

Neurol Rehabil 2004; 10 (1): 9-12

# Neurogene Blasenfunktionsstörungen bei MS

## Ursachen, Abklärung und neue therapeutische Aspekte durch die Behandlung mit Botulinumtoxin-A

H. Schulte-Baukloh, C. Weiß, J. Schobert, T. Stolze, H. H. Knispel

St. Hedwig Kliniken GmbH, Lehrkrankenhaus der Charité, Abteilung für Urologie, Berlin

### Zusammenfassung

Neurogene Blasenentleerungsstörungen im Rahmen einer Multiplen Sklerose (MS) sind häufig. Die Therapie dieser Störungen fokussiert in erster Linie auf den Schutz des Harntraktes und die Vermeidung einer Niereninsuffizienz, in zweiter Linie auf die Verbesserung der Kontinenz. Hierbei stellt die Dämpfung einer meistens vorhandenen neurogenen Detrusorhyperaktivität durch anticholinerge Medikamente mit oder ohne sterilen Einmalkatheterismus den Goldstandard dar. Eine nicht ausreichende Dämpfung der Hyperreflexie durch die Anticholinergika mit konsekutiver Gefährdung des Harntraktes bzw. eine Unverträglichkeit der Medikamente führt in ca. 10% der Fälle zur Notwendigkeit eines operativen Eingriffes. Als eine neue und erfolgversprechende Alternative wird der Einsatz von Botulinumtoxin-A (Botox®) in der Behandlung neurogener Blasenentleerungsstörungen diskutiert und erste Ergebnisse bei MS-Patienten werden vorgestellt.

**Schlüsselwörter:** Neurogene Blasenentleerungsstörung, Multiple Sklerose, Botulinumtoxin-A

### Neurogenic bladder dysfunction with multiple sclerosis patients: new therapeutic aspects with the use of botulinum-A toxin

H. Schulte-Baukloh, C. Weiß, J. Schobert, T. Stolze, H. H. Knispel

### Abstract

Neurogenic dysfunction of the lower urinary tract in patients with multiple sclerosis is frequent. The maintenance of kidney function is of utmost importance. To achieve this, clean intermittent catheterization (CIC) in combination with anticholinergic drugs are well established. Failure or intolerance of this therapy leads to operation in about 10% of the patients. As an alternative, the use of botulinum-A toxin in the therapy of neurogenic dysfunction of the lower urinary tract will be discussed and first results in multiple sclerosis patients presented.

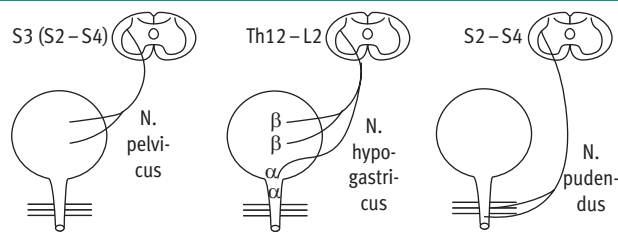
**Key words:** neurogenic bladder dysfunction, multiple sclerosis, botulinum-A toxin

© Hippocampus Verlag 2004

### Neurologie des unteren Harntraktes

Die Innervation von Harnblase und Harnblasenschließmuskel ist komplex. Dieses ergibt sich aus den nahezu entgegengesetzten Funktionen, denen Detrusormuskel, Blasenhalshals und externer Schließmuskel im Verlauf von Blasenfüllung und -entleerung miteinander koordiniert entsprechen müssen. Koordiniert werden hierbei nicht nur dreierlei nervale Komponenten, nämlich Parasympathikus, Sympathikus und somatische Innervation, sondern auch zentrale und periphere, einander stimulierende und hemmende Impulse. Hier soll die Innervation lediglich vereinfacht rekapituliert werden, soweit sie für die in diesem Aufsatz dargestellten Therapien neurogener Blasenfunktionsstörungen, namentlich der Beeinflussung des M. detrusor und des M. sphincter externus, maßgeblich ist.

Der M. detrusor weist in erster Linie eine parasympathische cholinerge Innervation (N. pelvicus) auf (Abb. 1). Bei Miktions muss die parasympathische Aktivierung zu einer Detrusorkontraktion mit adäquater Dauer und Stärke führen, so dass eine restharnfreie Entleerung der Harnblase gewährleistet wird. Voraussetzung hierfür ist jedoch ebenfalls die Relaxation des über den N. hypogastricus sympathisch innervierten Blasenauslasses (M. sphincter internus) sowie des somatisch innervierten M. sphincter externus (N. pudendus). Diese Koordination wird durch den Miktionsreflex ermöglicht: Propriozeptiv afferente Fasern des M. detrusor verlaufen zum Hirnstamm (»zentrales Miktionszentrum«), wo efferente Impulse an sympathische Kerne im Thorakalmark (Th12–L2) und an parasympathische/somatische Kerne im Sakralmark (S2–S4=»sakrales Miktionszentrum«) geleitet werden. Durch Interaktionen auf



**Abb. 1:** Innervation des unteren Harntraktes: Der Detrusormuskel wird maßgeblich parasympathisch (N. pelvicus, links), der externe Schließmuskel somatisch (N. pudendus, rechts) innerviert (nach [6]).

zentraler Ebene, an denen in erster Linie das Frontalhirn und die Formatio reticularis (Detrusorkerne) im Hirnstamm beteiligt sind, lassen sich die mit stetiger Blasenfüllung zunehmenden Dehnungsimpulse des M. detrusor inhibieren. Die zum Erhalt der Kontinenz gleichzeitig zunehmende Aktivierung des M. sphincter externus erfolgt dagegen auf sakraler Ebene. Bei willkürlicher Miktioneinleitung wird die Inhibition des M. detrusor aufgehoben und der externe Sphinktermuskel zentral relaxiert (sog. synerge Miktion) [5, 14]. Fehlt die Dämpfung des Detrusormuskels in der Füllungsphase, z. B. durch neurologische Erkrankungen wie Multipler Sklerose (MS), kommt es zu unwillkürlichen Muskelkontraktionen (neurogene Detrusorhyperaktivität, Detrusorhyperreflexie), und dieses häufig schon bei geringer Blasenfüllung. Klinisch spiegelt sich dieses dementsprechend in der klassischen Symptomentrias wider:

- Pollakisurie
- Imperativer Harndrang
- Dranginkontinenz.

Kompromittieren die neurogenen Defekte zudem die unter Miktion normalerweise stattfindende zentrale Relaxation des äußeren Schließmuskels (z. B. bei Querschnittpatienten oder bei MS mit Rückenmarksbeteiligung), kommt es zur Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie, d. h. zum unkoordinierten Gegeneinanderarbeiten von Detrusor- und Sphinktermuskel. Dieses führt zu hohen und auf Dauer den Harntrakt und die Nieren stark schädigenden Blasendrüken. Die Dämpfung von Detrusor- bzw. Sphinktermuskelaktivität steht somit im Zentrum des therapeutischen Ansatzes.

### Neurogene Blasenentleerungsstörungen bei MS

Neurogene Blasenentleerungsstörungen bei MS sind häufig. 50–90% der betroffenen Patienten geben Miktionsprobleme meistens in Form von Pollakisurie und imperativem Harndrang mit oder ohne begleitende Dranginkontinenz an. In 10% der Fälle sind diese Miktionsprobleme initiales oder sogar einziges Symptom einer MS [1, 2]. Entsprechend der Erkrankung mit möglicher Beteiligung des gesamten ZNS gilt das Befundmuster bei MS als »neuro-urologisches Chamäleon«. Weitaus am häufigsten findet sich in der urodynamischen Abklärung (s. u.) eine neurogene Detrusorhyperaktivität (50–99%), in 30–65% kombiniert mit einer Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie, eine akontraktiler Blase ist mit 5–20% der Fälle dagegen seltener [17].

### Neuro-urologische Abklärung bei MS

Basisinstrument der neuro-urologischen Diagnostik ist die video-urodynamische Untersuchung. Zuvor erfolgt jedoch zum einen die Untersuchung des Urins auf einen Harnwegsinfekt, da die Inzidenz von Infekten des Harntraktes bei der neurogenen Blase deutlich erhöht ist [11]. Zum zweiten gehört zu den Eingangsuntersuchungen die nephrosonographische Abklärung zum Ausschluss einer Nierenbeckendilatation als möglichem Ausdruck einer Harnstauung sowie der Ausschluss häufig nachweisbaren Restharnes; bei dilatierten Nieren ist eine laborchemische (Kreatinin/Harnstoff) sowie eine funktionsszintigraphische Abklärung obligat. Ein neuro-urologisch orientierender Status erfolgt durch die Prüfung des Cremaster- (L1–L2), des Bulbocavernosus- (S2–S4) und des Analreflexes (S2–S5) sowie durch Sensibilitätsprüfung der entsprechenden Dermatome [16]; hierdurch lässt sich bereits eine grobe Einschätzung des neuro-urologischen Defektmusters vornehmen. Kernstück der neurourologischen Abklärung ist die video-urodynamische Untersuchung: hierbei wird über einen transurethral eingebrachten Druck-Messkatheter der Harnblasendruck bei zunehmender Blasenfüllung verfolgt. Zum Ausschluss artifizieller intravesikaler Druckerhöhungen (z. B. durch Husten, Pressen u. a.) wird über eine Rektalsonde der intraabdominelle Druck ebenfalls registriert. Wichtige Parameter der Urodynamik sind das Reflexvolumen (Füllungsvolumen bei Auftreten der ersten Detrusor-spastik), die Blasenmaximalkapazität sowie der maximale Detrusordruck; ein Detrusordruck von 40 cm H<sub>2</sub>O wird hierbei als ein wichtiger oberer Grenzwert allgemein akzeptiert [8], Drücke >40 cm H<sub>2</sub>O gefährden auf Dauer die Funktion von Harnblase und Nieren.

Der Nachweis einer Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie gelingt durch die Ableitung eines Beckenboden-EMGs, hierzu finden perineal platzierte Klebeelektroden am häufigsten Verwendung. Mögliche Befundmuster einer urodynamischen Untersuchung bei neurogener Detrusorhyperaktivität bzw. einer Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie sind in Abb. 2 dargestellt.

Die Füllung der Harnblase während der Messung (Füllungsgeschwindigkeit 10–20 ml/min.) erfolgt durch eine kontrastmittelhaltige Kochsalzlösung von Körpertemperatur. In der Video-urodynamik lässt sich damit gleichzeitig ein Eindruck möglicher morphologischer Veränderungen der Harnblase und des oberen Harntraktes gewinnen; typische pathologische Veränderungen einer neurogenen Blase zeigen sich in einer Hypertrophie der Blasenwandmuskulatur (Trabekulierung), einer Pseudodivertikelbildung (»Christbaumblase«) sowie eines vesikoureteralen Refluxes, Spätfolgen eines lange bestehenden pathologisch erhöhten intravesikalen Druckes.

### Therapie neurogener Blasenentleerungsstörungen bei MS

Die Therapie neurogener Blasenfunktionsstörungen bei MS richtet sich auf zwei vornehmliche Ziele: in erster Linie und mit eindeutiger Priorität auf die sichere Protektion

des oberen Harntraktes und der Nierenfunktion, und erst in zweiter Linie auf die Kontinenz. Hohe Drücke in der Harnblase, hervorgerufen durch eine ausgeprägte neurogene Detrusorhyperaktivität mit begleitender Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie, führen zu Druckschäden der Harnblase mit möglichem vesikoureteralen Reflux in die Nieren und auf Dauer zu irreversibler Niereninsuffizienz. Folglich zielt die Therapie auf die Schaffung eines Niederdruckreservoirs, also eines Zustandes, in dem der Urin in der Harnblase bei tolerablen Drücken ( $<40$  cm H<sub>2</sub>O) gespeichert werden kann. An dieser Stelle soll hauptsächlich auf den etablierten »Goldstandard« eingegangen werden, der seit den 70er Jahren [3] entwickelt wurde: Er besteht in der anticholinergen Behandlung (die klassischen Generika sind: Oxybutynin, Tolterodin, Propiverin und Trosipiumchlorid) der neurogenen Detrusorhyperaktivität, bei begleitender Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie mit konsekutiver Restharnbildung mit begleitendem, 4–5x täglich durchzuführendem Einmalkatheterismus [15]. Diese Therapie wird allgemein gut akzeptiert und vertragen und führt in etwa 90% der Fälle zu einer effektiven Harnspeicherung bei niedrigem Druck und zu einer restharnfreien Entleerung. Bei ca. 10% der Patienten kann jedoch die beschriebene Therapie keine ausreichende Stabilisierung der Hochdrucksituation erreichen, sei es durch unzureichende Wirkung oder durch Unverträglichkeit der mit u. U. erheblichen parasymphatischen Nebenwirkungen einhergehenden Medikation. In diesen Fällen standen bisher lediglich – teilweise weitreichende – operative Eingriffe zur Verfügung [9].

### Therapie neurogener Blasenentleerungsstörungen mit Botulinumtoxin-A (BTX-A)

Seit einigen Jahren hat die neuromuskuläre Dämpfung spastischer Funktionsstörungen durch Botulinumtoxin-A (BTX-A) auch im urologischen Bereich Einzug erhalten. Hierbei kamen sowohl Sphinkter- als neuerdings auch Detrusormuskelinjektionen zur Anwendung. In ersten Berichten zielte die Therapie hauptsächlich auf die Tonussenkung des externen Blasenschließmuskels bei Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie durch transurethrale oder perineale Injektionen: *Dykstra* et al. [4], *Petit* et al. [10] sowie *Schurch* et al. [12] konnten hierbei eine deutliche Verbesserung der Schließmuskelfunktion im Sinne einer Senkung der Dysynergie erreichen. Das Präparat Botox® kommt am häufigsten zur Anwendung, üblicherweise in einer Dosierung von 4 x 25 U (»Quadranteninjektion«), verdünnt auf 4 ml NaCl. Konsekutiv kam es laut den Autoren zu einer signifikanten Senkung der Restharnwerte, einer Verbesserung des Uroflows (Abb. 3) sowie einer häufig mit der Dysynergie einhergehenden autonomen Dysreflexie. Als Beispiel seien die Ergebnisse von *Schurch* et al. zitiert und graphisch dargestellt (Abb. 4). Entsprechend einer kürzlich erschienenen und bisher größten Studie bietet sich die BTX-Sphinkterinjektion in erster Linie bei den neurogenen Patienten als Heilversuch an, bei denen eine insuffiziente Detrusorfunktion zu symptomatischen Restharmengen führt [7].

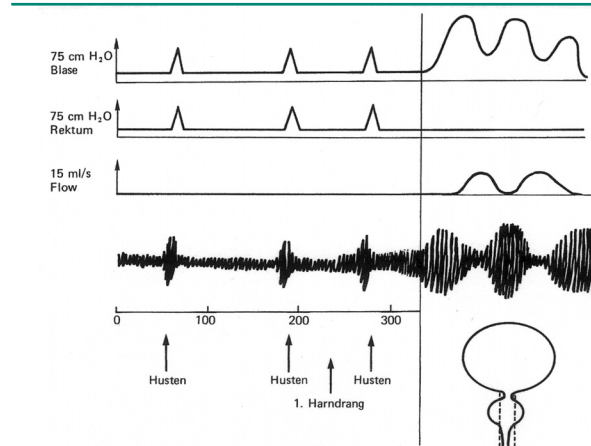
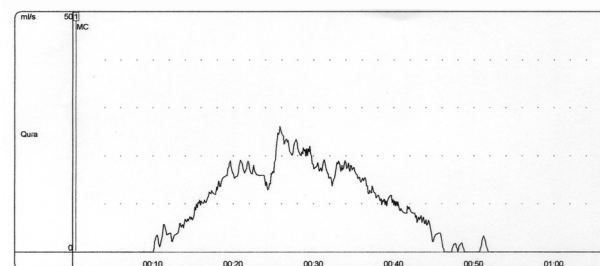
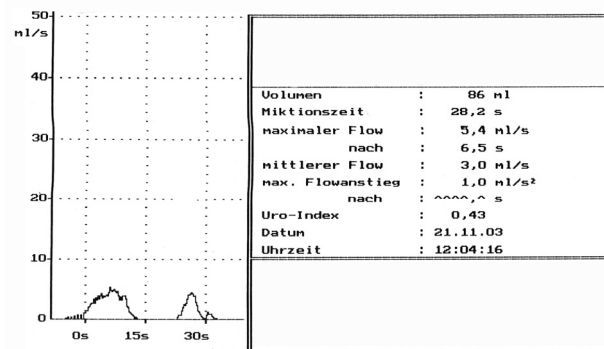


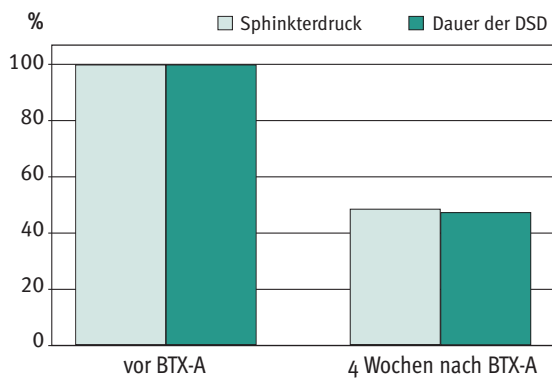
Abb. 2: Urodynamischer Befund bei Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie: bei Auftreten einer ungehemmten Detrusorwelle (obere Ableitung) kommt es zur unkoordinierten Aktivierung des Sphinktermuskels (Pfeile) (nach [6]).



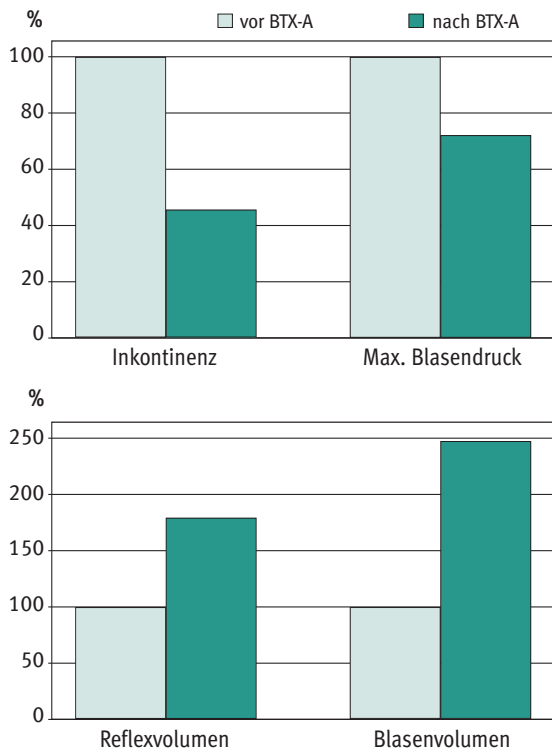
Uroflowmetrie parameter	
Maximaler Flow	26 ml/s
Zeit bis zum maximalen Flow	15 s
Miktionsvolumen	472 ml
Dauer des Flow	38 s
Miktionszeit	42 s
Flow-Verzögerungszeit	10 s
Mittlerer Flow	12 ml/s
Korrigiertes Qmax	22 sqrt ml
Restharn	0 ml

Abb. 3: Harnstrahlungsmessung (Uroflow) einer MS-Patientin vor (=5,4 ml/s (oben)) und nach (=26 ml/s (unten)) BTX-A Sphinkterinjektion. Typisch unterbrochene Flowkurve bei dysynergischer Miktions (oben); die Patientin hatte vor BTX-A Therapie sehr hohe Restharnwerte. Unauffällige Uroflowkurve nach erfolgreicher BTX-A Sphinkterinjektion (unten). (Die Kurven wurden mit unterschiedlichen Geräten aufgezeichnet).

Bei Querschnittpatienten mit neurogener Blasenentleerungsstörung konnten abermals *Schurch* et al. durch BTX-A Injektionen in den Detrusormuskel Harnblasendruck und Kapazität gleichermaßen verbessern; bei 17 von 19 injizierten Patienten ließ sich zudem die Inkontinenz erfolgreich behandeln [13]. Hierbei wird das BTX-A zystoskopisch in die Blasenwände injiziert. Bei dem Präparat Botox® werden üblicherweise 200–300 U, verdünnt auf 20 ml NaCl,



**Abb. 4:** Schließmuskeldruck (max. urethraler Verschlussdruck) sowie Dauer der Schließmuskeldyssynergie (Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie=DSD) vor (=100%) und signifikante Abnahme nach Injektion von Botulinumtoxin-A (Botox®) (nach [12]).



**Abb. 5:** Inkontinenz bzw. maximaler Blasendruck (obere Grafik), Reflexvolumen bzw. maximales Blasenvolumen (untere Grafik). Ausgangswert (=100%, hellgrüne Säulen) und signifikante Verbesserung sämtlicher urodynamischer Parameter nach (dunkelgrüne Säulen) Injektion von Botulinumtoxin-A (Botox®) in den M. detrusor.

an 30–40 Stellen des M. detrusor eingebracht. Der Eingriff erfolgt bei den meisten Anwendern in Narkose, jedoch ist auch eine Applikation in Lokalanästhesie möglich. In einer in unserer Klinik initiierten Studie untersuchten wir die Wirkung der BTX-A (Botox®) Detrusorinjektion bei 7 MS-Patienten mit neurogener Detrusorhyperaktivität. In einer Dosierung von 300 U ließen sich sehr gute Ergebnisse erzielen. Die Ergebnisse nach vier Wochen sind der Grafik in Abbildung 5 zu entnehmen. Der Eingriff erfolg-

te jeweils in Narkose bzw. Regionalanästhesie, die Patienten wurden für einen Tag postoperativ stationär observiert. Nebenwirkungen traten keine auf, und die Patientenzufriedenheit war bei allen Patienten bis auf einer sehr hoch. Die Wirkungsdauer wird nach Literaturangaben mit 9–12 Monaten beziffert [13], eine abschließende diesbezügliche Beurteilung in unserer MS-Klientel bleibt abzuwarten.

### Zusammenfassung

Neurogene Blasenentleerungsstörungen bei Multipler Sklerose sind häufig und bedürfen regelmäßig einer neuro-urologischen Kontrolle, um eine Gefährdung des Harntraktes und insbesondere der Nierenfunktion zu vermeiden. Bei Versagen oder Unverträglichkeit der etablierten Therapie durch Gabe von Anticholinergika mit oder ohne begleitenden Einmalkatheterismus erweist sich die Injektion von Botulinumtoxin-A in den Detrusor- oder Sphinktermuskel als sehr vielversprechende Alternative.

### Literatur

1. Blaivas JG, Kaplan SA: Urologic Dysfunction in Patients with Multiple Sclerosis. *Seminars in Neurology* 1988; Volume 8 (2): 159-165
2. Chancellor MB, Blaivas JG: Urological and Sexual Problems in Multiple Sclerosis. *Clinical Neuroscience* 1994; 2: 189-195
3. Diokno AC, Sonda LP, Hollander JB, Lapidus J: Fate of patients started on clean intermittent self-catheterization therapy 10 years ago. *J Urol* 1983; 129 (6): 1120-1122
4. Dykstra DD, Sidi AA: Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum A toxin: a double-blind study. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71 (1): 24-26
5. Höfner K: Funktionsstörungen des unteren Harntraktes. In: *Hautmann, Huland (Hrsg.): Urologie*. Springer-Verlag, Heidelberg 2001; 401ff
6. Jonas U, Heidler H, Höfner K, Thüroff JW: *Urodynamik*. 2. Auflage, Enke Verlag, Stuttgart 1998; 2ff.
7. Kuo HC: Botulinum A toxin urethral injection for the treatment of lower urinary tract dysfunction. *J Urol* 2003; 170 (5): 1908-1912
8. McGuire EJ, Cespedes RD, O'Connell HE: Leak-point pressures. *Urol Clin North Am* 1996; 23 (2): 253-262
9. Mitsui T, Minami K, Furuno T, Morita H, Koyanagi T: Long-term results of augmentation cystoplasty in spinal cord injury patients. *Spinal Cord* 2000; 38: 490-494
10. Petit H, Wiart L, Gaujard E, Le Breton F, Ferriere JM, Laguëny A, Joseph PA, Barat M: Botulinum A toxin treatment for detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord disease. *Spinal Cord* 1998; 36 (2): 91-94
11. Sauerwein D: Die Harnwegsinfektion bei neurogener Blasenfunktionsstörung. *Urologe B* 2001; 4: 354-358
12. Schurch B, Hauri D, Rodic B: Botulinum-A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: a prospective study in 24 spinal cord injury patients. *J Urol* 1996; 155 (3): 1023-1029
13. Schurch B, Stohrer M, Kramer G: Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 2000; 164 (3 Pt 1): 692-697
14. Steers WD: *Physiology and Pharmacology of the Bladder and Urethra*. In: *Campbell's Urology*, 7th Edition, WB Saunders Company, 1998; 870
15. Stöhrer M, Sauerwein D: Der intermittierende Katheterismus bei neurogener Blasenfunktionsstörung. *Urologe B* 2001; 4: 362-368
16. Webster GD: *The Neurourologic Evaluation*. In: *Campbell's Urology*, 7th Edition, W.B Saunders Company, 1998; 927
17. Wein AJ: *Neuromuscular Dysfunction of the Lower Urinary Tract*. In: *Campbell's Urology*, 7th Edition, WB Saunders Company, 1998; 958

### Korrespondenzadresse:

Dr. med. H. Schulte-Baukloh  
St. Hedwig Kliniken GmbH, Abteilung für Urologie  
Große Hamburger Str. 5-11  
10115 Berlin  
E-Mail: H.Schulte-Baukloh@alexius.de