besonders bei Erstbehandlung eine urodynamische Nachuntersuchung beinhalten sollte.

In unserer Studie zeigten die Zeitintervalle zwischen Injektionsbehandlung und jeweils prä- bzw. postoperativ durchgeführter urodynamischer Untersuchung große Unterschiede. Die durchschnittlichen Zeitintervalle der vier Zystometrien lagen zwischen 9 und 115,4 Tagen. Sicherlich ist die ohnehin schon geringe Anzahl an Untersuchungen, die sich für die zweite Injektion nochmals verringerte, dafür eine Erklärung. Aufgrund dessen einigten wir uns für zukünftige Behandlungen auf ein standardisierteres Vorgehen mit festgelegten Zeiträumen für die zystometrische Untersuchung in Bezug zur Injektion: Präoperativ bzw. drei Monate nach der Therapie sollte eine urodynamische Messung stattfinden (Göttinger Konzept).

### **4.3 Diskussion der Ergebnisse**

Es zeigte sich in dieser Arbeit, daß die Behandlung von neurogenen und nicht-neurogenen Blasenentleerungsstörungen mit Botulinumtoxin eine wirkungsvolle und nebenwirkungsarme Therapieform darstellt, die auch nach wiederholter Anwendung nicht an Effektivität einbüßt. So konnte durch eine Verbesserung der urodynamischen Messwerte auch eine positive Beeinflussung der Kontinenz erreicht werden, was sich in der subjektiven Zufriedenheit mit der Therapie äußerte. Im Hinblick auf bestehende Schmerzen war ebenfalls eine Wirkung zu verzeichnen.

#### **4.3.1 Meßwerte der Zystometrie**

Insgesamt konnte ein Anstieg der Blasenkapazitäten nach den Injektionsbehandlungen bei Verringerung des Detrusordruckes gezeigt werden.

##### **4.3.1.1 Maximale Blasenkapazität**

Die urodynamischen Ergebnisse zeigten eine Zunahme der maximalen Blasenkapazität nach wiederholter Behandlung der neurogenen und nicht-neurogenen Blasenentleerungsstörungen mit Botulinumtoxin.

So war nach der ersten Injektionsbehandlung bei 69% der Patienten bereits eine Steigerung der Blasenkapazität um 62% eingetreten. Dieser Effekt hielt auch nach den weiteren Injektionen an. Bis einschließlich der fünften Therapie zeigte sich ein systematischer Anstieg der Kapazitäten, wobei der letzte Wert (BK10) am meisten angestiegen war. Die Zunahme der Blasenkapazitäten im Vergleich zum präoperativen Wert betrug durchschnittlich bei diesen Behandlungen 132,6ml, zum Ausgangs-

wert 175,9ml. Präoperativ waren die Blasenkapazitäten jedes Mal rückläufig, im Mittel ergab dies bei den fünf Injektionen einen Rückgang von 76ml. Sie sanken jedoch weder auf den Vorwert noch auf den Ausgangswert.

Die Zunahme der Blasenkapazität nach Botulinumtoxin-Injektion deckt sich mit den Erfahrungen vieler Studien. In der Studie von Reitz et al. (2007) wurden Patienten mit neurogener Detrusorüberaktivität mit fünf Injektionen behandelt. Sie berichteten über eine Verbesserung der maximalen Blasenkapazität um 130% (Apostolidis et al. 2009). Auch Grosse et al. (2005) beobachteten den Effekt von wiederholten Injektionen bei Patienten mit neurogener Detrusorüberaktivität. Bei Anwendung von zwei bis sieben Injektionen schilderten sie eine Verbesserung der maximalen Blasenkapazität um 40%. In der Publikation von Schurch et al. (2000) zeigte sich eine Zunahme der maximalen Blasenkapazität um 54% bei Patienten mit neurogener Detrusorüberaktivität. Ebenso wird in der Studie von Reitz et al. (2004) eine Steigerung der Blasenkapazität um 54% nach 12 Wochen bzw. um 29% nach 36 Wochen beschrieben.

#### **4.3.1.2 Maximaler Detrusordruck**

Die urodynamischen Werte, die nach der Behandlung mit Botulinumtoxin erhoben wurden, ergaben für den maximalen Detrusordruck eine Abnahme in den ersten drei Messungen, allerdings zeigte sich bei der vierten Messung wieder ein Anstieg.

Mit anderen Worten war der Detrusordruck nach der ersten Injektion von durchschnittlich 42,4 auf 37,6cmH<sub>2</sub>O gesunken, die Zystometrie vor der zweiten Injektion ergab eine weitere Abnahme um 7cmH<sub>2</sub>O im Vergleich zum Ausgangswert. Nach dieser Injektion stieg der Detrusordruck jedoch wieder an, und zwar auf 50cmH<sub>2</sub>O. Er lag damit leicht über dem Ausgangswert.

In den veröffentlichten Studien wurde allgemein ein Absinken des maximalen Detrusordruckes nach Botulinumtoxin-Injektion berichtet.

So schilderten Stöhrer et al. (2007), die bei neurogener Detrusorüberaktivität eine Injektion durchgeführt hatten, bei der urodynamischen Messung 6 bis 12 Wochen postoperativ eine Reduktion des Detrusordruckes von 58 auf 26cmH<sub>2</sub>O. Ein noch eindrucksvollerer Rückgang wurde von Schurch et al. (2005) bei der Injektion von

300 Einheiten Botox® bei Patienten mit neurogener Inkontinenz dargelegt: Von 92,6 auf 41,0cmH<sub>2</sub>O. Kuo (2004) zeigte bei der Injektion von Botox® bei idiopathischer Detrusorüberaktivität einen etwas milderen Rückgang von 31,9 auf 20,8cmH<sub>2</sub>O.

Reitz et al. (2007) gaben nach Mehrfachanwendung von Botulinumtoxin zuerst eine Reduktion an, nach der vierten Behandlung jedoch ebenfalls einen leichten Anstieg von 11,5 auf 19,8cmH<sub>2</sub>O. Die Erhöhung lag jedoch nicht wie bei unserer Arbeit über dem Ausgangswert, da dieser mit 69,5cmH<sub>2</sub>O ohnehin deutlich über unserem Ausgangswert lag.

Im Vergleich zu den genannten Studien zeigte der Rückgang in der vorliegenden Arbeit einen eher milden Verlauf. Besonders für die dritte und vierte Messung lagen nur sehr wenige Daten vor. Demnach könnte der erhöhte vierte Wert dadurch zustande gekommen sein, daß lediglich vier Detrusordrücke existierten, die ohnehin nicht repräsentativ waren. So waren bei zwei Kindern Detrusordrücke von 47 und 55cmH<sub>2</sub>O gemessen worden. Die Messungen hatten allerdings bereits einen und drei Tage postoperativ stattgefunden. Hier konnte also noch keine Wirkung von Botox® eingesetzt haben. Der dritte Wert von 53cmH<sub>2</sub>O stammte von einer Patientin, die vor ihrer zweiten Injektion einen Detrusordruck von 77cmH<sub>2</sub>O aufwies. Er war zwar immer noch hoch, bedeutete für sie dennoch eine leichte Besserung. Entsprechendes gilt für den Wert eines weiteren Kindes von 45cmH<sub>2</sub>O, der präoperativ 78cmH<sub>2</sub>O betragen hatte.

Es wären hier sicherlich mehr Daten erforderlich gewesen, um allgemeingültige Aussagen treffen zu können. Die Durchführung mehrerer Zystometrien zu festgelegten Zeitpunkten wird in Zukunft angestrebt (Göttinger Konzept), um eine Kontrolle des Therapieerfolges sicherzustellen.

#### **4.3.2 Kontinenz**

Die Kontinenz ist einer der als am wichtigsten bewerteten Parameter für den Patienten. Sie beeinflußt maßgeblich die Lebensqualität und das soziale Leben. Nicht zuletzt mißt sich an ihr der Therapieerfolg.

Durch die Behandlung von Patienten mit neurogenen und nicht-neurogenen Blasen-funktionsstörungen mittels Botulinumtoxin konnte in dieser Arbeit eine entscheidende Verbesserung der Kontinenz erreicht werden.

So steigerte bereits die erste Injektionsbehandlung die Kontinenzrate von 22 auf 44%. Zusätzlich war bei fünf Patienten eine Verbesserung der Inkontinenz eingetreten. Dieser Effekt hielt auch nach den weiteren Injektionen an, dabei kam es präoperativ jeweils zu einer Verschlechterung der Kontinenz. Insgesamt erhöhte sich die Kontinenz in allen 13 Injektionsbehandlungen von 17 auf 46% mit einer zusätzlichen Verbesserung bei 21% der Patienten.

Die positive Auswirkung von Botulinumtoxin auf die Kontinenz bei neurogener und nicht-neurogener Detrusorüberaktivität wurde in vielen Studien bestätigt.

Reitz et al. (2007) zeigten bei der wiederholten Anwendung von Botox® und Dysport® bei neurogener Detrusorüberaktivität eine signifikante Verbesserung der Inkontinenz nach der ersten Injektion und dokumentierten ein Fortbestehen dieser Verbesserung nach jeder Reinjektion.

In der Multicenterstudie von Reitz et al. (2004), in der 200 Patienten mit neurogener Detrusorüberaktivität mit Botox® behandelt wurden, berichteten 132 von 180 Patienten über eine komplette Kontinenz, bei 48 Patienten war nochmals eine Verbesserung eingetreten.

In der Publikation von Werner et al. (2005) waren Patienten mit nicht-neurogener Detrusorüberaktivität mit 100 Einheiten Botox® behandelt worden. Es konnte gezeigt werden, daß auch hier postoperativ eine Kontinenz gegeben war: 14 von 26 Patienten waren vier Wochen nach dem Eingriff kontinent.

Der positive Effekt von Botulinumtoxin auf die Kontinenz konnte in unserer Arbeit gezeigt werden und läßt sich demnach mit internationaler Literatur vergleichen.

#### **4.3.3 Wirkdauer**

Die Wirkung einer intravesikalen Injektionsbehandlung mit Botulinumtoxin bei neurogener und nicht-neurogener Detrusorüberaktivität wurde vielfach als effektiv dargestellt. Es wird ein relativ schnelles Einsetzen der Wirkung nach ein bis zwei Wochen

beschrieben, die zwischen sechs bis zwölf Monaten anhält (Schurch et al. 2005, Stöhrer et al. 2007, Grosse et al. 2005). Bei Abklingen der Wirkung bietet sich die Möglichkeit einer erneuten Injektion.

In dieser Arbeit ist eine Wirkung der Injektion von Botulinumtoxin bei insgesamt 84% der Patienten eingetreten. Ab dem dritten Injektionszyklus war bis auf einen Eingriff eine 100%ige Wirkung zu verzeichnen. Die durchschnittliche Wirkdauer betrug 5,8 Monate. Sie stieg innerhalb der ersten sechs Injektionszyklen stetig bis auf 9 Monate an.

Stöhrer et al. (2007) gaben bei der einmaligen Injektion von Botox® und Dysport® eine Wirkungsdauer beider Substanzen von durchschnittlich 8,7 Monaten an. Schurch et al. (2005) berichteten über eine Wirkungsdauer, die mindestens 24 Wochen anhielt. Bei Grosse et al. (2005), die wiederholte Injektionen von Botox® und Dysport® vornahmen, wurde eine relativ lange Wirkdauer von durchschnittlich fast einem Jahr nach jeder einzelnen Injektion geschildert. Sie diskutierten hierbei das Problem des Zeitpunktes einer erneuten Injektion, denn dafür existiere keine eindeutige Indikation. Das hauptsächliche Symptom, das seitens des Patienten für eine abschwächende Wirkung spricht, ist ein Wiederauftreten der Detrusorüberaktivität. Dies wurde durch urodynamische Parameter als ein Frühwarnsignal bestätigt.

Auch Karsenty et al. (2008) diskutierten, wann eine erneute Injektion stattfinden sollte. Ihrer Ansicht nach gäbe es drei Möglichkeiten: Erstens nach einer definierten Zeit von acht bis neun Monaten, zweitens nach dem gleichen Zeitraum, in dem die letzte Injektion wirksam war oder drittens nur basierend auf eine Symptomverschlechterung oder eine Verschlechterung urodynamischer Parameter.

Für uns galt sicherlich eine Kombination dieser Ansichten. Wir entschieden uns für eine erneute Injektion von Botulinumtoxin bei Wiedervorstellung von Patienten durch ein erneutes Auftreten von Symptomen wie beispielsweise Inkontinenz, was daraufhin teilweise urodynamisch verifiziert wurde. Aus der Verknüpfung von Symptomen und objektiver Messwerte wurde letztendlich die Entscheidung einer Reinjektion getroffen.

Bei der Diskussion der Reinjektion eröffnet sich die Frage einer histopathologischen Veränderung des Detrusors nach mehrmaliger Injektionsbehandlung mit einer daraus resultierenden abgeschwächten Wirkung bzw. einem eventuellen Wirkungsverlust. Dies wurde von Haferkamp et al. (2004) untersucht. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß sich keine strukturellen Unterschiede des Detrusors vor und nach einer Injektion mit Botulinumtoxin zeigten und damit beliebige Wiederholungsbehandlungen möglich sind.

#### **4.3.4 Schmerzen**

In der jüngst veröffentlichten Literatur wurde verstärkt auf eine antinozizeptive Wirkung von Botulinumtoxin bei neurogener und nicht-neurogener Detrusorüberaktivität durch die Inhibition von Neuropeptiden an sensorischen Nervenbahnen hingewiesen (Karsenty et al. 2008, Kuo 2005b und 2006).

In der vorliegenden Arbeit wurden vor der Botulinumtoxin-Injektion insgesamt 28mal Schmerzen seitens der Patienten festgestellt. Nach den Behandlungen hatte sich in 20 Fällen eine Verbesserung der Schmerzen ergeben. Eine Verschlechterung der Schmerzsituation war bei keinem Patienten vorgekommen.

Zur Erfassung einer eventuellen Veränderung der Schmerzsymptomatik waren wir auf die Mitarbeit der Patienten und die Verlässlichkeit ihrer Aussagen angewiesen. Nachteilig ist sicherlich, daß dies nicht objektivierbar und zum Teil abhängig vom Allgemeinbefinden der Patienten war. Für die Zukunft ist hier ein standardisierteres Vorgehen mit Hilfe der entwickelten Dokumentationsbögen sinnvoll, um eine genauere Erfassung der Daten zu ermöglichen.

Kuo (2005b und 2006) untersuchte den Effekt einer suburothelialen Injektion von 200 Einheiten Botox® bei sowohl neurogener als auch nicht-neurogener Detrusorüberaktivität. In diesen beiden Studien bestätigte er eine Reduktion von Blasesensationen in beiden Bereichen und verdeutlichte damit den Effekt auf sensorische Nervenbahnen.

Der antinozizeptive Effekt von Botulinumtoxin muß besonders im Bereich der neurogenen und nicht-neurogenen Detrusorüberaktivität weiter erforscht werden. Es werden hier zusätzliche Studien mit größeren Patientenzahlen benötigt, um definitive Aussagen treffen zu können.

#### 4.3.5 Zufriedenheit

Die subjektive Zufriedenheit des Patienten spiegelt den Erfolg der Injektionsbehandlung mit Botulinumtoxin wider. Seine Bewertung entsteht durch ein Zusammenführen aller bereits erwähnten Parameter: Einer subjektiv empfundenen Erhöhung der Blasenkapazität, einer Verbesserung der Kontinenz, einer als ausreichend beurteilten Wirkdauer, einer Veränderung der Schmerzsymptomatik und eventuell aufgetretener Nebenwirkungen.

Bei uns führte die intravesikale Injektion von Botulinumtoxin insgesamt in 77% der Fälle zur Zufriedenheit. Ab dem dritten Injektionszyklus war eine fast 100%ige Zufriedenheit zu verzeichnen.

Die Patienten, von denen keine Zufriedenheit geäußert wurde, wurden als Therapieversager gewertet. Bei ihnen war es nicht zu einer Verbesserung der untersuchten Parameter gekommen.

Die subjektive Zufriedenheit ist auch von anderen Studien untersucht worden. So berichteten Grosse et al. (2005) vergleichbare Ergebnisse der Zufriedenheit von der Mehrfachinjektion von Botox® und Dysport® bei neurogener Detrusorüberaktivität. Bei ihnen war jedoch anders als bei uns nach mehrmaliger Injektion keine 100%ige Zufriedenheit festzustellen. Auch Neugarth et al. (2006) untersuchten die Zufriedenheit von Patienten, die eine Injektionsbehandlung mit Botox® erhalten hatten, allerdings bei nicht-neurogener Detrusorüberaktivität. Ihr ermittelter Wert lag wie in der vorliegenden Arbeit ebenso bei über 70%.

In der Studie von Werner et al. (2005) zur Injektion von Botox® bei nicht-neurogener Detrusorüberaktivität wurde nicht die Zufriedenheit direkt, sondern Faktoren, die damit einhergehen untersucht, beispielsweise die Auswirkungen auf den Alltag, die Einschränkungen in Haushalt und im sozialen Bereich. In all diesen Gebieten war ein erheblicher Rückgang zu verzeichnen.

Die dargestellten Ergebnisse lassen sich demnach mit denen aus der Literatur vergleichen. Wie anfangs erwähnt, ist die Zufriedenheit eine Einschätzung, also subjektiv gefärbt von vielerlei Faktoren. Sie orientiert sich nur sekundär an objektiv gemessenen Werten, was die Analyse hier erschwert. Besonders durch eine gezielte und

einheitlichere Anamnese oder auch Fragebögen könnte hier in Zukunft eine Verbesserung der Behandlung stattfinden.

#### **4.3.6 Unerwünschte Wirkungen**

Obwohl die intravesikale Injektion von Botulinumtoxin eine nebenwirkungsarme Therapieform darstellt, so ist das Auftreten von systemischen und lokalen Nebenwirkungen in einigen Fällen möglich.

In dieser Arbeit wurden keinerlei systemische Nebenwirkungen beobachtet. In lediglich 7% der Fälle kam es postoperativ zu lokalen Nebenwirkungen: Dreimalig erhöhte Restharnwerte, nach zwei Eingriffen Harnverhalt und bei einer Patientin Hämaturien. Alle aufgetretenen Nebenwirkungen konnten durch entsprechende Therapie behandelt werden und waren vollständig reversibel.

Auch in den veröffentlichten Studien ist über ein gelegentliches Auftreten von Nebenwirkungen bei der Therapie von neurogener Detrusorhyperreflexie mit Botulinumtoxin berichtet worden. In der Publikation von Grosse et al. (2005), die Mehrfachinjektionen von Botox® und Dysport® vornahmen, traten bei vier Patienten vor allem systemische Nebenwirkungen wie Muskelschwäche nach der Gabe von Dysport® auf. Auch Stöhrer et al. (2007) beschrieben in ihrer Studie allgemeine Nebenwirkungen wie Muskelschwäche, zusätzlich Sprach- und Schluckstörung bei insgesamt 4 Patienten nach der Gabe von beiden Präparaten. In beiden Studien klangen die Nebenwirkungen ohne Intervention nach einigen Wochen ab. Es waren außerdem keine lokalen Nebenwirkungen beobachtet worden.

Diese kamen in der Studie von Schurch et al. (2005) nach der Gabe von Botox® vor. Sie nannten vor allem das Auftreten von Harnwegsinfektionen in ungefähr einem Viertel der Fälle. Im Gegensatz zu den erwähnten Studien kamen bei dieser Studie keine systemischen Nebenwirkungen vor.

Ein weiterer Aspekt, der Grundlage einer Diskussion bietet, ist die Unterschiedlichkeit bezüglich des Nebenwirkungsprofils der beiden Substanzen Botox® und Dysport®. Dysport® scheint vermehrt Nebenwirkungen zu verursachen als Botox®. In der Studie von Grosse et al. (2005) traten systemische Nebenwirkungen hauptsächlich nach der Gabe von Dysport® auf. Eine Begründung dafür ist, daß Dysport® durch eine

geringere Einweißbindung ein ausgeprägteres Diffusionsverhalten aufweist und aus diesem Grunde gehäuft systemische Nebenwirkungen hervorruft. Eine andere Erklärung bietet die Anwendung einer höheren Dosis von Dysport® gegenüber Botox®, die das Auftreten von Nebenwirkungen wahrscheinlicher werden läßt. Bei Stöhrer et al. (2007) hingegen kamen Nebenwirkungen bei Botox® und Dysport® in gleichem Verhältnis vor. In der vorliegenden Arbeit ist nur einmalig Dysport® injiziert worden. Hierbei waren keinerlei Nebenwirkungen aufgetreten.

Letztlich bleibt die Notwendigkeit der weiteren Untersuchung von Nebenwirkungen bei der intravesikalen Injektion von Botulinumtoxin mittels randomisierter klinischer Studien mit höherer Fallzahl bestehen, besonders hinsichtlich der Nebenwirkungsrate von Botox® und Dysport®. Allerdings sollte betont werden, daß die Rate an Nebenwirkungen bei der Therapie insgesamt als gering anzusehen ist und ein eventuelles Auftreten den Therapieerfolg kaum negativ beeinflusst.

#### **4.4 Abschließende Betrachtungen**

Mit dieser Arbeit konnte die klinische Wirksamkeit einer intravesikalen Injektion von Botulinumtoxin Typ A bei Patienten mit neurogenen und nicht-neurogenen Blasenentleerungsstörungen, die in unserer Klinik behandelt wurden, nachgewiesen werden. Es konnten einerseits die Vergleichbarkeit in der klinischen Erfahrung mit anderen veröffentlichten Studien hinsichtlich der dargestellten Methodik und Ergebnisse bestätigt, andererseits wichtige Diskussionspunkte dargelegt werden.

Wichtige Limitationen dieser retrospektiven Arbeit sind die kleine Patientenzahl, das Fehlen sowohl einiger urodynamischer und klinischer Daten als auch einer einheitlichen Dokumentation durch unterschiedliches Personal.

Diese Arbeit diene der erstmaligen Datenerfassung und bietet mittels der entwickelten Dokumentationsbögen die Grundlage für ein zukünftig standardisierteres Vorgehen. Ziel der Dokumentationsbögen ist, eine Vollständigkeit und Einheitlichkeit der Daten zu gewährleisten und dadurch eine adäquate prä- und postoperative Behandlung der Patienten sicherzustellen.

## 5 Zusammenfassung

Die intravesikale Injektion von Botulinumtoxin ist mittlerweile ein etabliertes und sicheres Verfahren bei neurogenen und nicht-neurogenen Blasenentleerungsstörungen.

In dieser Arbeit wurden alle Injektionsbehandlungen, die bei Patienten mit Blasenfunktionsstörungen an der Klinik und Poliklinik für Urologie der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt worden sind, aufgearbeitet und hinsichtlich der Wirksamkeit überprüft. Dafür wurden die Daten von insgesamt 88 Injektionsbehandlungen bei 32 von 35 Patienten in 13 Injektionszyklen bezüglich Methodik und Wirkung, die urodynamische Meßwerte, Kontinenz, Wirkdauer, Schmerzen, Zufriedenheit und Nebenwirkungen beinhaltetete, ausgewertet.

Die urodynamische Auswertung zeigte einen systematischen Anstieg der maximalen Blasenkapazitäten und eine Verringerung des maximalen Detrusordruckes bis auf die letzte Messung.

Es konnte ferner eine Verbesserung hinsichtlich der Kontinenz festgestellt werden. Sie erhöhte sich von 17 auf 46% mit einer zusätzlichen Verbesserung bei 21% der Patienten.

Bei dem überwiegenden Anteil der Fälle hatte eine Wirkung der Behandlungen eingesetzt, ab dem dritten Injektionszyklus war bis auf einen Eingriff nach jeder Injektion eine Wirkung eingetreten. Die Wirkdauer betrug im Mittel 5,8 Monate und war in den ersten Injektionszyklen stetig angestiegen.

Hinsichtlich der Schmerzsymptomatik konnte in 20 Fällen eine Verbesserung beobachtet werden, eine Verschlechterung hatte sich in keinem Fall gezeigt.

77% der Patienten waren mit der Therapie zufrieden, ab dem dritten Injektionszyklus war sogar eine fast 100%ige Zufriedenheit zu verzeichnen gewesen.

Weiterhin konnte die geringe Rate an Nebenwirkungen bestätigt werden. Es wurden keinerlei systemische Nebenwirkungen beobachtet, in lediglich 7% der Fälle kam es zu lokalen Nebenwirkungen.

---

Wichtige Diskussionspunkte klinischer Studien wurden herausgearbeitet, und eine Vergleichbarkeit hinsichtlich der Ergebnisse mit anderen Publikationen konnte dargestellt werden. Ebenso wurden Verbesserungspunkte bezüglich der Dokumentation aufgezeigt und hierfür Dokumentationsbögen entwickelt. Mittels dieser Dokumentationsbögen ist ein standardisiertes Therapiekonzept mit einheitlicher Diagnostik, Behandlungsmethode und Erfolgskontrolle aufgestellt worden, um auch in Zukunft eine Einheitlichkeit und Vollständigkeit der Datenerfassung für eine optimale Betreuung der Patienten und weitere Verbesserungen der Behandlungsstandards zu gewährleisten.

In therapeutischer Dosierung verwendet, bietet die Gabe von Botulinumtoxin bei neurogenen und nicht-neurogenen Blasenentleerungsstörungen eine äußerst zufriedenstellende Wirkung, die fernab einer Toxizität liegt. Für viele Patienten stellt es die Therapieoption dar, die bei einer geringen Nebenwirkungsrate gleichzeitig eine hohe Effektivität aufweist und damit auf dem Gebiet der Blasenentleerungsstörungen nicht mehr wegzudenken ist.

## Literaturverzeichnis

Abrams P, Blaivas JG, Stanton SL, Andersen JT (1988): The standardisation of terminology of lower urinary tract function. The International Continence Society Committee on Standardisation of Terminology. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 114, 5-19

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 Subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 21, 167-178

Alderson K, Holds JB, Anderson RL (1991): Botulinum-induced alteration of nerve-muscle interactions in the human orbicularis oculi following treatment for blepharospasm. *Neurology* 41, 1800-1805

Alken P, Radler H: *Urologie*. Chapman&Hall Verlag, Weinheim 1998, 267-293

Aoki KR (2001): Pharmacology and immunology of botulinum toxin serotypes. *J Neurol* 248, I3-I10

Aoki KR, Guyer B (2001): Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions. *Eur J Neurol* 8, 21-29

Aoki KR, Ranoux D, Wissel J (2006): Using translational medicine to understand clinical differences between botulinum toxin formulations. *Eur J Neurol* 13, 10-19

Apostolidis A, Dasgupta P, Denys P, Elneil S, Fowler CJ, Giannantoni A, Karsenty G, Schulte-Baukloh H, Schurch B, Wyndaele JJ (2009): 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* 55, 100-120

Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Hernderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, Fine AD, Hauer J, Layton M (2001): Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 285, 1059-1070

Banerjee KJ, Glasson C, O'Flaherty SJ (2006): Parotid and submandibular botulinum toxin A injections for sialorrhoea in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 48, 883-887

Bernard C: La science expérimentale. J.B. Baillière & fils Verlag, Paris 1878

Beschlüsse zu den Arzneimittel-Richtlinien/Anlage 4 vom 16.08.2007 Seite 26, Internet: <http://infomed.mds-ev.de>

Black JD, Dolly JO (1986): Interaction of 125I-labeled botulinum neurotoxins with nerve terminals. *J Cell Biol* 103, 521-534

Black RE, Gunn RA (1980): Hypersensitivity Reactions Associated with Botulinal Antitoxin. *J AM Med* 69, 567-570

Boutsen F, Cannito MP, Taylor M, Bender B (2002): Botox treatment in adductor spasmodic dysphonia: a meta-analysis. *J Speech Lang Hear Res* 45, 469-481

Bregman BS, Kunkel-Bagden E, Schnell L, Dai HN, Gao D, Schwab M (1995): Recovery from spinal cord injury mediated by antibodies to neurite growth inhibitors. *Nature* 378, 498-501

Brin MF, Blitzer A (1993): Botulinum toxin: dangerous terminology errors. *J R Soc Med* 68, 493-494

BSG, Urteil vom 19.03.2002, Aktenzeichen B 1 KR 37/00 R, NJW 2003, Heft 6, 460-464

Burgdörfer H, Heidler H, Madersbacher H, Palmtag H, Richter R, Rist M, Sauerwein D, Stöhrer M (1998): Leitlinien urologischer Betreuung Querschnittgelähmter. *Urologe A* 37, 221-228

Burgis E: Intensivkurs Allgemeine und spezielle Pharmakologie. Urban und Fischer Verlag, München 2005, 631

Carruthers A, Carruthers J (1998): Clinical indications and injection technique for the cosmetic use of botulinum A exotoxin. *Dermatol Surg* 24, 1189-1194

Carruthers JD, Carruthers JA (1992): Treatment of glabellar frown lines with C. botulinum-A exotoxine. *J Dermatol Surg Oncol* 18, 17-21

Ceballos-Baumann AO (2001): Evidence-based medicine in botulinum toxin therapy for cervical dystonia. *J Neurol* 248, 114-120

Centers for Disease Control and Prevention: Botulism in the United States 1899-1996: Handbook for Epidemiologists, Clinicians, and Laboratory Workers. Atlanta, Ga 1998, Centers for Disease Control and Prevention

Cole R, Hallett M, Cohen LG (1995): Double-blind trial of botulinum toxin for treatment of focal hand dystonia. *Mov Disord* 10, 466-471

DasGupta BR: Structures of botulinum neurotoxin, its functional domains, and perspectives on the crystalline type A toxin, in: Jankovic J, Hallett M: Therapy with botulinum toxin. Marcel Dekker Inc., New York 1994, 3-13

De Laet K, Wyndaele JJ (2005): Adverse events after botulinum A toxin injection for neurogenic voiding disorders. *Spinal Cord* 43, 397-399

De Ridder D, Chandiramani V, Dasgupta P, Van Poppel H, Baert L, Fowler CJ (1997): Intravesical capsaicin as a treatment for refractory detrusor hyperreflexia: a dual center study with long-term followup. *J Urol* 158, 2087-2092

De Seze M, Wiart L, Joseph PA, Dosque JP, Mazaux JM, Barat M (1998): Capsaicin and neurogenic detrusor hyperreflexia: a double-blind placebo-controlled study in 20 patients with spinal cord lesions. *Neurourol Urodyn* 17, 513-523

Dickson EC (1920): Botulism. *Am J Public Health* 10, 865-871

Dmochowski R, Sand PK (2007): Botulinum toxin A in the overactive bladder: current status and future directions. *BJU Int* 99, 247-262

Durif F (1995): Clinical bioequivalence of the current commercial preparations of botulinum toxin. *Eur J Neurol* 2, 17-18

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, 919-922

Eleopra R, Tugnolia V, Rossetto O, Montecucco C, De Grandis D (1997): Botulinum neurotoxin serotype C: a novel effective botulinum toxin therapy in human. *Neurosci Lett* 224, 91-94

Eleopra R, Tugnolia V, Quatrone R, Gastaldo E, Rossetto O, De Grandis D, Montecucco C (2002): Botulinum neurotoxin serotypes A and C do not affect motor units survival in humans: an electrophysiological study by motor units counting. *Clin Neurophysiol* 113, 1258-1264

Erbguth FJ, Naumann M (2000): On the first systematic descriptions of botulism and botulinum toxin by Justinus Kerner (1786-1862). *J Hist Neurosci* 9, 218-220

Garry RC, Roberts TD, Todd JK (1959): Reflexes involving the external urethral sphincter in the cat. *J Physiol* 149, 653-665

Giannantoni A, Di Stasi SM, Stephen RL, Navarra P, Scivoletto G, Mearini E, Porena M (2002): Intravesical capsaicin versus resiniferatoxin in patients with detrusor hyperreflexia: a prospective randomized study. *J Urol* 167, 1710-1714

Giannantoni A, Mearini E, Del Zingaro M, Santaniello F, Porena M (2008): Botulinum A toxin in the treatment of neurogenic detrusor overactivity: a consolidated field of application. *BJU Int* 102, 2-6

Grigoleit U, Pannek J, Stöhrer M (2006): Der intermittierende Einmalkatheterismus. *Urologe A* 45, 175-182

Grosse J, Kramer G, Stöhrer M (2005): Success of Repeat Detrusor Injections of Botulinum A Toxin in Patients with Severe Neurogenic Detrusor Overactivity and Incontinence. *Eur Urol* 47, 653-659

Günther M, Löchner-Ernst D, Kramer G, Stöhrer M (2001): Auswirkungen des aseptischen intermittierenden Katheterismus auf die männliche Harnröhre. *Urologe B* 41, 359-361

Haferkamp A, Schurch B, Reitz A, Krenzel U, Grosse J, Kramer G, Schumacher S, Bastian PJ, Büttner R, Müller SC 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

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, 2543-2546

Hambleton P (1992): Clostridium botulinum toxins: a general review of involvement in disease, structure, mode of action and preparation for clinical use. *J Neurol* 239, 16-20

Hautmann R, Huland H: *Urologie*. Springer Verlag, Berlin 2006a, 21-22

Hautmann R, Huland H: *Urologie*. Springer Verlag, Berlin 2006b, 120-131

Ho MH, Lin LL, Haessler AL, Bhatia NN (2005): Intravesical injection of botulinum toxin for the treatment of overactive bladder. *Curr Opin Obstet Gynecol* 17, 512-128

Jankovic J (1994): Botulinum toxin in movement disorders. *Curr Opin Neurol* 7, 358-366

Jankovic J, Schwartz KS (1991): Clinical correlates of response to botulinum toxin injections. *Arch Neurol* 48, 1253-1256

Jost WH, Kohl A (2001): Botulinum toxin: evidence based medicine criteria in blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol* 248, 21-24

Jost WH, Schimrigk K (1994): Therapy of anal fissure using botulin toxin. *Dis Colon Rectum* 37, 1321-1324

Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO: *Histologie*. Springer Verlag, Berlin 2002, 139-141

Karsenty G, Boy S, Reitz A, Knapp PA, Bardot P, Tournebise H, Fortanier C, Loundou A, Bladou F, Serment G et al. (2005): Botulinum Toxin-A (BTA) in the treatment of neurogenic detrusor overactivity incontinence – a prospective randomized study to

compare 30 vs. 10 injection sites. Abstract 93,  
<http://www.icsoffice.org/publications/2005/pdf/0093.pdf>

Karsenty G, Denys P, Amarenco G, De Seze M, Gamé X, Haab F, Kerdraon J, Perrouin-Verbe B, Ruffion A, Saussine Ch et al. (2008): Botulinum Toxin A (Botox®) Intradetrusor Injections in Adults with Neurogenic Detrusor Overactivity/Neurogenic Overactive Bladder: A Systematic Literature Review. *Eur Urol* 53, 275-287

Kastner C (2008): Update on Minimally Invasive Therapy for Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Curr Urol Rep* 9, 333-338

Kerner JC (1817): Vergiftung durch verdorbene Würste. *Tübinger Blätter für Naturwissenschaften und Arzneykunde* 3, 1-25

Kim EY, Bird ET, Priebe M, Boone TB (1997): The role of oxybutinin in spinal cord injured patients with indwelling catheters. *J Urol* 158, 2083-2086

Kirschner J, Berweck S, Mall V, Korinthenberg R, Heinen F (2001): Botulinum toxin treatment in cerebral palsy: evidence for a new treatment option. *J Neurol* 248, 128-130

Klein AW, Glogau RG (2000): Botulinum toxin: beyond cosmesis. *Arch Dermatol* 136, 539-541

Koller WC, Hristova A, Brin M (2000): Pharmacologic treatment of essential tremor. *Neurology* 54, 44-50

Kuo HC (2004): Urodynamic evidence of effectiveness of botulinum A toxin injection in treatment of detrusor overactivity refractory to anticholinergic agents. *Urology* 63, 868-872

Kuo HC (2005a): Preliminary Results of Suburothelial Injection of Botulinum A Toxin in the Treatment of Chronic Interstitial Cystitis. *Urol Int* 75, 170-174

Kuo HC (2005b): Clinical effects of suburothelial injection of botulinum A toxin on patients with nonneurogenic detrusor overactivity refractory to anticholinergics. *Urology* 66, 94-98

Kuo HC (2006): Therapeutic effects of suburothelial injection of botulinum A toxin for neurogenic detrusor overactivity due to chronic cerebrovascular accident and spinal cord lesions. *Urology* 67, 232-236

Leippold T, Reitz A, Schurch B (2003): Botulinum Toxin as a New Therapy Option for Voiding Disorders: Current State of the Art. *Eur Urol* 44, 165-174

Madersbacher H, Fink KG, Kiss G, Klingler HC, Märk R, Pitzler C, Primus G, Schrey A, Strasser F (2008): Konsensuspapier zur Anwendung von Botulinumtoxin Typ A (BoNT-A) bei neurogener Detrusorüberaktivität. *J Urol Urogynäkol* 15, 7-11

Masuhr KF, Neumann M: *Neurologie*. Thieme Verlag, New York 2005, 84, 118

McGuire EJ, Woodside JR, Borden TA (1983): Upper urinary tract deterioration in patients with myelodysplasia and detrusor hypertonia: a followup study. *J Urol* 129, 823-826

Merkle W: *Urologie*. Hippokrates Verlag, Stuttgart 1997a, 328-329

Merkle W: *Urologie*. Hippokrates Verlag, Stuttgart 1997b, 353-361

Moore AP, Blumhardt LD (1991): A double blind trial of botulinum toxin A in torticollis with one-year-follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54, 813-816

Morbiato L, Carli L, Johnson EA, MOntecucco C, Molgó J, Rossetto O (2007): Neuromuscular paralysis and recovery in mice injected with botulinum neurotoxins A and C. *Eur J Neurosci* 25, 2697-2704

Naumann M (2001): Evidence-based medicine: botulinum toxin in focal hyperhidrosis. *J Neurol* 248, 131-133

Neugarth F, Groh R, Götz T, Horsch R (2006): Injektion von Botulinumtoxin A in den Detrusor vesicae zur Behandlung der therapierefraktären Detrusorhyperaktivität bei nicht-neurologischen Patienten. *Aktuel Urol* 37, 212-217

Nüßgens Z, Roggenkämper P (1997): Comparison of two botulinum-toxin preparations in the treatment of essential blepharospasm. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 235, 197-199

Odergren T, Hjaltason H, Kaakkola S, Solders G, Hanko J, Fehling C, Marttila RJ, Lundh H, Gedin S, Westergren I et al. (1998): A double blind, randomised, parallel group study to investigate the dose equivalence of Dysport and Botox in the treatment of cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64, 6-12

Oeconomou A, Madersbacher H, Kiss G, Berger TJ, Melekos M, Rehder P (2008): Is Botulinum Neurotoxin Type A (BoNT-A) a Novel Therapy for Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Enlargement? A Review of the Literature. *Eur Urol* 54, 765-777

Pal PK, Calne DB, Calne S, Tsui JK (2000): Botulinum toxin A as a treatment for drooling saliva in PD. *Neurology* 54, 244-247

Pasricha PJ, Rai R, Ravich WJ, Hendrix TR, Kalloo AN (1996): Botulinum toxin for achalasia: long-term outcome and predictors of response. *Gastroenterology* 110, 1410-1415

Peeren F, Everaert K, Hoebeke P, Decaestecker K (2005): Successive injections of botulinum A toxine (Botox®) in paediatric population. Abstract 270, <http://www.icsoffice.org/publications/2005/pdf/0270.pdf>

Poewe W, Deuschl G, Nebe A, Feifel E, Wissel J, Benecke R, Kessler KR, Ceballos-Baumann AO, Ohly A, Oertel WH et al. (1998): What is the optimal dose of botulinum toxin A in the treatment of cervical dystonia? Results of a double blind, placebo controlled, dose ranging study using Dysport. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64, 13-17

Ranoux D, Gury C, Fondarai J, Mas JL, Zuber M (2002): Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomised, crossover study in cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72, 459-462

Reitz A, Stöhrer M, Kramer G, Del Popolo G, Chartier-Kastler E, Pannek J, Burgdörfer H, Göcking K, Madersbacher H, Schumacher S 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

Reitz A, Haferkamp A, Hohenfellner M (2005): Afferente Nervenbahnen des unteren Harntraktes: Physiologie, Pathophysiologie und klinische Anmerkungen. *Urologe A* 44, 1452-1457

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

Robinson RF, Nahata MC (2003): Management of Botulism. *Ann Pharmacother* 37, 127-131

Rodrigo GV, Shapiro RL, Busto S, Riva-Posse C, Verdejo G, Farace MI, Rosetti F, San Juan JA, Julia CM, Becher J et al. (1999): Outbreak of Type A Botulism and Development of a Botulism Surveillance and Antitoxin Release System in Argentina. *JAMA* 281, 1334-1340

Rollnik JD, Tanneberger O, Schubert M, Schneider U, Dengler R (2000): Treatment of tension-type headache with botulinum toxin type A: a doubleblind placebo-controlled study. *Headache* 40, 300-305

Rosales RL, Bigalke H, Dressler D (2006): Pharmacology of botulinum toxin: differences between type A preparations. *Eur J Neurol* 13, 2-10

Saadia D, Voustianiouk A, Wang AK, Kaufmann H (2001): Botulinum toxin type A in primary palmar hyperhidrosis: randomized, single-blind, two-dose study. *Neurology* 57, 2095-2099

Sampaio C, Ferreira JJ, Simoes F, Rosas MF, Magalhaes M, Correia AP, Bastos-Lima A, Martins Y, Castro-Caldas A (1997): DYSPORT: a single-blind, randomized parallel study to determine whether any differences can be detected in the efficacy and tolerability of two formulations of botulinum toxin type A – Dysport and Botox – assuming a ratio of 4:1. *Mov Disord* 12, 1013-1018

Schantz EJ, Johnson EA (1990): Dose standardisation of botulinum toxin. *Lancet* 335, 421

Schantz EJ, Johnson EA (1997): Botulinum toxin. The story of its development for the treatment of human disease. *Perspect Biol Med* 40, 317-327

Schmid DM, Roy S, Sulser T, Scheiner D (2008): Prospects and limitations of treatment with botulinum neurotoxin type A for patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. *BJU Int* 102, 7-10

Schulte-Baukloh H, Bigalke H, Miller K, Heine G, Pape D, Lehmann J, Knispel HH (2008): Botulinum neurotoxin type A in urology: Antibodies as a cause of therapy failure. *Int J Urol* 15, 407-415

Schurch B (2000): Neurogene Blasenfunktionsstörungen. *Schweiz Med Wochenschr* 130, 1618-1626

Schurch B (2002): Botulinumtoxin A bei neurogener Inkontinenz. *Uro News* 1, 39-41

Schurch B, Stöhrer 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, 692-697

Schurch B, De Seze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, Plante P, Perrouin-Verbe B, Kumar C, Fraczek S et al. (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, 196-200

Scott AB (1981): Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc* 79, 734-770

Shapiro RL, Hatheway C, Swerdlow DL (1998): Botulism in the United States: A Clinical and Epidemiologic Review. *Ann Intern Med* 129, 221-228

Sievert KD, Bremer J, Burgdörfer H, Domurath B, Hampel C, Kutzenberger J, Seif C, Stöhrer M, Wefer B, Pannek J (2007): Botulinumtoxin in der Therapie der neurogenen Detrusorhyperaktivität. Konsensuspapier zum Einsatz bei einer neurogenen Blasenfunktionsstörung. *Urologe* 46, 293-296

Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S (2000): Botulinum toxin type A as migraine preventive treatment, For the Botox Migraine clinical Research Group. *Headache* 40, 445-450

Simpson LL (1980): Kinetic studies on the interaction between botulinum toxin type A and the cholinergic neuromuscular junction. *J Pharmacol Exp Ther* 212, 16-21

Simpson LL (1986): Molecular pharmacology of botulinum toxin and tetanus toxin. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 26, 427-453

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, 871-875

Sökeland J, Schulze H, Rübber H: *Urologie*. Thieme Verlag, New York 2004a, 20-27

Sökeland J, Schulze H, Rübber H: *Urologie*. Thieme Verlag, New York 2004b, 200-202

Sökeland J, Schulze H, Rübber H: *Urologie*. Thieme Verlag, New York 2004c, 182-184

Stöhrer M, Sauerwein D (2001): Der intermittierende Katheterismus bei neurogener Blasenfunktionsstörung. *Urologe B* 41, 362-368

Stöhrer M, Kramer A, Goepel M, Löchner-Ernst D, Kruse D, Rübber H (1995): Bladder auto-augmentation—an alternative for enterocystoplasty: preliminary results. *Neurourol Urodyn* 14, 11-23

Stöhrer M, Kramer G, Goepel M, Löchner-Ernst D, Kruse D, Rübber H (1997): Bladder autoaugmentation in adult patients with neurogenic voiding dysfunction. *Spinal Cord* 35, 456-462

Stöhrer M, , Goepel M, Kramer A, Löchner-Ernst D, Rübber H (1999a): Detrusor myectomy (autoaugmentation) in the treatment of hyper-reflexive low compliance bladder. *Urologe A* 38, 30-37

Stöhrer M, Schurch B, Kramer G (1999b): 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

Stöhrer M, Wolff A, Kramer G, Steiner R, Löchner-Ernst D, Leuth D, Steude U, Rübber H (2007): 7 Jahre Botulinum-A-Toxin in der Behandlung der neurogenen Detrusorhyperaktivität. *Urologe A* 46, 1211-1218

Tan EK, Jankovic J (1999): Botulinum toxin A in patients with oromandibular dystonia: long-term follow-up. *Neurology* 53, 2102-2107

Trepel M: Neuroanatomie. Urban & Fischer Verlag, München 2004, 271-272

van Ermengem E (1897): Ueber einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus. *Z Hyg Infektionskrankh* 26, 1-56

van Ophoven A, Oberpenning F, Hertle L (2002): Long-term results of trigone-preserving orthotopic substitution enterocystoplasty for interstitial cystitis. *J Urol* 167, 603-607

Watanabe T, Rivas DA, Chancellor MB (1996): Urodynamics of spinal cord injury. *Urol Clin North Am* 23, 459-473

Weber JT, Hatheway CL, St Louis ME: Botulism, in: Hoeprich PD, Jordan MC, eds: *Infectious Diseases*. JB Lippincott, Pa 1994, 1185-1194

Werner M, Schmid DM, Schüssler 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

Whiteneck GG, Charlifue SW, Frankel HL, Fraser MH, Gardner BP, Gerhart KA, Krishnan KR, Menter RR, Nuseibeh I, Short DJ et al. (1992): Mortality, morbidity, and psychosocial outcomes of persons spinal cord injured more than 20 years ago. *Paraplegia* 30, 617-630

Wyndaele JJ, Van Dromme SA (2002): Muscular weakness as side effect of botulinum toxin injection for neurogenic detrusor overactivity. *Spinal Cord* 40, 599-600

Zermann DH, Ishigooka M, Schubert J, Schmidt RA (2001): Trigonum and bladder base injection of botulinum toxin A (BTX) in patients with severe urgency-frequency-syndrome refractory to conservative medical treatment and electrical stimulation. *Neurourol Urodyn* 20, 412-413

Zhou L, Baumgartner BJ, Hill-Felberg SJ, McGowen LR, Shine HD (2003): Neurotrophin-3 expressed in situ induces axonal plasticity in the adult injured spinal cord. *J Neurosci* 23, 1424-143

## Anhang

### Anhang 1: Aufklärungsbogen über die Behandlung mit Botulinumtoxin-Typ A bei Blasenentleerungsstörungen mit Einverständniserklärung



#### Information über die Behandlung mit Botulinumtoxin- A bei Blasenfunktionsstörungen

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie leiden unter einer überaktiven Funktionsstörung des Blasenhohl- oder Schließmuskels oder einer chronischen Entzündung des Blasenbindegewebes, was sich in dem Symptomenkomplex 1) häufiges, evtl. schmerzhaftes Wasserlassen, 2) plötzlich auftretender und nicht unterdrückbarer Hamdrang und 3) ggf. unvermeidbarer Urinverlust äußert. Ihr Arzt hat Ihnen nach Aufklärung über mögliche Therapiealternativen eine Behandlung mit Botulinumtoxin- A (Handelsnamen Botox<sup>®</sup>, Dysport<sup>®</sup>, Xeomin<sup>®</sup>) vorgeschlagen. Hierbei handelt es sich um eine neuartige Behandlungsmethode; obwohl das Medikament schon in der Therapie vielerlei und insbesondere neurologischer Krankheitsbilder Anwendung findet, ist es für die Behandlung von Blasenfunktionsstörungen bisher noch nicht zugelassen.

**Was ist Botulinumtoxin- A? Wie erfolgt die Therapie?** Das Botulinumtoxin- A ist ein von speziellen Bakterien (sog. Clostridien) gebildetes Toxin mit einer zeitlich begrenzten Lähmungswirkung auf die Muskulatur. Über eine Blasenspiegelung wird das Medikament in die Blasenhohl- oder Blasenschließmuskulatur mit einer feinen Nadel injiziert. Erste Effekte der Therapie können üblicherweise innerhalb einer Woche beobachtet werden, der volle Wirkeffekt setzt in der Regel nach maximal 2 bis 3 Wochen ein. Die Wirkdauer kann individuell unterschiedlich sein, beträgt aber meist 3-4 (Blasenschließmuskel) bzw. 6-9, seltener 12 oder mehr Monate (Blasenhohlmuskel).

Die **Behandlung darf nicht** bei bekannter Allergie gegen Bestandteile des Präparates und bei bestehender oder geplanter Schwangerschaft bzw. in der Stillzeit durchgeführt werden, da bzgl. Botulinumtoxin- A und Schwangerschaft keine ausreichenden Erkenntnisse vorliegen. Patienten mit Antikoagulation (z.B. Marcumar, Aspirin u.a.) dürfen wegen der hohen Blutungsneigung nicht injiziert werden. Gleiches gilt für Patienten mit koronarer Herzerkrankung.

**Komplikationen:** Blutung, Harnwegsinfektion, lokal besteht ein sehr geringes Risiko der Harnröhren-, Schließmuskel- (→ Inkontinenz) oder Blasenverletzung. In bereits vorliegenden Studien wurden **Nebenwirkungen des Botulinumtoxins** als selten und wenn, dann wenig ausgeprägt beschrieben. Dennoch können in selten Fällen folgende Nebenwirkungen auftreten<sup>1)</sup>: vorübergehende Inkontinenz (in weniger als 10%); vorübergehend kann es nach Injektion des Blasenhohlmuskels zur Restharnbildung kommen, im Extremfall kann es durch eine – zeitlich limitierte – überschüssige Lähmung des Blasenhohlmuskels zum Harnverhalt kommen. In diesen Fällen wäre der zeitweilig (max. 4-6 Wochen) durchzuführende Einmal- oder Dauerkatheterismus notwendig. Kommt es zu einer Verteilung des Medikamentes im Körper, kann dieses gelegentlich mit leichtem Fieber, Unwohlsein/ grippeartigen Symptomen, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel/ Müdigkeit, Bluthochdruck, Hautausschlag/ Dermatitis/ Juckreiz, allergischen Reaktionen sowie Schluck-/

Atemstörungen verbunden sein. Sehr selten wurde nach Behandlung mit Botulinumtoxin über das Auftreten eines Engwinkelglaukoms berichtet. Die Nebenwirkungen bilden sich in der Regel innerhalb einiger Wochen komplett zurück. Selten wurden unerwünschte Ereignisse berichtet, die das kardiovaskuläre System betrafen, wie Herzrhythmusstörungen und Herzinfarkt. Einige dieser Patienten wiesen Risikofaktoren wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen auf.

Bei ausgeprägten Nebenwirkungen muss umgehend Ihr behandelnder Arzt oder die urologische Abteilung der Universitätsmedizin Göttingen kontaktiert bzw. aufgesucht werden, um eine entsprechende Behandlung einleiten zu können. Langzeiteffekte einer Therapie mit Botulinumtoxin sind bislang nicht bekannt. Generell bitten wir Sie, uns bei auftretenden Nebenwirkungen umgehend zu benachrichtigen.

**Kontaktpersonen:** Bei Unklarheiten, Notfällen, unerwarteten oder unerwünschten Ereignissen, die während oder nach Abschluß der Behandlung auftreten, können Sie sich jederzeit an die untenstehenden Kontaktpersonen wenden:

<sup>1)</sup> Eine Arzneimittelinformation zu Botulinumtoxin steht auf Anfrage zur Verfügung.

**Einverständniserklärung über die Behandlung mit  
Botulinumtoxin-Typ A bei Blasenentleerungsstörungen**

Ich,

\_\_\_\_\_

(Name der/n Patientin/en in Druckschrift)

wurde von Frau/ Herrn Dr.

\_\_\_\_\_

(Name in Druckschrift der/n Ärztin/Ärztin)

über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Behandlung aufgeklärt. Die Patienteninformation habe ich gelesen und verstanden und habe derzeit keine weiteren Fragen mehr. Bei weiteren Fragen kann ich mich jederzeit an o.g. aufklärende/n Ärztin/Arzt wenden.

Ich willige in die Behandlung ein. Eine Kopie der Patienteninformation wurde mir ausgehändigt.

.....  
Ort, Datum (eigenhändig), Unterschrift Patient/ -in

.....  
Ort, Datum, Unterschrift aufklärende/ r Ärztin/Arzt

## Anhang 2: Urodynamischer Untersuchungsbefund

UNIVERSITÄTSMEDIZIN		: UMG	
GÖTTINGEN			

**Urodynamischer Untersuchungsbefund**

Patientenname: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_  
 Geb.datum: \_\_\_\_\_ Untersucher: \_\_\_\_\_  
 Patientenaufkleber: \_\_\_\_\_

Fragestellung: \_\_\_\_\_

---

**Vor Botox:**

Erster Hamdrang: \_\_\_\_\_ ml                      starker Hamdrang: \_\_\_\_\_ ml  
 Restham: \_\_\_\_\_ ml

$P_{max}$  bei  $V_{max}$ : \_\_\_\_\_  
 $P_{first\ contraction}$  (erste instabile Welle): \_\_\_\_\_  
 Reflexvolumen: \_\_\_\_\_ ml

Beckenbodenaktivität: ja/nein  
 Entspannung bei Miktion: ja/nein  
 Miktion durch: Detrusorkontraktion/Bauchpresse/keine  
 Miktion provozierbar (Husten, Triggern): ja/nein

MCU: Öffnung des Blasenhalses bei Miktion: ja/nein  
 Vesikorener Reflux: ja/nein  
 Blasenkonfiguration: \_\_\_\_\_

---

**Nach Botox:**

Erster Hamdrang: \_\_\_\_\_ ml                      starker Hamdrang: \_\_\_\_\_ ml  
 Restham: \_\_\_\_\_ ml

$P_{max}$  bei  $V_{max}$ : \_\_\_\_\_  
 $P_{first\ contraction}$  (erste instabile Welle): \_\_\_\_\_  
 Reflexvolumen: \_\_\_\_\_ ml

Beckenbodenaktivität: ja/nein  
 Entspannung bei Miktion: ja/nein  
 Miktion durch: Detrusorkontraktion/Bauchpresse/keine  
 Miktion provozierbar (Husten, Triggern): ja/nein

MCU: Öffnung des Blasenhalses bei Miktion: ja/nein  
 Vesikorener Reflux: ja/nein  
 Blasenkonfiguration: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Unterschrift



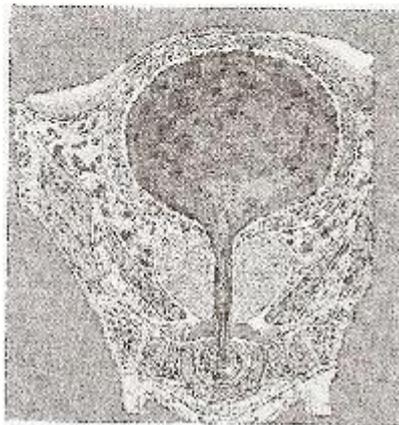
### Anhang 4: Dokumentationsbogen für die Injektionsbehandlung mit Botulinumtoxin-Typ A (Patient)



#### Dokumentationsbogen für die Injektionsbehandlung mit Botulinumtoxin-Typ A

Patient: \_\_\_\_\_ Behandlungsdatum: \_\_\_\_\_

Diagnose: \_\_\_\_\_



Ort	Units

Einheiten gesamt (Verteilung s.o.): \_\_\_\_\_

Eine Aufklärung des Patienten hat stattgefunden.

Der Hinweis auf einen off-label-use ist erfolgt.

Es fanden bisher erfolglos durchgeführte Therapieversuche mit folgenden Medikamenten statt:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Bemerkungen:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Arztes/der Ärztin

## Danksagung

Herrn Prof. Dr. Ringert danke ich für die Bereitstellung des Themas und für die Möglichkeit, diese Arbeit in seiner Abteilung durchführen zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Loertzer, der mir während der gesamten Arbeit mit hilfreichen und weiterführenden Ratschlägen zur Seite stand und richtungsweisend am Abschluß dieser Arbeit beteiligt war.

Ich möchte mich außerdem bei Herrn Dr. Strauß und Frau Dr. Brandes bedanken, die mich besonders in den Anfängen dieser Arbeit hilfreich unterstützten.

Weiterhin danke ich dem Team der urologischen Poliklinik, Frau Dollinger und Frau Otte sowie den Mitarbeitern der Leitstelle, durch deren Freundlichkeit und Hilfe diese Arbeit entstehen konnte.

Desweiteren möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Zentralarchivs für die Bereitstellung der Akten und ihre Hilfsbereitschaft bedanken.

Ich danke außerdem Frau Dr. Schulte und Frau Dr. Temme sowie Gerd Grytsch und Kathrin Ziege für ihre konstruktive Kritik und Geduld.

Ferner danke ich Tassilo Kunzmann für die Unterstützung und Motivation.

Ich bedanke mich besonders bei meiner Familie, die mir diese Arbeit ermöglicht hat.

## Lebenslauf

Am 24. November 1980 wurde ich, Katharina Zachert, als Tochter des Betriebswirtes Bodo Zachert und der Allgemeinärztin Barbara Zachert in Lübben geboren.

Von 1997 bis 1993 besuchte ich die Grundschule in Lübben, anschließend wechselte ich auf das Paul-Gerhardt-Gymnasium. 1997 bis 1998 verbrachte ich als Austauschschülerin in der Decorah High School in Iowa, USA. 2000 erlangte ich das Abitur mit der Allgemeinen Hochschulreife am Paul-Gerhardt-Gymnasium.

Vom Wintersemester 2000 bis zum Sommersemester 2002 studierte ich Jura an der Georg-August-Universität Göttingen. Im Sommersemester 2002 begann ich mein Studium der Humanmedizin an derselben Universität. Nach vier vorklinischen Semestern bestand ich im Wintersemester 2004/2005 das Physikum. Nach sechs klinischen Semestern absolvierte ich von 2007 bis 2008 das Praktische Jahr. Im Mai 2008 schloß ich mein Studium mit dem 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab. Seit September 2008 arbeite ich an meiner Promotion.