

Die Behandlung von Blasenstörungen bei Patienten mit Multipler Sklerose

M. Rösener

Neurologische Praxis, Stuttgart

Zusammenfassung

Die Mehrzahl der Patienten mit Multipler Sklerose leidet unter Blasenstörungen in Form von imperativem Harnrang, Dranginkontinenz, Pollakisurie und Restharnbildung. Das Ausmaß der Störung korreliert meist mit der Schädigung des Rückenmarks und damit mit der allgemeinen Behinderung der Patienten. Blasenstörungen haben einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität. Die überwiegend medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten umfassen sowohl Anticholinergika, die intermittierende Selbstkatheterisierung, den Einsatz von Desmopressin als auch die intravesikale Instillation von Vanilloiden und die Injektion von Botulinumtoxin A in den Detrusor.

Schlüsselwörter: Multiple Sklerose, Blasenstörung

The treatment of bladder dysfunction in multiple sclerosis patients

M. Rösener

Abstract

The majority of patients with multiple sclerosis suffer from urinary symptoms ranging from urgency, urge incontinence and frequency to urinary retention. The severity of symptoms often correlates with the degree of spinal cord involvement and, hence, the patients general level of disability. Bladder dysfunction markedly reduces quality of life in multiple sclerosis patients. The treatment options are largely medical and include anticholinergics, intermittent self catheterisation, the use of desmopressin as well as intravesical vanilloids and intradetrusor botulinum neurotoxin type A.

Key words: multiple sclerosis, bladder dysfunction

© Hippocampus Verlag 2006

Einleitung

Die Multiple Sklerose ist die häufigste zu Behinderung führende neurologische Erkrankung im jungen Erwachsenenalter. Frauen sind häufiger betroffen als Männer, der Gipfel des Auftretens liegt etwa im 2. und 3. Lebensjahrzehnt. Betroffen können nahezu alle Systeme von Gehirn und Rückenmark sein. Die komplexe Innervation des Beckenbodens und der Beckenorgane mit autonomen und somatischen Nervenbahnen resultiert in einer hohen Rate von Blasenstörungen bei Multipler Sklerose. Diese treten je nach Untersuchung und Schweregrad der Erkrankung bei 75–90% der Patienten auf. Wegen wichtiger Komplikationen, die daraus resultieren können, sollte die Diagnostik und Behandlung dieser Funktionsstörung stets ein Teil der Behandlung und Begleitung von Patienten mit Multipler Sklerose sein. Im Folgenden werden nun die wichtigsten Maßnahmen zur Erfassung und Behandlung von Blasenstörungen bei Multipler Sklerose dargelegt. Wesentliche Orientierung geben dabei die von der MSTKG (Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe) der DMSG (Deut-

sche Multiple Sklerose Gesellschaft) verfassten und publizierten Leitlinien zur symptomatischen Behandlung der Multiplen Sklerose [8].

Die Kontrolle der Blase

Ein Komplex neuronaler Netzwerke im Gehirn reguliert die Speicherung von Urin in der Blase und die Miktion. Das Endergebnis dieser Prozesse ist die Aktivierung oder Inhibition des pontinen Blasenentrums. Direkte Nervenbahnen projizieren vom pontinen Blasenzentrum zu den sakralen Segmenten des Rückenmarkes (S2–S4). Von dort nehmen die parasympathischen und somatischen Nervenbahnen zur Blase ihren Ursprung. Die sakralen Blasenzentren des Rückenmarks liegen distal des Abganges der Fasern zu den Beinen. Aus neurologischer Sicht liegt somit die Blase unterhalb der Beine. Liegen nun demyelinisierende Läsionen im Rückenmark vor, sind wahrscheinlich immer Beine und Blasenfunktion betroffen. Aus Patientensicht ergibt sich, dass wenn Schwäche und Spastizität der Beine zunehmen, auch die Kontrolle über die Blasenfunk-

tion nachlässt. Der Patient kann deshalb bei imperativem Harndrang immer weniger zur Toilette eilen.

Klinik

Eine Störung der Blasenkontrolle resultiert fast immer in einer wesentlichen Behinderung. Die Lebensqualität sinkt deutlich durch das Vorliegen einer Blasenstörung [15]. Unvorhersagbarer Harndrang verbunden mit Inkontinenz führt bei vielen Patienten dazu, dass sie das Haus nicht mehr verlassen und Unternehmungen unterbleiben, insbesondere wenn das Vorhandensein und der Zugang zu Toiletten unklar sind.

Imperativer Harndrang, Pollakisurie und Nykturie sind die häufigsten Blasensymptome bei der Multiplen Sklerose [3]. Der imperative Harndrang ist oft von einer Dranginkontinenz begleitet. Zusätzlich empfinden viele Patienten, dass sie ihre Blase nicht vollständig entleeren können, und haben damit fast immer recht. Unter den Patienten, die eine vollständige Blasenentleerung empfinden, haben immer noch 50% eine erhöhte Restharnbildung [3]. Die Störungen sind meist Folge der Diskonnektion der sakralen Blasenzentren vom pontinen Miktionszentrum. Daraus resultiert ein segmentaler Reflex, der zu Detrusorkontraktionen als Antwort auf eine Dehnung des Blasenmuskels führt. Dieser wiederum löst die beschriebenen Symptome Pollakisurie, imperativer Harndrang und Dranginkontinenz aus. Zusammen werden sie nach der neuen urologischen Nomenklatur Syndrom der überaktiven Blase genannt [1]. Auffälligkeiten in der urodynamischen Untersuchung sind ebenfalls häufig, wie eine große Metaanalyse der Daten von 1.900 Patienten gezeigt hat. Häufigste Störung ist mit 62% die neurogene Detrusorhyperaktivität ohne Blasenhalsostruktion, gefolgt von der neurogenen Detrusorüberaktivität mit Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie in 25% und der Detrusorunteraktivität in 20% der Fälle. Keine urodynamischen Auffälligkeiten zeigten nur 10% der Patienten [12].

Weil die Multiple Sklerose eine im Verlauf fortschreitende Erkrankung ist, können auch die Blasenstörungen im Verlauf zunehmen. Deshalb ist eine regelmäßige Evaluation empfohlen. Die Verschlechterung der Blasenfunktion korreliert besser mit dem Ausmaß an Rückenmarksatrophie [14] als mit der zerebralen Läsionslast [11].

Untersuchung

In der Anamnese geben die Patienten erste Hinweise auf eine Störung der Blasenfunktion. Leider sind viele Patientinnen insbesondere gegenüber gegengeschlechtlichen Untersuchern sehr zurückhaltend mit den Auskünften zur Blasenfunktion. Pyramidenbahnstörungen im Bereich der Beine geben bei der neurologischen Untersuchung einen wichtigen Hinweis auf das mögliche Vorliegen einer Blasenstörung und sollten Nachfragen veranlassen. Das Führen eines Miktionstagebuches kann die Störungen quantifizieren und lässt Rückschlüsse auf die Wirkung der Interventionen zu.

Wichtigste und erste apparative Untersuchung ist die Restharnbestimmung. Dabei wird diese Untersuchung heute ausschließlich als sonographische Untersuchung durchgeführt, die Bestimmung der Restharnmenge durch Einmalkatheterisierung ist unangenehm für die Patientin und nebenwirkungsreich. Im ambulanten Bereich wird die sonographische Restharnbestimmung beim Neurologen kaum durchgeführt werden können, weil geeignete Geräte in der neurologischen Praxis in der Regel fehlen und die Untersuchung bei gesetzlich Krankenversicherten nicht abgerechnet werden kann. Bei stationären Aufenthalten ist die sonographische Restharnbestimmung inzwischen auch in neurologischen Kliniken üblich. Neue Geräte wie z. B. der Bladderscan® (Diagnostic Ultrasound, Kieler Straße 211, 24768 Rendsburg) ermöglichen die Restharnbestimmung durch technisches Hilfspersonal oder sogar durch die Patienten selbst.

Die nächste wichtige Untersuchung ist die Erhebung eines Urinstatus insbesondere zum Nachweis oder Ausschluss eines Harnwegsinfektes. Die einfache Teststreifenuntersuchung (z. B. ComburTest®, Roche Diagnostics GmbH, Sandhoferstraße 116, 68305 Mannheim) kann sicher in jeder neurologischen Praxis, die Patienten mit Multipler Sklerose betreut, durchgeführt werden. Detailliertere Untersuchungen wie die Anzüchtung von Bakterien und die Resistenzbestimmung werden in entsprechend ausgerüsteten Labors durchgeführt.

Die weiteren Untersuchungen müssen dann beim Urologen erfolgen. Die Zahl der Patientinnen, die sich tatsächlich einer urologischen Untersuchung unterziehen, kann durch Überweisung zu einer Urologin deutlich erhöht werden.

Dem Urologen stehen verschiedene Verfahren zur Festlegung der genauen Blasenstörung zur Verfügung. Begonnen wird die urologische Untersuchung mit der Uroflowmetrie. Die urodynamische Untersuchung, bei der die Blase unter stetiger Kontrolle des Druckes gefüllt wird, schließt die urologische Untersuchung ab. Die Indikation zur urodynamischen Untersuchung besteht bei Erstdiagnostik einer Blasenfunktionsstörung mit Inkontinenz und/oder erhöhten Restharnwerten, zur Verlaufsdiagnostik nach 1–2 Jahren zur Therapiekontrolle oder bei Therapieversagen, zur Abschätzung des Risikos schon bestehender oder zu erwartender Sekundärschäden und zur Diagnostik vor Daueranlage eines suprapubischen Blasenkatheters.

Am Ende des diagnostischen Prozesses sollte eine klare Diagnose stehen, die ein an den Einzelfall angepasstes therapeutisches Vorgehen ermöglicht.

Behandlung

Die Patienten sollten ausführlich über die möglichen und bereits vorhandenen Blasenstörungen und ihre Komplikationen aufgeklärt werden. Einfache Verhaltensmaßnahmen wie verteilte Trinkmengen und regelmäßige Miktionsintervalle können bei leichten Störungen hilfreich sein. Beim Auftreten eines Harndranges sollte die Miktion nicht länger herausgezögert werden. Die Aufklärung sollte auch die

Möglichkeit des Einsatzes von Hilfsmitteln wie Einlagen, Windeln und Kondom Urinale umfassen.

Harnwegsinfektionen sollten vor jeder anderen Intervention bezüglich der Blasenstörungen saniert werden. Harnwegsinfektionen können Schübe bei Multipler Sklerose auslösen [19]. Harnwegsinfekte verschlechtern Symptome im Bereich der Beine wie die Spastizität. Einfache Harnwegsinfektionen können ohne Resistenzbestimmung mit einem Breitbandantibiotikum (z.B. Cotrimoxazol, an drei Tagen je 2 x 960 mg) behandelt werden. Bei rezidivierenden Harnwegsinfekten ist eine testgerechte antibiotische Behandlung nach Resistenzbestimmung anzustreben. Die Ansäuerung des Harns durch Methionin (z.B. Acimethin®, 3 x 1000 mg), Methenamin (Urotractan®, 2 x 1.000 mg) und Preiselbeer-Zubereitungen [10] kann die Häufigkeit von Harnwegsinfekten vermindern. Weil alle Substanzen nicht verschreibungspflichtig sind, besteht keine Kostenübernahmeverpflichtung durch die gesetzlichen Krankenkassen. Die langfristige und prophylaktische Antibiotikatherapie ist umstritten [13]. Bei der Gabe von Nitrofurantoin (z.B. Furadantin®) ist zusätzlich noch auf das Risiko der Entwicklung einer Polyneuropathie als Nebenwirkung zu achten. Weil Spastizität von Beinen und Beckenboden die Blasenfunktion verschlechtern, sollten diese Symptome ebenfalls vor der Behandlung der Blasenstörung gelindert werden. Die Behandlung kann sich dann an einem einfachen Algorithmus orientieren, der die Interventionen Anticholinergika und intermittierende Selbstkatheterisierung enthält (Abb. 1).

Es gibt inzwischen eine ganze Reihe von anticholinerg wirkenden Substanzen auf dem deutschen Arzneimittelmarkt (Tab. 1). Die lange wirkenden Formulierungen haben den Vorteil, dass die Patienten diese Präparate nur einmal am Tag einnehmen müssen, um ihre Blasensymptome über 24h zu behandeln. Die chemische Struktur der Anticholinergika Tolterodin und Trosipiumchlorid führt zu einer geringeren Lipophilie. Damit passieren diese Substanzen zumindest theoretisch in einem geringeren Maße die Blut-Hirn-Schranke und produzieren weniger zentralnervöse Nebenwirkungen. Patienten mit einem vorbestehenden kognitiven Defizit würden davon besonders profitieren [20]. Ob die selektive Blockade von Muskarinrezeptorsubtypen

tatsächlich einen klinischen Vorteil bringt, ist noch nicht entschieden.

Bei Restharmengen über 100ml ist die intermittierende Selbstkatheterisierung oder die regelmäßige Katheterisierung durch Angehörige oder Pfleger eine wirksame und effiziente Maßnahme. Ob Patienten die Technik der intermittierenden Selbstkatheterisierung erlernen sollten, hängt von ihrer Motivation, der kognitiven Leistungsfähigkeit, der Handgeschicklichkeit und dem Allgemeinzustand ab. Die Unterrichtung der Technik erfolgt durch technisches Personal beim Urologen oder in spezialisierten neurologischen Kliniken.

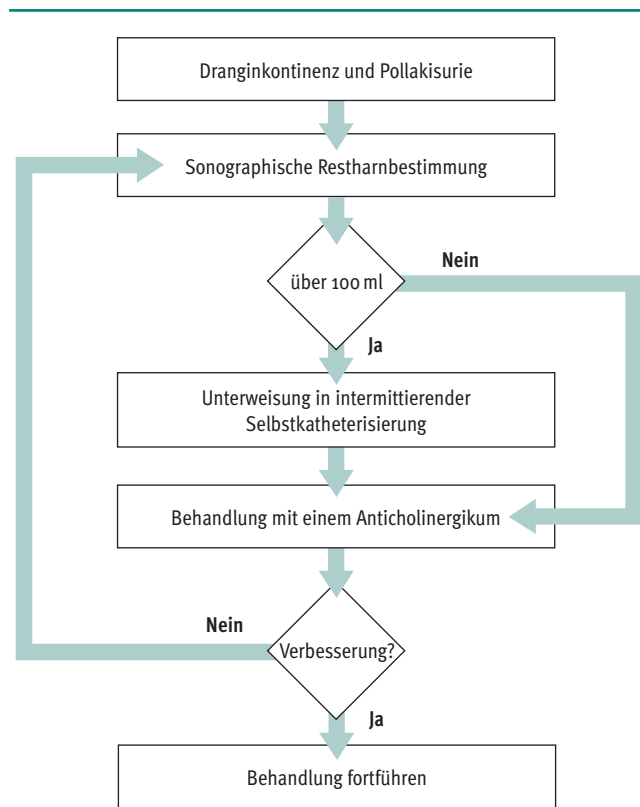


Abb. 1: Algorithmus zur Behandlung des Syndroms der überaktiven Blase

Generischer Name	Handelsname (Auswahl)	Dosierung (mg)	Häufigkeit der Einnahme	Rezeptorsubtyp Selektivität	Halbwertszeit (h)
Tolterodin	Detrusitol®	2	2 x/d	unselektiv	2,4
Tolterodin	Detrusitol® retard	4	1 x/d	unselektiv	
Trosipiumchlorid	Spasmolyt®	20	2 x/d	unselektiv	20
Oxybutynin	Dridase®	2,5 – 5	2 – 4x/d	unselektiv	2,3
Oxybutynin	Kentera™	36 mg entsprechend 3,9 mg/d	2 x /Wo. ein Pflaster	unselektiv	
Propiverin	Mictonorm®	15	1 – 4x/d	unselektiv	4,1
Darifenacin	Emselex® retard	7,5 – 15	1 x/d	selektiver Muskarinrezeptor M3 Antagonist	12,6 – 18,7
Solifenacin	Vesicur®	5 – 10	1 x/d	selektiver Muskarinrezeptor M2 und M3 Antagonist	40 – 68

Tab. 1: Anticholinergika zur Behandlung der Detrusorüberaktivität

Es gibt nur wenige andere Möglichkeiten, erhöhte Restharmengen zu senken. Die ersten Untersuchungsergebnisse, dass α -Rezeptorantagonisten geeignet sind, erhöhte Restharmengen zu reduzieren [16], konnten später nicht mehr bestätigt werden. Der Effekt von α -Rezeptorantagonisten erscheint im klinischen Alltag gering. Die modernen selektiven $\alpha 1$ -Rezeptorantagonisten Tamsulosin (z. B. Alna[®]) und Alfuzosin (z. B. Urion[®]) sind zur Behandlung funktioneller Symptome bei benigner Prostatahyperplasie, nicht zur Behandlung neurogener Blasenstörungen zugelassen. Der ältere unselektive α -Rezeptorantagonist Phenoxybenzamin (Dibenzylan[®]) ist zwar zur Behandlung der neurogenen Blasenentleerungsstörung zugelassen, führt aber zu erheblichen Nebenwirkungen, insbesondere einer orthostatischen Hypotension.

Die einzige andere Möglichkeit ein erhöhtes Restharmvolumen zu senken, ist die suprapubische Vibration. Die Vibration hilft Patienten mit einer reflektorischen Detrusorüberaktivität, die Miktion zu beginnen, und führt über Auslösung von Detrusorkontraktionen zu einer vollständigeren Entleerung der Blase. Bei intakter Innervation werden diese Effekte allerdings nicht gesehen [5, 18]. Spezielle kleine batteriebetriebene Stimulatoren sind kommerziell erhältlich (z. B. www.malem.co.uk/home.htm).

Für besondere Situationen, in denen eine Blasenentleerung nicht möglich oder unerwünscht ist (Kino, Theater, Konzert usw.), kann die intranasale Applikation von Desmopressin (Minirin[®]) sehr hilfreich sein. Desmopressin wurde ursprünglich zur Behandlung der Polyurie bei Patienten mit Diabetes insipidus zugelassen. Die Wirksamkeit bei Patienten mit Multipler Sklerose wurde nachgewiesen [9, 4]. Die Standarddosierung von 10–20 μg (entsprechend 1–2 Sprühstöße des Nasensprays) sollte innerhalb von 24 Stunden nur einmal gegeben werden. Kontraindikationen sind Alter über 65 Jahre und lageabhängige Unterschenkelödeme. Die Erweiterung der Möglichkeiten zur Teilnahme am sozialen Leben und die Erhöhung der Lebensqualität sind für einzelne Patienten ausgeprägt.

Als Reservemaßnahme zur Behandlung von Blasenentleerungsstörungen bei Patienten mit Multipler Sklerose ist die Instillation von Vanilloiden in die Blase zu sehen. Rationale dafür ist die Erkenntnis, dass ein C-Faser-Reflex zur neurogenen Detrusorüberaktivität bei spinalen Läsionen führt. Vanilloide können die afferenten C-Faser-Nervenendigungen in der Blase reduzieren. Das zunächst zur intravesikalen Instillation eingesetzte Capsaicin ist wirksam [6], für die Patienten aber unangenehm und für diese Indikation nicht zugelassen. Das als Alternative getestete und bei der Instillation weniger unangenehme Resiniferatoxin ist ähnlich wirksam [7], aber ebenfalls für diese Anwendung nicht zugelassen. Dieses Verfahren wird auch in Zukunft nur in wenigen neuro-urologischen Zentren und vorwiegend in Studien durchgeführt werden.

Auch die Injektion von Botulinumtoxin A in den Detrusor ist neuro-urologischen Zentren vorbehalten. Bei dieser Behandlung wird über ein flexibles Zystoskop mit einer sehr feinen Injektionsnadel in bis zu 30 Stellen im Detrusor

unter Aussparung des Trigonums Botulinumtoxin A injiziert. Die Ergebnisse sind gut [17], der Eingriff muss regelmäßig wiederholt werden. Weil es nach der Injektion von Botulinumtoxin in den Detrusor zu erhöhten Restharmengen kommen kann, müssen die Patienten bereit und in der Lage sein, die Technik der intermittierenden Selbstkatheterisierung zu erlernen.

Die ultima ratio in der Behandlung von Blasenstörungen bei Patienten mit Multipler Sklerose ist der Dauerkatheter. Langfristig wird immer ein suprapubischer Katheter gewählt werden [2]. Die Dauerableitung über einen urethralen Katheter führt zu einer Schädigung der urethralen Schleimhaut. Suprapubische Blasenkathe- ter werden vom Urologen gelegt. Der erste Wechsel erfolgt nach Epithelialisierung des Zugangsweges innerhalb von 6–8 Wochen. Danach kann der Katheter jeweils alle drei Monate ausgetauscht werden.

Zusammenfassung

Die Möglichkeiten zur Behandlung von Blasenstörungen bei Patienten mit Multipler Sklerose haben sich erweitert. Dadurch können mehr Patienten eine adäquate Therapie für ein Symptom erhalten, welches die Lebensqualität erheblich beeinträchtigt.

Literatur

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, Van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A: The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003; 61: 37-49
2. Barnes DG, Shaw PJ, Timoney AG, Tsokos N: Management of the neuropathic bladder by suprapubic catheterisation. *Br J Urol* 1993; 72: 169-72
3. Betts CD, D'Mellow MT, Fowler CJ: Urinary symptoms and the neurological features of bladder dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 245-250
4. Bosma R, Wynia K, Havlikova E, De Keyser J, Middel B: Efficacy of desmopressin in patients with multiple sclerosis suffering from bladder dysfunction: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: 1-5
5. Dasgupta P, Haslam C, Goodwin R, Fowler CJ: The 'Queen Square bladder stimulator': a device for assisting emptying of the neurogenic bladder. *Br J Urol* 1997; 80: 234-237
6. de Seze M, Wiart L, Ferriere J, de Seze MP, Joseph P, Barat M: Intravesical instillation of capsaicin in urology: A review of the literature. *Eur Urol* 1999; 36: 267-277
7. de Seze M, Wiart L, de Seze MP, Soyeur L, Dosque JP, Blajezewski S, Moore N, Brochet B, Mazaux JM, Barat M, Joseph PA: Intravesical capsaicin versus resiniferatoxin for the treatment of detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a double-blind, randomized, controlled study *J Urol* 2004; 171: 251-255
8. Henze T: Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 2004; 75 (Suppl 1): S2-S39
9. Hoverd PA, Fowler CJ: Desmopressin in the treatment of daytime urinary frequency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 778-780
10. Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J: Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD001321
11. Kim YH, Goodman C, Omessi E, Rivera V, Kattan MW, Boone TB: The correlation of urodynamic findings with cranial magnetic resonance imaging findings in multiple sclerosis. *J Urol* 1998; 159: 972-976

12. Litwiller SE, Frohman EM, Zimmern PE: Multiple sclerosis and the urologist. *J Urol* 1999; 161: 743-757
13. Morton SC, Shekelle PG, Adams JL, Bennett C, Dobkin BH, Montgomerie J, Vickrey BG: Antimicrobial prophylaxis for urinary tract infection in persons with spinal cord dysfunction. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83: 129-138
14. Nijeholt GJ, van Walderveen MA, Castelijns JA, van Waesberghe JH, Polman C, Scheltens P, Rosier PF, Jongen PJ, Barkhof F: Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis. Correlation between MRI parameters, clinical subtypes and symptoms. *Brain* 1998; 121: 687-697
15. Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Landtblom AM, Bakke A, Nyland HI: Reduced quality of life among multiple sclerosis patients with sexual disturbance and bladder dysfunction. *Mult Scler* 2001; 7: 231-235
16. O'Riordan JI, Doherty C, Javed M, Brophy D, Hutchinson M, Quinlan D: Do alpha-blockers have a role in lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis? *J Urol* 1995; 153: 1114-1116
17. Popat R, Apostolidis A, Kalsi V, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta P: A comparison between the response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intradetrusor injection of botulinum-A toxin. *J Urol* 2005; 174: 984-989
18. Prasad RS, Smith SJ, Wright H: Lower abdominal pressure versus external bladder stimulation to aid bladder emptying in multiple sclerosis: a randomized controlled study. *Clin Rehabil* 2003; 17: 42-47
19. Rapp NS, Gilroy J, Lerner AM: Role of bacterial infection in exacerbation of multiple sclerosis. *Am J Phys Med Rehabil* 1995; 74: 415-418
20. Todorova A, Vonderheid-Guth B, Dimpfel W: Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol*. 2001; 41: 636-644

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Martin Rösener
Neurologische Praxis
Marienstraße 7
70178 Stuttgart
e-mail: martin.roesener@t-online.de