

Zusammenfassung über das 20. C. E. Alken-Preisträger-treffen vom 1.–3. Dezember 1994 in Köln

M. Hohenfellner, J. W. Thüroff

Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universität Witten/Herdecke, Klinikum Wuppertal

Das 20. Treffen der C. E. Alken-Preisträger fand 1994 in Köln statt. Wie in den vergangenen Jahren wurde das Programm durch die C. E. Alken-Preisträger, den von ihnen persönlich eingeladenen Gästen – meist jungen Mitarbeitern aus den eigenen Institutionen – und durch ausgewiesene Experten gestaltet, die State-of-the-art lectures aus ihren speziellen Arbeitsgebieten gaben. Die Mischung von Übersichtsreferaten und Originalarbeiten zu thematisch weit gefächerten Inhalten sowie die Möglichkeit der ausführlichen und kritischen Diskussion erlaubten detaillierte Einblicke in aktuelle physiologische und pathophysiologische Forschungsergebnisse und neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten.

Benigne Prostatahyperplasie

Der C. E. Alkenpreis 1994 wurde H. Schulze (Bochum) für seine Arbeit *Einfluß eines Aromatasehemmers auf die benigne Prostatahyperplasie* verliehen. Inhalt dieser Arbeit, die in ihrer vollständigen Fassung bereits publiziert wurde (Akt. Urol. 25 [1994] 123–132), war die klinische Überprüfung der Hypothese, daß neben Androgenen auch Östrogene für die Pathogenese der benignen Prostatahyperplasie (BPH) von Bedeutung sind. Hierzu wurden spezifische Aromatasehemmer (1-Methy-Androsta-1,4-dien-3, 17-dion), die die Konversion von Androgenen zu Östrogenen blockieren, im Rahmen einer Phase II-Studie an Patienten mit klinisch symptomatischer BPH eingesetzt (3 × 200 mg/Tag p. o.). Nach MADD-Behandlung fanden sich im Epithel eine geringe, im Stroma hingegen eine deutliche Verminderung von Androgenrezeptoren (Abb. 1). Gleichmaßen ergab sich unter Östrogenentzug der Eindruck einer Reduktion von Östrogenrezeptoren. Andererseits fanden sich in den vorbehandelten BPH-Präparaten im Epithel eine deutliche Zunahme und im Stroma eine geringe Abnahme der Proliferationsraten im Vergleich zu den unbehandelten Prostatae. Morphometrisch ergab sich kein Unterschied der relativen Kompartimentanteile in den Präparaten beider Patientengruppen. Somit erscheint es denkbar, daß der aromatasehemmerinduzierte Östrogenentzug einen hemmenden Einfluß auf das Prostatastroma über eine Suppression von Androgenrezeptoren ausübt. Allerdings wurde eine Stimulation des Prostataepithels beobachtet, die eventuell mittels einer auf den hypothalamisch-hypophysären Rückkopplungsmechanismus zurückzuführenden kompensatorischen Erhöhung von Androgen-Serumspiegel erklärt werden kann. Im Zusammenhang mit den schließlich auch gefundenen unveränderten morphometrischen Daten, erscheint eine

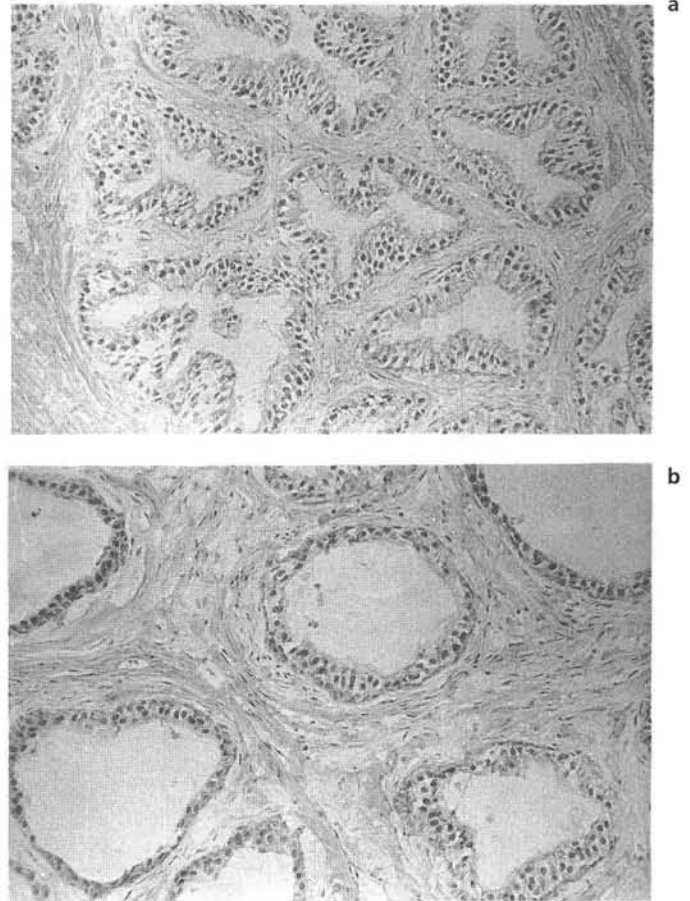


Abb. 1 Spezifische immunreaktive AR-Kernfärbung in Drüsenepithelzellen und periglandulären Stromazellen einer BPH nach MADD-Behandlung (a) und einer unbehandelten BPH (b). Im Vergleich wird der wahrnehmbare Unterschied in Anzahl und Intensität immunhistochemisch nachweisbarer stromaler AR deutlich (Vergrößerung × 200).

wesentliche Verbesserung der klinischen Symptomatik bei BPH-Patienten unter einer MADD-Behandlung wenig wahrscheinlich. Dies wurde durch eine prospektive, randomisierte Doppelblind-Studie mit 160 Patienten bestätigt, in der sich kein Unterschied in subjektiven und objektiven Parametern zwischen MADD- und Plazebo-Behandlung ergab.

Eine ambulant-interventionelle Behandlungsmodalität der BPH stellten C. C. Schulmann u. A. R. Zlotta (Brüssel) mit der *transurethralen Nadelablation der Prostata (Tuna)* vor. Das Prinzip von Tuna basiert auf der Positionierung von Nadeln in einem definierten Areal der

Prostata unter Verwendung eines speziellen 22-French-Harnröhren-Katheters, der eine direkte fiberoptische Kontrolle erlaubt. Die Nadeln werden auf über 100 °C erhitzt, wodurch eine Gewebnekrose erzeugt wird. *Schulman* u. *Zlotta* wendeten diese Technik bei 120 Patienten mit symptomatischer BPH an, die durch Bestimmung des Uroflows, des Restharns und einer Erhebung des International Prostate Symptom Score (IPSS) und eines Quality of Life-Index vordiagnostiziert worden waren. Die Verträglichkeit des Behandlungsverfahrens war unter Verwendung einer lokalen Betäubung in Kombination mit einer intravenösen Sedierung exzellent. Am Ende des Verfahrens wurde kein Katheter eingelegt. Signifikante Komplikationen traten nicht auf, ein vorübergehender Harnverhalt über durchschnittlich 3 Tage wurde bei einem Drittel der Patienten beobachtet und mit einer suprapubischen Zystostomie versorgt. Bei 30 Patienten konnte ein 6-Monate-Follow-up durchgeführt werden, das zeigte, daß der maximale Uroflow von 9,8 ml/s auf 15,6 ml/s anstieg. Zu diesem Zeitpunkt hatten sich der IPSS und der Quality of Life-Index von 21 bzw. 4,5 auf 7,8 bzw. 1,8 Punkte verbessert. Für die Zukunft sind ein längerfristiges Follow-up und randomisierte, vergleichende Studien geplant.

Um die Archivierung von Ultraschallbildern zu verbessern, entwickelten *S. Roos* u. *H. U. Eickenberg* (Bielefeld) ein neues Verfahren zur *computergestützten digitalen Speicherung transrektaler Ultraschallbilder der Prostata*. Die Nachteile der herkömmlichen Archivierung – wie der hohe Zeitaufwand bei der Suche oder der Verlust von Bildern – können damit vermieden werden. In den letzten zwei Jahren wurden transrektale Ultraschallbilder von 250 Patienten während der Untersuchung auf einem Apple MacIntosh-Computer (8 MB RAM/400 MB Festplatte) gespeichert. Die speziell für diesen Einsatz entwickelte Software erlaubt einen schnellen Zugriff auf Daten und Bilder. Im Hinblick auf die zunehmende Zahl der Studien zu Alternativtherapien der benignen Prostatahyperplasie können Erfolg und Mißerfolg der Behandlung durch den Vergleich konsekutiver Untersuchungen problemlos bildgebend dokumentiert werden. Ein Qualitätsverlust der archivierten Bilder wird durch die hohe Auflösung des digitalisierten Bildes, die der der Originaldarstellung entspricht, vermieden. Digitalisierte Bilder können im Computer nachbearbeitet und in Originalqualität kopiert und für klinische oder wissenschaftliche Zwecke einer Folgeinstitution zugänglich gemacht werden.

Onkologie

H. J. Tanke (Leiden) gab einen Überblick über den *gegenwärtigen Stand und die Perspektiven von bildgebenden Verfahren zur molekularbiologischen Beurteilung von genetischen Zellabnormalitäten* unter besonderer Berücksichtigung der sog. Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH). FISH ermöglicht die Darstellung von Nukleinsäuresequenzen in morphologisch intakten Zellen und Chromosomen, wobei eine hohe Sensitivität (1 kB oder weniger) und eine hohe Multiplizität erreicht wird, die eine simultane Identifizierung von bis zu 12 verschiedenen Proben erlaubt. Die wichtigsten Anwendungen von FISH, die teilweise den Einsatz der computerisierten Mikroskopie erfordern, sind Interphase-Zytogenetik, vergleichende Genom-Hybridisierung, Diagnose von strahlungsinduzierten

genetischen Abnormalitäten und Genmapping. Hauptvorteile der Interphase-Zytogenetik sind, daß eine Erzeugung von Metaphase-Chromosomen in der Zellkultur nicht erforderlich ist und Informationen über jede Zelle in einer gegebenen Zellpopulation gesammelt werden können. Die vergleichende Genom-Hybridisierung erlaubt die DNA-Analyse in praktisch jeder Form von Gewebe, um überschüssiges oder verlorengegangenes genetisches Material zu entdecken. Im Gegensatz zu anderen Applikationen von FISH wird bei dieser Technik nicht vorausgesetzt, daß die Art der Abnormalität bereits vor der Untersuchung prinzipiell bekannt ist oder daß spezifische genetische Proben zur Anwendung kommen. Über die Anwendung der vergleichenden Genom-Hybridisierung kann zur Zeit nur spekuliert werden, es ist jedoch zu vermuten, daß diese Technik bei der Aufklärung von Genen, die mit der Tumorgeneese oder mit dem metastatischen Potential eines Tumors verbunden sind, eine Rolle spielen wird. FISH kann auch strahlungsinduzierte genetische Abnormalitäten durch die Diagnose von Translokationen aufklären. Diese Anwendung könnte in der Zukunft einerseits in der Arbeitsmedizin und im Umweltschutz eine Rolle spielen, andererseits aber auch zur Bestimmung der Radiosensitivität von Tumoren und normalem Gewebe verwendet werden, um Strahlentherapien zu optimieren.

Im letzten Jahrzehnt wurden durch die erfolgreiche experimentelle Anwendung gentechnischer Verfahren die Kenntnisse über den speziellen Charakter der Krebszelle signifikant erweitert. *G. H. Mickisch* (Rotterdam) stellte mögliche klinische Anwendungen unter dem Thema *molekulare Therapiesteuerung in der Urologie* vor. Die Identifikation von Molekülen an der Tumoroberfläche bietet zum Beispiel die Möglichkeit, hochgiftige Wirkstoffe wie Toxine selektiv an die Krebszelle zu lenken. Diese Toxine funktionieren als Katalysatoren mit sehr hohem Wirkkoeffizienten, und nur wenige Moleküle genügen, um die Ziel tumorzelle zu vernichten. Sie sind daher potentiell zur Krebstherapie geeignet. Um therapeutisch von Nutzen zu sein, müssen diese Toxine an umschriebene Stellen der Tumoroberfläche gelenkt werden. Auf diese Weise wird eine unspezifische Toxizität verhindert oder zumindest vermindert. Dieser Ansatz hat in jüngster Zeit intensive Aufmerksamkeit gefunden, da die moderne Biotechnologie Moleküle definieren konnte, die als Zielobjekte für diese Art von Therapie dienen können. Typischerweise werden gentechnisch in geeigneter Weise modifizierte Toxine an Zellbindungsproteine wie monoklonale Antikörper oder Wachstumsfaktoren wie "epidermal growth factor" (EGF) oder "transforming growth factor alpha" (TGF-alpha) gebunden. Technisch kann dies durch chemische Konjugation oder in rekombinanter Proteinsynthese erfolgen. Die aktuelle Forschung konzentriert sich auf eine weitere Verbesserung dieses Therapiekonzeptes. Die Wirkweise von Toxinen läßt zwei wirkungslimitierende Schritte erkennen. Zum einen kann die Internalisierung des relativ großen Immunkonjugates in die Zelle ein Problem darstellen, zum anderen kann die Notwendigkeit einer intrazellulären Aktivierung des Toxins Schwierigkeiten aufwerfen. Letzteres konnte durch die Entwicklung von gentechnischen Varianten überwunden werden, die keine Proteolyse im Zytoplasma zum Wirkungseintritt mehr benötigen. Deutlich verbesserte Aktivität gegen Blasentumorlinien in vitro wurde mit dieser Methodik bereits nachgewiesen. Es

steht zu erwarten, daß Weiterentwicklungen auf diesem forschungsintensiven Gebiet rasch zu Anwendungsmöglichkeiten im Bereich der klinischen Uro-Onkologie führen werden.

Bei IL-6 handelt es sich um ein pluripotenten Zytokin, das von verschiedenen Zellen produziert wird und möglicherweise Zellwachstum und Differenzierung beeinflusst. Es gibt Hinweise dafür, daß IL-6 in der Tumorgenese eine Rolle spielt, wobei unklar ist, ob es sich hierbei um einen wachstumsfördernden oder wachstumshemmenden Faktor handelt. Insbesondere von Nierenzellkarzinomen ist bekannt, daß sie IL-6 in vitro und IL-6 mRNA in vivo produzieren. Außerdem könnten bekannte Eigenschaften von IL-6, wie die Aktivierung von Osteoklasten und Stimulation von Blutstammzellen an der Entstehung von paraneoplastischen Symptomen wie Hyperkalzämie, Leukozytose und Erythrozytose beteiligt sein. Um in diesem Zusammenhang den *Einfluß von IL-6 auf das Wachstum von Nierenzellkarzinomen* zu untersuchen, wurden von M. Weissglas et al. (Leiden/Amsterdam) 2 verschiedene humane Zelllinien von Hypernephromen (RC-8, RC-9) nackten Mäusen transplantiert. RC-8 exprimierte im Tumorgewebe bei Tumorumfängen zwischen 200–400 mm³ hIL-6 mRNA, wobei auch hohe Konzentrationen von humanem IL-6 im Kreislauf entdeckt wurden, und induzierte eine Knochenresorption und Hyperkalzämie. Im Gegensatz dazu produzierte die RC-9-Zelllinie erst bei Tumorumfängen über 1000 mm³ IL-6, ebenfalls assoziiert mit Knochenresorptionen und Hyperkalzämie. Um die Wirkungen von IL-6 näher zu untersuchen, wurden die Mäuse mit RC-8 und RC-9-Tumoren bei Tumorumfängen von ca. 100 mm³ intraperitoneal mit Antikörpern gegen hIL-6 (CLB IL-6, 1 mg/Tier) injiziert. Bei den Mäusen mit den RC-8-Tumoren wurde eine signifikante Hemmung des Tumorwachstums während 14 Tagen beobachtet. Außerdem wurde eine signifikante Verminderung des Serumkalziums im Vergleich zu unbehandelten Tieren beobachtet. Dagegen zeigte die Verabreichung von Anti-IL-6 bei RC-9 Tieren keinen Effekt auf das Tumorwachstum oder den Serumkalziumspiegel. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß Nierenzellkarzinome die Potenz besitzen, IL-6 in vivo zu produzieren und daß IL-6 als Wachstumsfaktor eine Bedeutung in bestimmten Nierenzellkarzinomen haben kann. Der beobachtete Effekt von Anti-IL-6 auf das Serumkalzium in RC-8-Mäusen könnte einerseits ein indirekter Effekt als Folge der Hemmung des Tumorwachstums sein, andererseits ist aber auch eine direkte Beeinflussung der Osteoklasten nicht ausgeschlossen.

Klinisch onkologische Untersuchungen waren in der Vergangenheit meist auf eine Beurteilung der therapeutischen Effektivität wie Überlebenszeit, Remission und Beurteilung der klinischen Symptomatik beschränkt, während die Beeinflussung der Lebensqualität durch die Therapie nur wenig Beachtung fand. Unter diesem Gesichtspunkt wurde von der EORTC als Basis für ein modular zu erweiterndes Erhebungssystem ein 30-Punkte-Fragenkatalog entwickelt, mit dem unter anderem die folgenden Parameter beurteilt werden können: persönliches Wohlbefinden, soziales Wohlbefinden, physische Symptome des Tumors, Müdigkeit und Krankheitsgefühl, Schlafstörungen, psychologischer Streß und Sexualstörungen. K. H. Kurth et al. (Amsterdam) verwendeten diesen

Fragebogen, um bei Patienten mit Prostatakarzinom (T1–3, N1–3, M0) den Effekt einer hormonellen Behandlung auf die Lebensqualität zu beurteilen. Der Zweck des Fragebogens und die Bedeutung der Fragen wurden 49 Patienten (mittleres Lebensalter 65,5 Jahre) mit lymphogen metastasiertem Prostatakarzinom erklärt. Diese Patienten nahmen an der EORTC-Studie #30846 teil und wurden entweder für eine sofortige oder verzögerte hormonelle Behandlung bei Progreß der Erkrankung randomisiert. Alle 49 Patienten beantworteten die an sie gestellten Fragen zu Hause, wobei zusätzlich zu den 30 Fragen des EORTC-Fragebogens IPSS- und ausführliche Fragen zum Sexualleben gestellt wurden. Ein Vergleich der Ausgangssituation mit den Ergebnissen des Follow-up (3–72 Monate) war bei den meisten Patienten nicht möglich, da sie in den Jahren zwischen 1987 und 1993 rekrutiert wurden. Der Vergleich der affektiven und kognitiven Komponente der Lebensqualität zeigte zwischen den beiden Gruppen nur signifikante Unterschiede für die Inzidenz von psychologischem Streß, Hitzewallungen, erektiler Dysfunktion und Verminderung der Freude am Sexualleben. Alle diese Komplikationen traten häufiger in der Gruppe der behandelten Patienten auf. Die Vorstellung, daß eine aktive Behandlung die psychologische Lebensqualität beeinflussen könnte, wurde durch diese Untersuchung nicht belegt. Im Gegenteil, die Patienten ohne Behandlung waren in einem besseren Zustand in bezug auf ihre psychische und sexuelle Situation.

Patientenseitig stehen vor einer radikalen Prostatektomie häufig die Fragen nach einer Restitutio ad integrum und nach der Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Inkontinenz im Vordergrund. H. Huland (Hamburg) evaluierte die diagnostischen Voraussetzungen, um eine *prognostische Stellungnahme zu den Risiken einer Kapselperforation, positiven Absetzungsrandern und/oder positiven Lymphknoten sowie zu einer postoperativen Inkontinenz* abgeben zu können. 214 Patienten wurden untersucht (digitale rektale Untersuchungen, ultrasensitives PSA Assay, transrektaler Ultraschall, systematische Sextantenbiopsien unter sonographischer Kontrolle, Bestimmung des Gleason score, Urodynamik). In bezug auf die erzielbare operative Radikalität zeigte sich, daß mit einem präoperativen PSA ≥ 20 ng/ml, ≥ 5 positiven Biopsien und einem Gleason score ≥ 8 Grenzwerte für eine Hochrisikogruppe (0 % pT2, 0 % postoperatives PSA $\leq 0,1$ ng/ml) und einem präoperativen PSA < 10 ng/ml, < 4 positiven Biopsien und einem Gleason score < 7 Grenzwerte für eine Gruppe mit niedrigem Risiko (54 % pT2, 86 % postoperatives PSA $\leq 0,1$ ng/ml) definiert werden können. Allerdings können insgesamt nur etwa 35 % aller Patienten einer dieser beiden Gruppen zugeordnet werden, so daß in Zukunft zusätzliche Marker für eine bessere prognostische Evaluierung der restlichen 65 % der Patienten entwickelt werden müssen. Wichtige prognostische Faktoren für die Einschätzung der postoperativen Kompetenz des Kontinenzapparates waren die Ergebnisse der präoperativen urodynamischen Untersuchung und das Alter. Männer unter 60 Jahren, mit einem maximalen Urethraerschlußdruck > 110 cm H₂O unter Ruhebedingungen und > 150 cm H₂O bei willkürlicher Kontraktion, zeigten praktisch kein Risiko einer postoperativen Inkontinenz, während Männer über 70 Jahre mit einem erniedrigten präoperativen Urethraerschluß bis zu 24 % Risiko einer postoperativen Inkontinenz zeigten.

Zur Frage, ob neben etablierten klinischen Parametern, die zur Prognosestellung beim Prostatakarzinom dienen, auch die Untersuchung von molekularbiologischen Markern zusätzliche Informationen liefern könnte, verglichen P. J. van den Broeke et al. (Amsterdam) bei Patienten mit Prostatakarzinom die *PCNA und KI67-Expression in Gewebeproben von Prostata und metastatischen Lymphknoten*. Die Bestimmung der Expression von PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen) und KI67-Antigenen sind anerkannte Methoden, um die Proliferationsaktivität des Prostatagewebes zu bestimmen. Hier wurde untersucht, ob die Expression dieser Marker im Primärtumor und in metastatisch befallenen Lymphknoten unterschiedlich ist. Von 55 Patienten (die meisten von ihnen nahmen auch an der EORTC-Studie #30846 teil, die die verzögerte hormonelle Therapie bei Patienten mit N-positivem M0-Prostatakarzinom untersucht) wurden Gewebeproben aus der Prostata und aus den Lymphknoten-Metastasen biopsisch gewonnen und unter Verwendung von monoklonalen Antikörpern gegen die PCNA und KI67-Antigene immunhistochemisch gefärbt. Bei 31 von 55 Patienten wurde kein Tumor mehr in den Gewebeproben aus dem Primärtumor und/oder den Lymphknoten gefunden. In den Gewebeproben der verbleibenden 24 Patienten konnte der Färbungsindex bestimmt werden. Der mittlere und maximale Färbungsindex von PCNA- und KI67-Antigen zeigte keine signifikante Differenzen ($p > 0,05$) zwischen dem Primärtumor und metastatischen Lymphknoten. Ein signifikanter Unterschied in bezug auf die Zeit bis zur Progression wurde zwischen Patienten mit Grad 1- oder Grad 2-Tumor und Patienten mit Grad 3-Tumoren beobachtet. Ein Unterschied in der Zeit bis zum Progreß bei den Patienten mit sofortiger oder verzögerter hormoneller Behandlung wurde nicht beobachtet. Zusammenfassend hatte die Bestimmung der Proliferationsmarker PCNA und KI67 in den Gewebeproben von Primärtumor und Lymphknoten keinen zusätzlichen Informationswert im Vergleich zu der alleinigen Bestimmung im Primärtumor oder in Lymphknotenmetastasen.

Bei der Diagnostik von Urotheltumoren kann die Einführung der DNA-Durchflußzytometrie (FCM) als erster Schritt zur künftigen Verwendung biologischer Parameter als Unterstützung der konventionellen Morphologie betrachtet werden. Erst kürzlich wurden monoklonale Antikörper gegen urotheliale Antigene zu diagnostischen Zwecken eingesetzt, wobei eine Korrelation zwischen antigenen Veränderungen und Transformationen von Urothelzellen beschrieben wurde. Ziel der Arbeitsgruppe von B. J. Schmitz-Dräger et al. war die *kombinierte Anwendung von Immunzytologie und voll automatisierter Durchflußzytometrie zur Diagnose des Blasenkarzinoms (Dual Parameter Immuno Flow Cytometry)*. Da alle bislang in der Immunzytologie verwendeten monoklonalen Antikörper mit Granulozyten kreuzreagieren, wird bei einer automatisierten Auswertung eine Präselektion von Urothelzellen erforderlich. Auf der Grundlage von Voruntersuchungen wurde der Antikörper Due AUT2, der mit Urothelzellen, nicht jedoch mit Granulozyten reagiert, für die Präselektion ausgewählt. Der monoklonale Antikörper Due ABC3 wurde für die Diskriminierung zwischen normalen Urothelzellen und urothelialen Tumorzellen verwendet. Mehr als 35 % ABC3-positive Urothelzellen (= AUT2-positive Zellen) wurden als pathologisch eingestuft. Erste klinische Untersuchungen

umfassen 10 spülzytologische Präparate von Patienten mit histologisch bestätigtem Harnblasenkarzinom, teilweise mit begleitenden Harnwegsinfektionen. 9 dieser 10 Patienten wurden durch die Immun-FCM richtig erkannt. Bei 10 Kontrollpatienten ohne Hinweis auf ein Urothelkarzinom war die ABC3-Expression der Urothelzellen nicht erhöht. Die durchflußzytometrische Untersuchung der Präparate von 10 Patienten mit einem Urothelkarzinom in der Anamnese, jedoch ohne zytoskopischen und zytologischen Nachweis eines Tumorrezidivs, zeigte pathologische Ergebnisse bei 6 dieser Patienten. Durch Nachresektion oder Zystektomie konnte ein Tumorrezidiv bei 5 der 6 Patienten bestätigt werden. Von 4 Patienten mit einem unauffälligen Ergebnis in der Immun-FCM wurde histologisch in nur einem Fall ein Tumorrezidiv diagnostiziert. In den derzeit laufenden prospektiven Untersuchungen soll der klinische Wert dieser neuen Methodik für Diagnostik und Nachsorge von Patienten mit Urotheltumoren weiter definiert werden.

Die intravesikale Immunotherapie mit BCG (Bazillus Calmette-Guérin) zur Rezidivprophylaxe von oberflächlichen Blasenkarzinomen setzt die Adhäsion von BCG an das Urothel für die anschließende Immunreaktion der Blasenwand voraus. Um diesen Adhäsionsmechanismus als ersten Schritt der konsekutiven immuntherapeutischen Kaskade näher zu untersuchen, wurde von Boehle et al. (Lübeck) ein quantitatives In-vitro-Assay entwickelt, um die *Modulation der Adhäsion und Phagozytose von BCG durch Blasenkarzinomzellen* zu untersuchen. Mit diesem Essay konnte gezeigt werden, daß BCG spezifisch und dosisabhängig an Blasentumorzelllinien von verschiedenen Tumoren bindet, wobei diese Bindung mit dem Grading korreliert. Kontrollexperimente zeigten eine niedrige Affinität von BCG für Fibroblasten, glatte Muskelzellen und Endothel. Dosisabhängig bindet BCG auch an fibronectinbedeckte Oberflächen, ohne daß jedoch bei kompetitiven Bindungsversuchen eine Inhibition durch Antifibronectin-Antikörper oder lösliches Fibronectin erfolgte. Als nächster Schritt wurde die Modulation der Bindungsfähigkeit von BCG durch die Präinkubation der Targetzellen mit verschiedenen Zytokinen versucht. Es konnte jedoch keine Erhöhung der Bindungsfähigkeit durch die Inkubation der Targetzellen mit Interferon-alpha, Interferon-beta oder Tumornekrosefaktor alpha erzielt werden. Diese Ergebnisse wurden durch die Transmissions-Elektronenmikroskopie bestätigt, die zeigte, daß BCG an Blasentumorzellen bindet, aber 24 Stunden nach der Inkubation eine Phagozytose und ein Abbau der Mykobakterien durch die urothelialen Zellen – unabhängig von ihrem Grading – stattfindet. Von einer Verbesserung der Bindungsfähigkeit und einer Beschleunigung der durch BCG ausgelösten lokalen Immunreaktion wäre daher in der Zukunft eine verbesserte Wirksamkeit der intravesikalen BCG-Therapie zu erwarten.

Experimentelle und klinische Daten weisen darauf hin, daß die Tumorgenese in intestinalen Harnableitungen, insbesondere bei Kindern, ein kritischer Faktor bei der Indikationsstellung sein könnte. Tierexperimentell konnten Crissey u. Gittes zeigen, daß eine 80%ige Inzidenz von Adenokarzinomen nach Vesikosigmoidostomie durch eine proximal davon angebrachte Kolostomie vollständig verhindert werden kann. Klinisch wurden einerseits 201 Tumoren an urointestinalen Anastomosen nach

Uretero-Sigmoidostomie beschrieben, andererseits sind auch Daten über 34 Tumoren nach Harnableitungen über isolierte intestinale Segmente verfügbar, 19 davon in Blasenaugmentationen (10 in ileum- und 9 in kolonaugmentierten Blasen). Vor diesem Hintergrund wurden von T. Kaelble (Heidelberg) Experimente zur Tumorentstehung nach intestinalen Harnableitungen durchgeführt. 80 weibliche Wistar-Ratten mit einer Vesikosigmoidostomie wurden in 2 Gruppen randomisiert. In Gruppe I wurde eine proximale Kolostomie angelegt, um eine Rektumblase zu simulieren, in Gruppe II dagegen nicht. Nach einem Jahr war die totale Tumorzinzidenz an der Vesikosigmoidostomie in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (Gruppe I: 10/40; Gruppe II: 13/40). Dagegen war das Tumorspektrum in beiden Gruppen signifikant unterschiedlich. In Gruppe I wurden 4 Adeno- und 5 urotheliale Karzinome beobachtet, während in Gruppe II 11 Adenokarzinome und kein Urothelkarzinom auftraten ($p < 0,05$). Bei allen Tieren wurde im Grenzbereich der urointestinalen Anastomose eine deutliche Zellproliferation mit Zellatypien und epithelialem Shift gesehen. Ein weiteres Tiermodell wurde entwickelt, um die Tumorzinzidenz an Vesikoileostomien und Vesikosigmoidostomien miteinander zu vergleichen. Hierzu wurden wieder 80 Wistarratten verwendet, wobei in der Gruppe A eine Vesiko-Ileo-Sigmoidostomie und in der Gruppe C eine Vesikosigmoidostomie durchgeführt wurde. In der Gruppe B wurde eine Vesikosigmoidostomie mit Verschluss des Blasendoms durch Matratzennahte durchgeführt unter gleichzeitiger Belassung der Urethra, so daß der potentiell kanzerogene Urin von der Anastomose zwischen Blase und Sigma separiert wurde. Nach 12 Wochen (dieses Intervall wurde unter der Vorstellung gewählt, daß danach eine Normalisierung der Proliferationsraten eingetreten sei) wurde die Matratzennaht entfernt und die Urethra ligiert, so daß es sich bei diesem Verfahren im Prinzip um eine zweizeitige Vesikosigmoidostomie handelte. In der vergleichenden Betrachtung dieser Gruppen zeigte sich, daß in der Gruppe A signifikant weniger Adenokarzinome, nämlich 2/40 vorkamen als in der Gruppe B mit 16/40 ($p < 0,002$) und als in Gruppe C mit 9/30 ($p < 0,007$). Diese Ergebnisse zeigen ein ähnliches Karzinomrisiko in allen Formen der kontinenten Harnableitung unter Verwendung von Kolon. Die Interposition von Ileum scheint einen prophylaktischen Effekt auf die Karzinogenese nach Uretero-Sigmoidostomie zu haben. Die Zellproliferation im Bereich der Verbindung von Urothel und Kolonepithel scheint wichtiger für die Ätiologie dieser Tumoren zu sein, als der Urin, da die zwei Operationen im Bereich dieser Anastomose das Tumorrisiko sogar vergrößern, obwohl initial keine Benetzung mit Urin stattgefunden hat.

Tab. 1 Intraoperatives Monitoring bei nerve-sparing RLA.

Nerv	Stimulation	Endoskopie		Ultraschall	
		Ejakulation	Blasenhalskontraktion	Ejakulation	Blasenhalskontraktion
L1	15	4(+)	7(+)	5(+)	7(+)
L2	10	8(++)	8(+)	8(+)	8(+)
L2/3	6	6(+++)	6(+++)	6(+++)	6(+++)
L3	11	11(+++)	11(+++)	11(+++)	11(+++)

Unter Berücksichtigung der Beobachtung, daß die sympathischen Nervenfasern der Segmente von L1–L3 eine große anatomische Variabilität und unterschiedliche physiologische Bedeutung für die orthograde Ejakulation haben können, verwendeten F. Recker et al. (Essen/Aarau) die *Ejakulation als intraoperative Kontrolle bei der nerve-sparing RLA*. 21 Männer (18 bis 37 Jahre alt) mit einem nicht-seminomatösen Hodentumor wurden retroperitoneal lymphadenektomiert. Intraoperativ wurden die postganglionischen Nerven identifiziert und mit 30 Hz bei einer Spannung von maximal 20 Volt über 3–10 s elektrostimuliert. Simultan wurden durch die mit 200 ml gefüllte Blase die Samenblasen und der Blasenhalssonographiert. Bei 9 Patienten wurde zusätzlich eine Urethroskopie durchgeführt, um die Ejakulation in die hintere Harnröhre zu beurteilen. Bei 15 Patienten, die auch intraoperativ keine Zeichen einer Metastasierung zeigten, wurde bilateral eine nerve-sparing RLA durchgeführt, während bei den restlichen 6 Patienten, in denen intraoperativ ein Stadium IIa diagnostiziert wurde, eine ipsilaterale radikale RLA und eine kontralaterale nerve-sparing RLA durchgeführt. Mit abnehmender Segmenthöhe wurde die Bedeutung der getesteten Nerven für die Ejakulation normalerweise größer (Tab. 1). Der Ultraschall war suffizient, um die Ejakulation intraoperativ zu bewerten. Alle Patienten, sowohl die 15 Patienten mit Stadium I und die 6 Patienten mit Stadium IIa, berichteten postoperativ über eine vollständige präservierte antegrade Ejakulation. Es kam zu zwei Schwangerschaften, beide 6 Monate postoperativ. Bei 6 Patienten konnte ein postoperatives Spermogramm beurteilt werden, wobei das Ejakulat-Volumen zwischen 1 und 4 ml und die Spermienzahl zwischen 0 und 78 Mio./ml schwankte. Nach einem mittleren Follow-up von 30 Monaten wurde ein pulmonales und kein retroperitoneales Rezidiv beobachtet. Zusammenfassend ist dieser intraoperative Test geeignet, um die relevanten postganglionischen Nerven für die Ejakulation zu identifizieren, wobei für das intraoperative Monitoring die Sonographie ausreichend ist und nur 5–10 Minuten zusätzlichen Zeitaufwandes bedeutet.

Blasenfunktionsstörungen

T. C. Theoharidis (Boston) faßte die Ergebnisse aus seiner langjährigen Forschung zur Ätiologie und Pathophysiologie der interstitiellen Zystitis unter dem Titel *Interstitielle Zystitis: eine neuroimmuno-endokrinologische Erkrankung* zusammen. Bei der interstitiellen Zystitis handelt es sich um eine sterile, neuroinflammatorische Erkrankung der Blase, die hauptsächlich bei Frauen vorkommt. Unter interstitieller Zystitis kann man ein Syndrom verstehen, das durch viele verschiedene Faktoren ausgelöst werden kann, von denen einer wahrscheinlich die Mstozytose und Mastzellaktivierung im Bereich der Blasenwand darstellt. Diese Mastzellen sezernieren vasoaktive, nozizeptive und entzündungsfördernde Moleküle, wobei dieser Sekretionsprozeß als Reaktion auf Pharmaka, Neuropeptide, Streß, Trauma und verschiedene Toxine ausgelöst werden kann und möglicherweise durch Östrogene verstärkt wird (Abb. 2). Die von den Mastzellen freigesetzten Moleküle wiederum können sensorische Neurone sensibilisieren, die dann quasi in Art eines Circulus vitiosus durch die Freisetzung von Neurotransmittern und Neuropeptiden Mastzellen aktivieren können. Zusätzlich

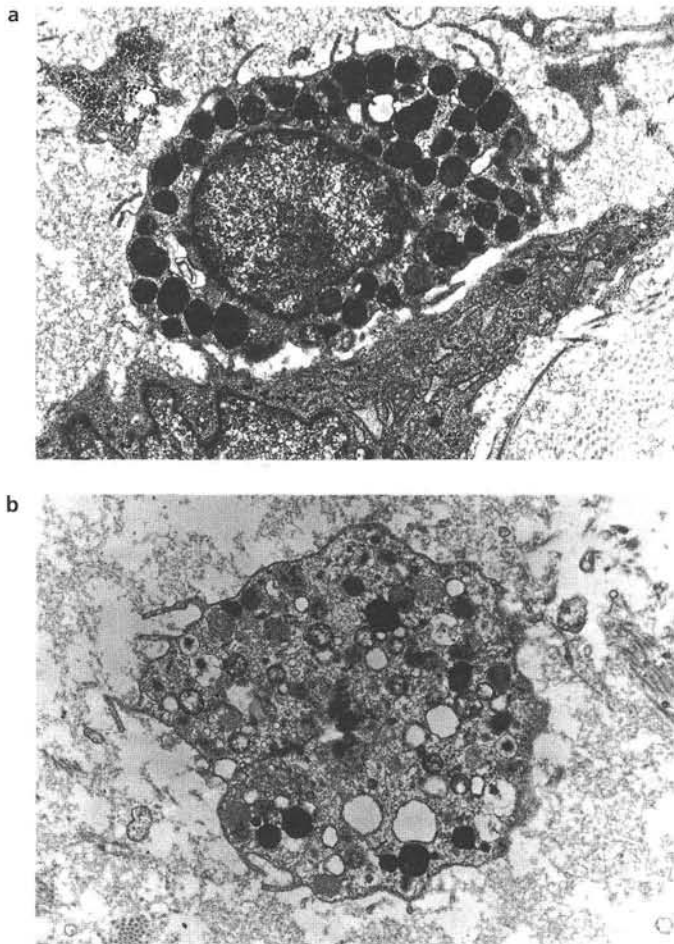


Abb. 2 Ultrastrukturelles Erscheinungsbild von Mastzellen der menschlichen Harnblase. (a) 7500fache Vergrößerung einer Mastzelle von einer Kontroll-Patientin mit zahlreichen runden intakten elektronendichten Granula (b) 10000fache Vergrößerung einer Mastzelle von einer Patientin mit interstitieller Zystitis; auffallend im Vergleich zu den Kontrollen ist, daß hier die Mastzellen entweder geschwollen mit einem klaren Ring in der Peripherie erscheinen, oder Granula enthalten oder komplett leer sind, was Hinweis auf eine sekretorische Tätigkeit sein könnte.

können Mastzellen einen direkten Gewebeschaden verursachen und die Migration von Entzündungszellen begünstigen und so eine Rolle in der Pathophysiologie der neurogenen Entzündung spielen. Die Hypothese, daß ein defekter Glykosaminoglykanüberzug des Urothels eine pathophysiologisch relevante Rolle bei der interstitiellen Zystitis spielt, könnte auch insofern von Bedeutung sein, als ein solcher Defekt potentiellen Aktivatoren von Mastzellen die Penetration von der Lumenseite in die Blasenwand erlauben würde. Trotz der bestätigten oder hypothetischen Aufklärung dieser Einzelkomponenten der Pathophysiologie der interstitiellen Zystitis bleibt ein klinisches Dilemma, da eine Vielzahl von solchen potentiellen Mastzellaktivatoren und Mastzellmediatoren sezerniert werden. Die Bestimmung von Methylhistamin und Tryptase im Urin können als eines der möglichen diagnostischen Mittel betrachtet werden, während potentielle Mastzellinhibitoren möglicherweise eine therapeutische Bedeutung erlangen können.

A. Elbadawi (Syracus, USA) sprach über die *diagnostische Wertigkeit von mikrostrukturellen Veränderungen des Detrusors bei der Behandlung von Miktionsstörungen im Alter*. Grundlage dieses Vortrags war eine über 7 Jahre durchgeführte Studie an 44 Patienten (30 Frauen, 14 Männer) im Alter von 66–96 Jahren, von denen 23 Patienten über 1–5 Jahre nachverfolgt wurden. Die Funktion des unteren Harntrakts wurde nach symptomatischen und urodynamischen Kriterien qualifiziert, bevor endoskopisch kalte Detrusor-Biopsien gewonnen wurden. Die folgende Elektronenmikroskopie beurteilte das Erscheinungsbild von glatter Muskulatur, Interstitium und intramuralen Neuronen, wobei das kombinierte Erscheinungsbild dieser drei Elemente in ultrastrukturelle Muster eingeteilt wurde. Mit dieser Vorgehensweise konnten den einzelnen funktionell diagnostizierten Pathologien entsprechende elektronenmikroskopische Befunde zugeordnet werden. Bei der *infravesikalen Obstruktion* zeigt der Detrusor eine Hypertrophie von glatten Muskelzellen, die in ihrem Erscheinungsbild vergrößert, bizarr, verzweigt und miteinander verzahnt sind, wobei die Faszikel als lose imponieren und durch ein Interstitium, das durch einen Überschuß von Collagen expandiert ist, voneinander getrennt sind. Die abnormale Konfiguration der hypertrophierten Muskelzellen vermindert ihre Fähigkeit, sich zu verkürzen und zu kontrahieren. Außerdem vermindert das expandierte Interstitium die mechanische Zell-zu-Zell-Koppelung der Muskelzellen und beeinträchtigt damit eine koordinierte Detrusorkontraktion. Dies erklärt das Phänomen, daß bei einer solchen Muskelhypertrophie die Zellen zwar vergrößert sind, aber die Kontraktilität des Detrusors trotzdem vermindert ist. Bei der *infravesikalen Obstruktion mit überdehntem Detrusor* (Abb. 3) sieht man eine völlige Trennung und Isolierung einzelner fokal hypertrophierter Zellen, die ebenso, wie die in der Nähe liegenden Axone die Zeichen der Degeneration zeigen und von einem Interstitium voneinander getrennt sind, daß exzessive Mengen von Collagen und Elastin enthält. Der *hypokontraktile Detrusor* (Abb. 4) zeigt eine weit verbreitete Degeneration von Muskelzellen und Axonen, wobei die Muskelzell-Degeneration durch die Zerreißung von Myofilamenten, Zellorganellen, Zellmembran und Zell-zu-Zell-Verbindungen imponiert, während die degenerierten Axone leer, mit depletierten, synaptischen Vesikeln erscheinen. Beim *hyperaktiven Detrusor* (Abb. 5) kommt es zu einer Verminderung oder einem Verlust von intermediären Zellverbindungen, die im normalen Detrusor für die koordinierte Kontraktion durch mechanische Zell-zu-Zell-Koppelung verantwortlich sind. Bei diesem Typ der Funktionsstörung des unteren Harntraktes werden hauptsächlich sogenannte "protrusion junctions" gefunden, die Gruppen von Muskelzellen in Form von geschlossenen oder offenen Ketten miteinander verbinden und Kontraktionen durch elektrische statt durch mechanische Koppelung fortleiten können. Eine solche elektrische Koppelung erlaubt die sehr schnelle Fortleitung von einzelnen Zellkontraktionen, womit pathologische Trigger-Punkte in der Blase entstehen können, deren Aktivität schließlich unfreiwilligen Detrusorkontraktionen kulminiert. Im Gegensatz zu all diesen pathologischen Erscheinungsbildern erscheint der *normale, nicht-obstruierte Detrusor* im Alter ultrastrukturell normal, außer, daß man ein Erscheinungsbild in Form eines sogenannten "dense-band-pattern" findet. Zusammenfassend können ultrastrukturell der normale Detrusor und

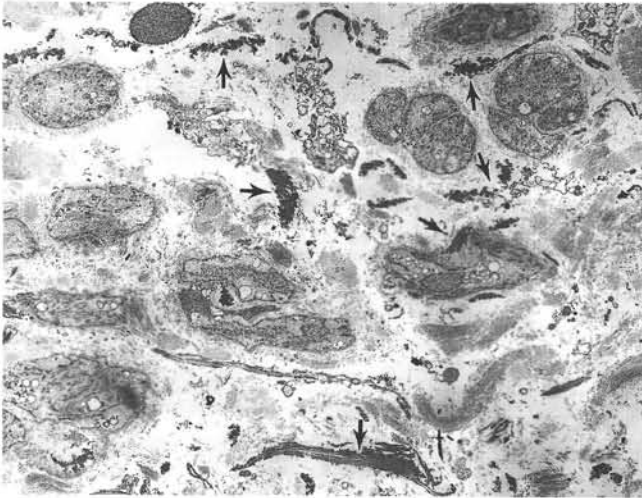


Abb. 3 Chronisch überdehnter Detrusor. Die degenerierten Muskelzellen mit desorganisierten Myofilamenten und pathologisch verändertem Sarkoplasma liegen weit auseinander, wobei sie durch exzessive Mengen von Kollagen und elastischen Fasern (Pfeile) im Interstitium voneinander getrennt sind ($\times 3830$).

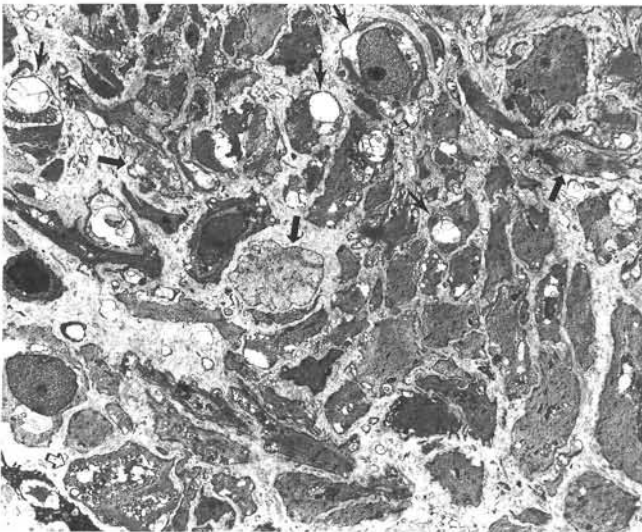


Abb. 4 Hypokontraktiler Detrusor. Das Sarkoplasma der degenerierten Muskelzellen ist durch desorganisierte Myofilamente (dicke Pfeile), Vakuolen (Pfeile) und aufgebrochene Zellorganellen (offener Pfeil) charakterisiert ($\times 3830$).

unterschiedliche Formen von Detrusorpathologien voneinander unterschieden und mit entsprechenden urodynamischen Befunden korreliert werden. Insbesondere bei fraglichen oder unklaren subjektiven und/oder objektiven klinischen Befunden könnte die ultrastrukturelle Untersuchung des Detrusor, unter Verwendung einer Klassifikation des Erscheinungsbildes von glatter Muskulatur, Interstitium und intramuralen Nerven wie hier angeführt, eine wertvolle Bereicherung in der Diagnostik von Funktionsstörungen des unteren Harntraktes im Alter darstellen.

Die Möglichkeit, die Detrusorareflexie mittels *funktioneller Detrusorsubstitution durch quergestreiften Muskel* zu behandeln, prüfte die Arbeitsgruppe von B. v. Heyden et al. (Münster/San Francisco). Hierzu wurde ein chronisches Hundemodell entwickelt, das aus zwei auf-

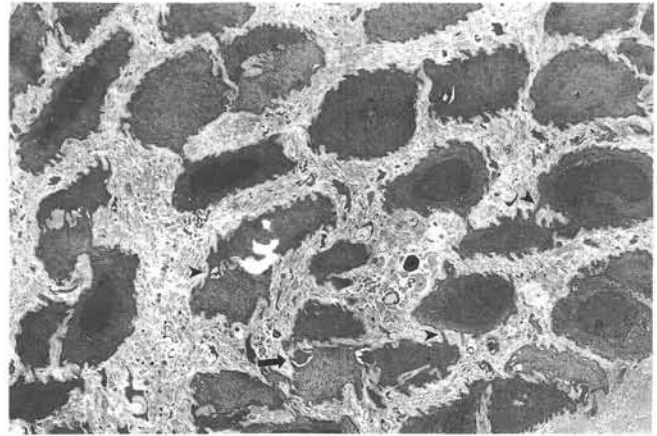


Abb. 5 Hyperaktiver obstruierter Detrusor. Im Überschuß vorhandenes Kollagen umgibt weit voneinander getrennte Muskelzellen innerhalb eines muskulären Faszikels. Viele Zellen sind durch Protrusion-junctions (Pfeilspitzen) verbunden. Sequestriertes Sarkoplasma einer degenerierten Muskelzelle (dicker Pfeil) mit elektronendichten Zelldebris im angrenzenden Interzellulärraum ($\times 3830$).

einander folgenden Studien bestand. In der ersten Studie wurde der linke M. latissimus dorsi mobilisiert und um ein 100 ml fassendes Silikonreservoir geschlungen. Eine Stimulation des N. thoracodorsalis führte zu einem maximalen Druckanstieg von $109,5 \pm 18,6$ cm H₂O und einer Entleerung von $63,8 \pm 6,2$ % des Reservoir-Volumens. 4 Monate nach der ersten Operation wurde der N. thoracodorsalis durchtrennt, mikrochirurgisch reanastomosiert und für weitere 8 Monate transkutan stimuliert. Am Ende dieser Versuchsperiode, also 12 Monate nach dem initialen chirurgischen Eingriff, betrug der maximale Druckanstieg $79,3 \pm 12,1$ cm H₂O (72,4 % des Ausgangswertes), wobei $48,3 \pm 6,7$ % des Reservoir-Volumens entleert wurden. In dieser ersten Studie wurde gezeigt, daß es prinzipiell möglich ist, den verlagerten M. latissimus dorsi zur Entleerung eines kugelförmigen Reservoir zu verwenden und daß sowohl Muskel als auch innervierender Nerv ein ausreichend regeneratives Potential besitzen, um unter Einsatz mikrochirurgischer Methoden anatomisch verlagert zu werden. Hierauf wurde in weiteren 4 Hunden der M. latissimus dorsi als innervierter, freier Lappen um die Blase geschlungen. Initial wurde durch eine Muskelstimulation ein durchschnittlicher intravesikaler Druck von $45,8 \pm 8,41$ cm H₂O erreicht, der für eine unvollständige Blasenentleerung ausreichend war. 4 Monate nach der Operation wurde durch Stimulation ein maximaler Druckanstieg von 82 cm H₂O erreicht, der in einer Entleerung von 27,7 % des Blasenfüllungsvolumen resultierte. Eine weitere Verbesserung der Blasenentleerung könnte vermutlich durch einen relaxierten Kontinenzmechanismus und eine progressive Muskel- und Nervregeneration erwartet werden, so daß in Zukunft die Latissimus-dorsi-Blasenmyoplastik für eine selektionierte Gruppe von Patienten möglicherweise eine Alternative zum sauberen, intermittierenden Katheterismus bietet.

Die temporäre Neuromodulation wie die clitorale/penile, vaginale und rektale Elektrostimulation haben sich zur Behandlung von nicht-neurogenen und neurogenen Blasenfunktionsstörungen bewährt. Vorteile

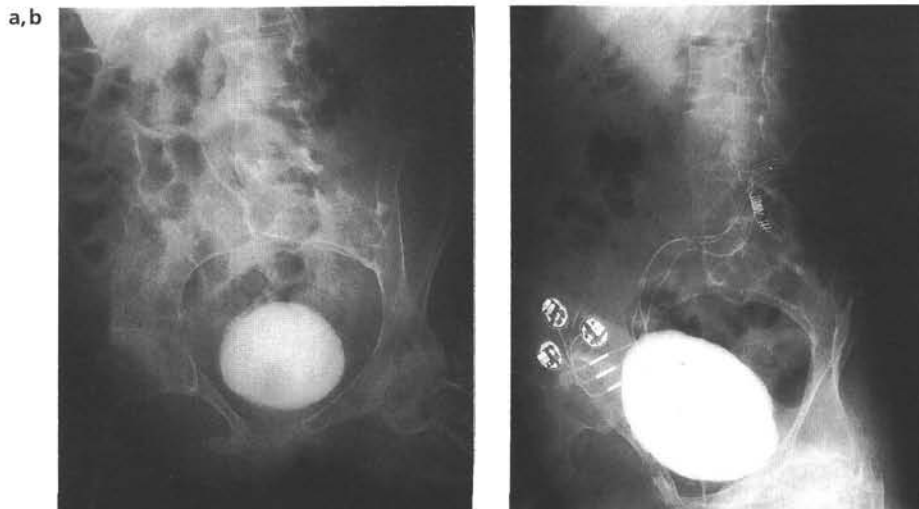


Abb. 6 Zystogramm vor (a) und 6 Wochen nach (b) sakraler Deafferentation und Implantation eines Brindley-Vorderwurzelstimulators.

sind der nicht-invasive Charakter und niedrige Kosten, nachteilig ist die zeitlich limitierte Effektivität. M. Hohenfellner et al. (Wuppertal) analysierten daher den möglichen Stellenwert der *chronischen sakralen Neuromodulation (SNM) zur Therapie von neurogenen Blasenfunktionsstörungen*. Untersucht wurden 18 Frauen und 7 Männer (18–63 Jahre, Ø 45,5) mit einer konservativ nicht-behandelbaren neurogenen Blasenfunktionsstörung, davon 14 mit einer Harnspeicherstörung bei Detrusorhyperreflexie und/oder Blasenhypersensitivität und 11 mit einer Harnblasenentleerungsstörung bei Detrusorareflexie. Neurologische Ursachen waren Schädigungen des Rückenmarks, des Plexus pelvici oder des Zerebrums sowie entzündliche Erkrankungen des ZNS. Zuerst wurde für 4 Tage eine akute und subchronische SNM als bilaterale Teststimulation der Spinalnerven des S3-Segmentes durchgeführt, deren Wirkung durch Miktionstagebuch und Zystometrie dokumentiert wurde. Nach Auswertung der Teststimulation wurde bei 11 Frauen und 1 Mann (22–63 Jahre, Ø 44,6) unilateral eine Sakralforamen-Elektrode und ein Neurostimulator zur kontinuierlichen Elektrostimulation des S3-Segmentes implantiert. Die Funktion der Implantate wurde durch Miktionstagebuch und Zystometrie über 17 Monate (4–35 Monate) nachverfolgt. Schwere Nebenwirkungen führten bei 2 Patienten zur Entfernung des Implantats (1 Implantatinfekt, 1 × abnorme Sensationen im inneren Genitale). Tolerable Nebenwirkungen traten bei 2 weiteren Patienten auf. Bei 8 Patienten wurden die Symptome der neurogenen Blasenfunktionsstörung durch die chronische SNM um $\geq 50\%$ verbessert, bei 5 Patienten war die chronische SNM genau so effektiv wie die präoperative Teststimulation. Diese Ergebnisse zeigen, daß die chronische SNM prinzipiell zur Behandlung von neurogenen Blasenfunktionsstörungen geeignet ist, wobei Nebenwirkungen nicht in das Verhältnis zu konservativen, sondern zu anderen invasiven Therapieansätzen, insbesondere der intestinalen Blasenaugmentation oder Harnableitung, zu setzen sind. Es ist jedoch notwendig, die Implantate und die Operationstechnik so zu modifizieren, daß mit der chronischen SNM Langzeitergebnisse erzielt werden, die den Ergebnissen der präoperativen Teststimulation mindestens ebenbürtig sind.

Im Gegensatz zu der sakralen Neuromodulation, die primär bei inkompletten neuronalen Läsionen angewendet wurde, stellt die *Behandlung von neurogenen Blasenfunktionsstörungen bei Rückenmarksverletzungen durch Deafferentation und Elektrostimulation der sakralen Vorderwurzeln* eine Behandlungsform für Patienten mit kompletten oder nahezu kompletten Läsionen dar, deren Technik und Ergebnisse von Ph. van Kerrebroeck et al. (Nijmegen) vorgestellt wurden. Zwischen Januar 1989 und Januar 1995 wurden 50 Patienten mit zervikalen oder thorakalen Rückenmarksverletzungen und konsekutiver urologischer Problematik als Folge der Detrusor-Hyperreflexie operiert. Bei allen Patienten wurde eine komplette sakrale Deafferentation und Implantation eines Brindley-Vorderwurzelstimulators (Finetech) durchgeführt. Bei 46 Patienten ist ein minimales Follow-up von 6 Monaten gewährleistet. In diesem Patientenkollektiv wurden folgende Komplikation beobachtet. Bei 3 Patienten war aufgrund der intraoperativen Situation nur eine unvollständige Deafferentation möglich, so daß es postoperativ zu einer Persistenz der Detrusorhyperreflexie kam. Bei einem dieser Patienten wurde eine sekundäre Deafferentation in der Höhe des Conus medullaris durchgeführt, wodurch die Detrusorhyperreflexie korrigiert wurde. Bei 2 Patienten sistierte die motorische Reaktion auf die Elektrostimulation 7 Tage nach Implantation, wahrscheinlich als Folge eines Nervenschadens, wobei nach 6 bzw. 16 Monaten eine spontane Restitutio beobachtet wurde. 2 weitere Patienten entwickelten in der frühen postoperativen Phase eine Liquorfülle, die konservativ behandelt werden konnte. Bei einem Patienten kam es postoperativ zu einer Implantatinfektion, die schließlich die Entfernung des Stimulationssystems notwendig machte. 6 Monate später konnte erfolgreich ein extradurales Stimulationssystem implantiert werden. 43 Patienten sind kontinent, bei 6 männlichen Patienten wird eine Streßinkontinenz Grad I beobachtet, wobei bei 2 dieser Patienten in der Vergangenheit eine Sphinkterotomie durchgeführt worden war. Ein Patient hat eine Streßinkontinenz Grad III, nachdem die Deafferentation auf dem Niveau des Conus medullaris durchgeführt worden war. Die minimale postoperative Blasenkapazität beträgt 400 ml, wobei 47 Patienten ein größeres Blasenfüllungsvolumen besitzen, 16 Patienten haben ein Volumen

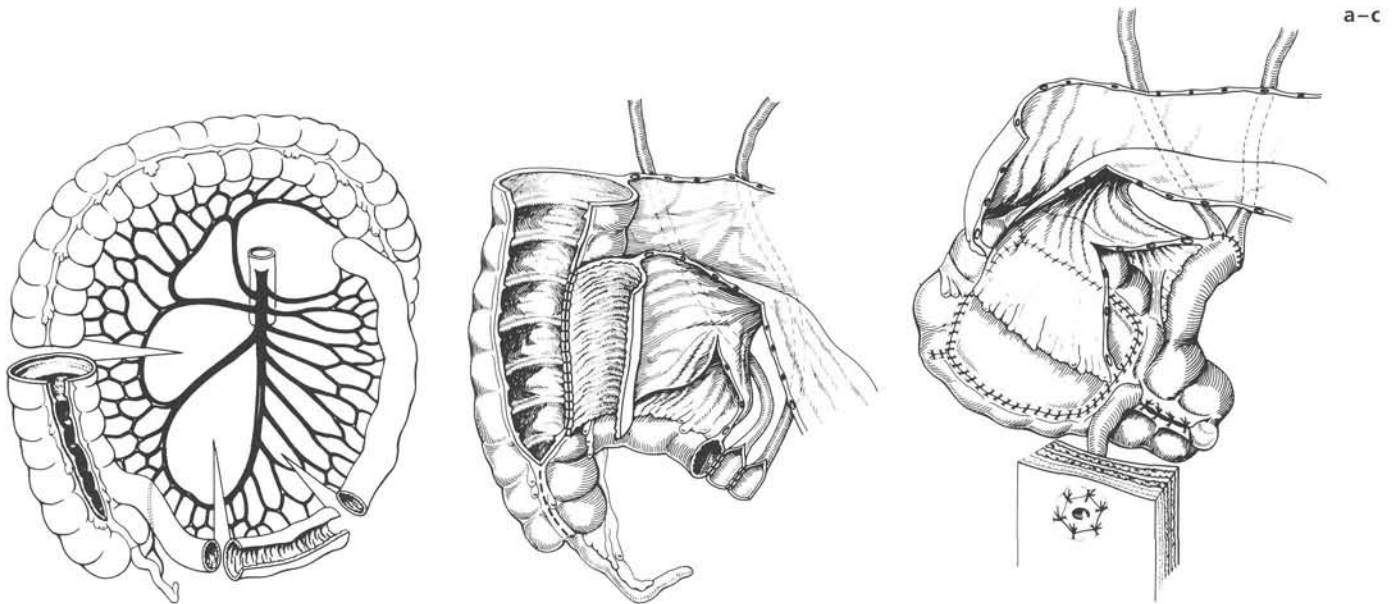


Abb. 7 (a/b) Bildung eines ileozökalen Reservoirs aus Zökum und Ileum. Die tubuläre Konfiguration des prävalvulären terminalen Ileums erlaubt die Harnleiteranastomosierung wie beim Ileum-Conduit (hier dargestellt in der Wallace-Technik), während die Ileozökalklappe als natürlicher Refluxschutz funktioniert. (c) Die kontinente Verbindung des Reservoirs mit dem Nabeltrichter erfolgt entweder mittels eines in situ getunnelten Appendix oder „Neoappendix“.

von über 1000 ml (Abb. 6). 45 Patienten können mit dem Implantat die Blase mit einem Restharn von unter 50 ml entleeren, wobei sich die Inzidenz von Infektionen des Harntraktes von 4,2 auf durchschnittlich 1,4 pro Jahr verringerte. Weitere positive Effekte der sakralen Deafferentation waren bei 2/2 Patienten die Normalisierung eines präoperativ dilatierten oberen Harntraktes und das komplette Sistieren einer autonomen Dysreflexie bei 8/8 Patienten. 18 Patienten können alleine mit Hilfe des Stimulators eine ausreichende Defäkation herbeiführen und 12 der 29 männlichen Patienten benutzen den Stimulator, um eine Erektion für den Geschlechtsverkehr zu induzieren. Insgesamt bestätigen diese klinischen Daten, daß die sakrale Deafferentation und Vorderwurzelstimulation eine ausgereifte und relativ wenig invasive Möglichkeit zur Behandlung von Patienten mit suprasakralen Rückenmarkverletzungen darstellt. Es ist jedoch zu beachten, daß eine sorgfältige Selektion und Aufklärung der Patienten über die obligaten und möglichen Nebenwirkungen der Operation erforderlich ist.

Varia

Ein Problem der kontinentalen kutanen Harnableitung, das noch einer operativen Lösung bedarf, sind die uretero-intestinalen Anastomosenstrikturen, die mit einer Inzidenz zwischen 6,8 und 13,3% ohne Ein-schluß nicht-operationspflichtiger Dilatationen relativ häufig sind. S. Roth u. L. Hertle (Münster) stellten zur Verminderung dieser Problematik den kontinentalen Nabelpouch mit ileovalvulärem Refluxschutz: Münster-Variante vor. Ausgangspunkt dieses Verfahrens war die von Lampel u. Thüroff vorgestellte Technik der Appendixrekonstruktion zur Stomabildung, wodurch der ileozökale Nippel im Falle einer vorangegangenen Appendektomie ersetzt werden kann. Als Folge dieser Innovation wurde eine Technik

des kontinentalen Nabelpouches realisiert, bei der die nunmehr nicht mehr als Kontinenzmechanismus benötigte Bauhinsche Klappe als natürlicher Refluxschutz und das prävalvuläre Ileum als Conduit zum Reservoir eingesetzt wird (Abb. 7). Das Verfahren wurde zwischen Februar 94 und Februar 95 bei 14 Patienten angewandt. Bei 11 Patienten wurde das Reservoir aus ileozökalen Segmenten, bei 3 Patienten ausschließlich aus dem Kolon gebildet. Bei 5 Patienten wurde das kontinente Stoma mit dem nativen, in 9 Fällen als Neoappendix nach Lampel u. Thüroff gebildet. Alle Patienten sind kontinent und können problemlos katheterisieren. 4 der 28 renalen Einheiten waren präoperativ gestaut und 3 der 4 Nieren zeigen eine deutliche Besserung trotz effektivem Refluxschutz. Alle übrigen 24 renalen Einheiten sind postoperativ komplett ungestaut. 7 der 14 Patienten hatten 2 Wochen postoperativ bei einer Füllung von mehr als 300 ml einen renalen Reflux (initial geringe Reservoircompliance). Von den Patienten mit einem mehr als 4monatigen Follow-up haben 4 Patienten mit einem ileozökalen Reservoir bei 600 ml Füllung keinen Reflux und 2 einen asymptomatischen Reflux bei 500 bzw. 530 ml. Von den Patienten mit einem reinen Kolonreservoir haben 2/3 einen asymptomatischen Reflux bei 350 bzw. 450 ml bei noch geringer Reservoirkapazität. Folgende Schlußfolgerungen wurden gezogen. 1. Ein ileozökales Reservoir bedingt frühzeitig höhere Pouchkapazitäten. 2. Die ileale Ureterereinpflanzung scheint in hohem Maße vor Obstruktionen zu schützen, da die ureterale Mobilisation minimal ist und eine weitere Anastomose möglich ist. Der Refluxschutz der Ileozökalklappe ist bei ausreichender Reservoirkapazität effektiv. 3. Die „Neoappendix“-Technik nach Lampel u. Thüroff ist einfach und effektiv. Die Kurzzeitergebnisse der vorgestellten kontinentalen Nabelpouchvariante erscheinen vielversprechend und lösen möglicherweise das Problem der ureterointestinalen Anastomosenstriktur.

Mit der *physiologischen Bedeutung des Enzyms prostataspezifisches Antigen (PSA)*, das in hohen Konzentrationen in der Samenblasenflüssigkeit gefunden wird, beschäftigt sich die Gruppe von J. Fichtner et al. (Mainz/Stanford). Ziel der Studie war zu untersuchen, ob gereinigtes PSA kininartige Peptide aus den natürlicherweise in der menschlichen Samenblasenflüssigkeit vorkommenden Glykoproteinen freisetzen kann. Hierzu wurde ein In-vivo-Rattenmodell etabliert, um die Freisetzung von Substanzen, die eine glatte Muskelkontraktion verursachen, beurteilen zu können. Gereinigtes PSA, Samenblasenflüssigkeit von Operationspräparaten nach radikaler Prostataektomie, Bradykinin (10^{-4} , 10^{-6} , 10^{-8} M), Kochsalz und ein Bradykinin-Antagonist wurde in die Blase von mit Uretan narkotisierten Ratten injiziert, während der intravesikale Druck registriert wurde. Die Injektion der Einzelsubstanzen PSA oder Samenblasenflüssigkeit verursachten keine Blasenkontraktionen. Hingegen verursachte die Injektion einer für 15 min präinkubierten Mischung von Samenblasenflüssigkeit und PSA starke Blasenkontraktionen (23 ± 7 cm H₂O), die vergleichbar zu denen waren, die nach Injektion von Bradykinin (10^{-4} M = 39 ± 14 cm H₂O; 10^{-6} M = 27 ± 9 cm H₂O; 10^{-8} M = 7 ± 4 cm H₂O) waren. Die Zugabe eines Bradykinin-Antagonisten zu der Mischung von PSA und Samenblasenflüssigkeit vor der intravesikalen Injektion reduzierte signifikant die dadurch ausgelösten Blasenkontraktionen ($0,3 \pm 1,2$ cm H₂O vs. $23 \pm$ cm H₂O ohne Antagonist). Zusammenfassend konnte an diesem in-vivo Assay gezeigt werden, daß durch PSA eine kininartige Substanz freigesetzt wird, die Kontraktionen der glatten Muskulatur induziert. Es ist zu vermuten, daß dem PSA im Ejakulat eine ähnliche Funktion zukommt und es damit eine Bedeutung in der Physiologie der Reproduktion in dem Sinne hat, daß Kontraktionen von Vagina und Uterus induziert werden, die die Spermienaszension erleichtern.

Wirkmechanismus der sogenannten Lithotriptoren der 2. und 3. Generation ist die Applikation einer möglichst hohen Energie pro Stoßwelle, um mit einer möglichst geringen Stoßwellenanzahl eine kurze Behandlungszeit zu erreichen. Dabei wird die Energie auf einen sehr kleinen Fokus beschränkt, um das Nierengewebe zu schützen. Aufgrund dieses kleinen Fokus ist eine sehr exakte Positionierung des Fokus notwendig. Insgesamt verursachen diese Lithotriptoren damit weniger Schmerzen, sind aber auch nicht effektiver als die Lithotriptoren der ersten Generation, als deren Prototyp der HM3 gilt. Vor diesem Hintergrund definieren K. U. Köhrmann u. P. Alken (Mannheim) auf einer experimentellen Basis das von einem *Lithotripter der 2. Generation* zu fordernde Leistungsspektrum. Eine entscheidende Weiterentwicklung hinsichtlich einer neuen Lithotriptergeneration sollte folgende Verbesserungen bringen: Optimierung der Stoßwellenkonfiguration für eine effektivere und sichere Steindesintegration sowie eine Vereinfachung des aufwendigen Ortungssystems, um die Kosten des Gerätes zu reduzieren. Das Problem, einen solchen Lithotripter zu entwickeln, ist insbesondere dadurch erschwert, daß es bis heute keine standardisierten Meßverfahren gibt, um Effektivität und Nebenwirkung der Stoßwellenapplikation zu quantifizieren. Zur standardisierten Bestimmung der Desintegrationseffektivität wurde in einem In-vitro-Modell die Anzahl der Stoßwellen gemessen, die notwendig sind, um einen definierten Kunststein

zu desintegrieren. Diese Stoßwellenanzahl wurde für verschiedene Energiestufen des Lithotriptors ermittelt. Zur Quantifizierung der traumatisierenden Wirkung wurden in einem ersten Schritt Nieren von frischen Schlachtschweinen mit Tyrode-Lösung perfundiert und eine definierte Anzahl von Stoßwellen auf die Nierenrinde unter Bariumsulfatperfusion appliziert. Die Mikroangiographie zeigte Kontrastmittelparavasate im Fokusbereich, deren Durchmesser als Quantifizierung für das entstandene Trauma benutzt wurde. In einem zweiten Schritt erfolgte eine In-vivo-Exposition von Hundenieren durch Stoßwellen bis zum sonographischen Nachweis eines intrarenalen Hämatoms. Mit diesen Versuchen konnte gezeigt werden, daß bei niedriger Generatorspannung und hoher Stoßwellenanzahl ein geringeres Trauma auftritt als bei hoher Generatorspannung mit geringer Stoßwellenanzahl, aber dennoch eine effektive Behandlung zu erzielen ist. Experimentelle und klinische Daten lassen vermuten, daß die Applikation von Stoßwellen mit einem Maximaldruck von 100–200 bar zu keinem signifikanten Nierentrauma führt. Die üblichen auf dem Markt befindlichen Lithotriptoren arbeiten bei Spitzendrücken von 300–1000 bar. Wird der Stoßwellen-Spitzendruck auf Werte unter 100 bis 200 bar limitiert, so sind im In-vitro-Versuch 450–1500 Stoßwellen zur kompletten Desintegration notwendig; für die Klinik wäre entsprechend eine etwa 20fach höhere Stoßwellenanzahl notwendig. Unter diesen Voraussetzungen würde es als möglich erscheinen, die Stoßwellenfrequenz auf 5–10 Hz zu erhöhen, um eine Behandlungsdauer von 40–80 Minuten einzuhalten. Andererseits könnte der Fokusedurchmesser auf 5–6 cm erweitert werden. Das Soll-Leistungsspektrum eines 2.-Generations-Lithotriptors könnte somit folgendermaßen zusammengefaßt werden: Der Stoßwellen-Spitzendruck wird deutlich reduziert, um Trauma und Schmerzen zu vermeiden. Eine erhöhte Applikationsfrequenz kompensiert die höhere Anzahl an Stoßwellen, die zur Steindesintegration notwendig werden, um eine kurze Behandlungszeit zu gewährleisten. Aufgrund der deutlichen Vergrößerung des Stoßwellenfokus kann das Ortungssystem vereinfacht werden und damit Kosten eingespart werden.

D. Schultz-Lampel et al. (Wuppertal) präsentierte *klinische urodynamische Ergebnisse von Streßinkontinenzoperationen nach Blasenhalssuspensionsplastik (Burch) und Faszienzügelplastik*. Von 1988 bis 1993 wurde bei 82 Patientinnen im Alter von 27–79 Jahren (Ø 55,5 Jahre) eine operative Therapie einer reinen Streßinkontinenz durchgeführt. 42 Patientinnen (51 %) hatten eine Rezidiv-Streßinkontinenz. Die Differentialindikation für Suspensionsplastik nach Burch oder Faszienzügelplastik (FZP) wurde nach dem Urethradruck-Profil gestellt. Patientinnen mit normotoner, hyporeaktiver Urethra wurden einer Burch-Suspension (n = 57) zugeführt, Patientinnen mit hypotoner Urethra (maximaler Urethraverschlussdruck ≤ 25 cm H₂O), die meist auch mehrfach voroperiert waren, einer FZP (n = 25). Nach 3–63 Monaten (Ø 24 Monate) konnten 32 Patientinnen (21 nach Burch und 11 nach FZP) nachuntersucht werden. Anamnestisch waren nach Burch 15 Patientinnen komplett kontinent (76 %), 4 wesentlich gebessert (19 %), 1 unverändert (5 %). Nach FZP waren 7 Patientinnen kontinent (64 %), 2 gebessert (18 %), 1 unverändert (9 %) und 1 verschlechtert (9 %). In der postoperativen Urodynamik zeigten alle Patientinnen einen stabilen Detrusor. Im Urethradruckprofil zeigte die

Gruppe der Burch-Patientinnen (n = 20) einen konstanten maximalen Verschußdruck und eine geringe Erhöhung der funktionellen Urethralänge in Ruhe sowie einen statistisch signifikanten Anstieg der Transmissionsfaktoren im Streßprofil. In der Gruppe der FZP-Patientinnen (n = 11) kam es zu einem deutlichen Anstieg des Urethroverschußdruckes und der funktionellen Urethralänge in Ruhe sowie einem geringen Anstieg der Transmissionsfaktoren. Damit wurde eine 2-Jahres-Erfolgsrate von 64 % (FZP) bzw. 76 % (Burch) erzielt. Dabei korrelierte bei den Patientinnen mit Burch die Persistenz der Inkontinenz mit einer reduzierten Drucktransmission und bei den Patientinnen mit FZP mit einer hypotonen, funktionell verkürzten Urethra (Verschußdrücke < 25 cm H₂O, funktionelle Urethralänge ≤ 2 cm). Diese Ergebnisse scheinen die Theorie zu bestätigen, daß zur Erzielung der Kontinenz bei Patientinnen mit schlechter Drucktransmission eine Verbesserung des Transmissionsfaktors notwendig ist, während bei Patientinnen mit primär hypotoner Urethra die Drucktransmission eine untergeordnete Rolle spielt und vielmehr eine Anhebung des urethralen Verschußdruckes durch Kompression wie bei der FZP notwendig ist.

PD Dr. med. *M. Hohenfellner*

Klinik für Urologie und Kinderurologie
Universität Witten/Herdecke
Klinikum Wuppertal
Heusnerstraße 40
42283 Wuppertal