

Urogynäkologie

Bladder Pain Syndrome – Was gibt es Neues?

Marianne Gamper, Sigrid Regauer, Volker Viereck

Bis heute ist die Ursache des Blasenschmerzsyndroms / der Interstitiellen Zystitis unklar. Definitionen, Nomenklatur und Terminologie werden seit Jahren kontrovers diskutiert, aber noch immer besteht hier keine einheitliche Meinung (1). Dieser Beitrag erläutert die neuesten Erkenntnisse und Entwicklungen, gestützt auf die Richtlinien der European Society for the Study of Interstitial Cystitis, mit Ergänzungen aus anderen essenziellen Publikationen.

Die European Society for the Study of Interstitial Cystitis (ESSIC) definiert das Blasenschmerzsyndrom / die Interstitielle Zystitis (BPS/IC) mit den Symptomen „chronischer Beckenschmerz über mehr als 6 Monate“ und „Druckgefühl oder Unbehagen im Zusammenhang mit der Blase“. Begleitet werden diese Symptome von mindestens einem weiteren Harnwegssymptom wie „persistierendem Harndrang“ oder „erhöhter Miktionsfrequenz“ (2). Ausgeschlossen werden müssen unter anderem Krankheiten mit ähnlichen Symptomen wie Blasenkarzinom, bakterielle oder virale Infektionen, überaktive Blase (OAB), Urogenital-Prolaps, Blasenentleerungsstörung oder Endometriose (1, 2).

Eine weitere, noch detailliertere Klassifikation von BPS/IC wird aufgrund von Zystoskopie- und Blasenbiopsie-Befunden durchgeführt (2). Die Zystoskopie-Klassifikationen sind: 1. normaler Befund, 2. mit Glomerulationen (= petechiale Einblutungen der Blasenwand) (s. Abb. 1) und 3. mit Hunnerschen Läsionen. Biopsie-Klassifikationen sind: A normaler Befund, B nicht aussagekräftiger Befund und C positiver Befund.

Positive histopathologische Befunde sind Entzündungsinfiltrate und/oder Detrusormastozytose und/oder Granulationsgewebe und/oder intrafaszikuläre Fibrose (2). Die histopathologische Klassifizierung aufgrund der Mastzellen ist aber kritisch zu betrachten (siehe unten) (3). Signifikant

häufig treten begleitend zur BPS/IC auch andere Schmerzsyndrome auf, wie zum Beispiel das Reizdarmsyndrom, die Fibromyalgie, das chronische Erschöpfungssyndrom, Kopfschmerzen oder der chronische Vulvaschmerz/Vulvodynie (4). Oft wurde auch eine Verbindung von BPS/IC und Autoimmunerkrankungen festgestellt, wobei die stärkste Assoziation mit dem Sjögren's Syndrom gefunden wurde (5).

Unterscheidung von BPS/IC und OAB

Die Diagnose von BPS/IC erfolgt primär aufgrund von klinischen Kriterien. Zur Untersuchung gehören Anamnese, körperliche Untersuchung, Urinkultur, Ultraschall (Pelvic-Floor-Sonografie), Urodynamik, aber auch Zystoskopie und Blasenbiopsie mit Histopatho-

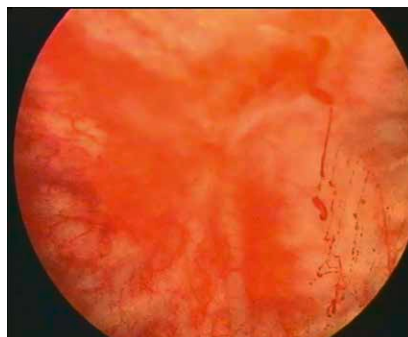


Abb. 1: Zystoskopiebild einer Patientin mit BPS/IC mit Hunnerschen Läsionen. In der Zystoskopie wird die kleinkapazitäre, starre Blase mit physiologischer Kochsalzlösung aufgefüllt. Dabei bricht die Mucosa an mehreren Stellen auf und es zeigen sich die typischen petechialen Einblutungen der Blasenwand, die Glomerulationen.

logie sowie das Ausfüllen von Fragebögen und Miktionsstagebüchern (ICSI/ICPI, O'Leary-Sant-IC Symptom und Problem Index; PUF, Pain, Urgency, Frequency Symptom Scale; University of Wisconsin IC Inventory) (1). Gut erkennbar ist das Spätstadium von BPS/IC aufgrund der Hunnerschen Läsionen in der Zystoskopie. Charakteristisch für dieses Stadium sind zudem ein hohes Alter der Patientin und eine kleine Blasenkapazität (6).

Weit schwieriger zu identifizieren sind Frühformen von BPS/IC, weil dort eine eindeutige zystoskopische Zuordnung nicht möglich ist. Das heißt, mit Zystoskopie können BPS/IC ohne Hunnersche Läsionen und OAB nicht unterschieden werden. Hingegen konnten bei histopathologischen Untersuchungen an Blasenbiopsien Unterschiede festgestellt werden.

Die beiden Untersuchungen von Gamper et al. (3) und Regauer et al. (7) wurden mit demselben Kollektiv durchgeführt, einmal mit dem Fokus auf Mastzellen und einmal mit dem Fokus auf Nervenzellen. Diese Studien (3, 7) verglichen zwölf BPS/IC-Patientinnen mit und 19 BPS/IC-Patientinnen ohne Hunnersche Läsionen, 13 Patientinnen mit OAB und zwölf gesunde Kontrollen. Sie zeigten, dass eine erhöhte Dichte von Entzündungsinfiltraten (Abb. 2A), Urothel-Defekte (Abb. 2C) und eine subepitheliale sensorische Hyperinnervierung (Abb. 2B) für BPS/IC mit und ohne Hunnersche Läsionen charakteristisch sind (7). Die Präsenz von p75NTR-positiven basalen Urothelzellen ist ebenfalls ein Indiz für BPS/IC (Abb. 2C) (7).

Detrusormastozytose: kein gutes Diagnosekriterium

Histopathologische Kriterien erlauben also die Unterscheidung von BPS/IC ohne Hunnersche Läsionen und OAB (7). Entgegen den Vorschlägen der ESSIC ist aber die Detrusormastozytose kein gutes Diagnosekriterium. Denn hohe Mastzellzahlen im Detrusor haben nur eine geringe Spezifität

für BPS/IC und zudem weist nur ein Bruchteil der Biopsien überhaupt einen Detrusoranteil auf (3). Unterschiede gab es dafür bei der Mastzelllokalisierung. Während die Mastzellen bei BPS/IC mit Hunnerschen Läsionen unmittelbar subepithelial vorkommen (Abb. 2D) (3), sind sie bei den anderen drei Gruppen tiefer in der Submucosa zu finden.

Kann sich BPS/IC aus einer überaktiven Blase entwickeln?

Untersuchungen von Blasenbiopsien zeigen zudem, dass der Grad der Lymphozyteninfiltration und der Urotheldefekte progressiv verläuft, von gesunden Kontrollen < OAB < BPS/IC ohne Hunnersche Läsionen < BPS/IC mit Hunnerschen Läsionen (8). Auch die Höhe der Expression von einigen ausgewählten Genen in der RT-qPCR-Bestimmung zeigt einen ähnlich graduellen Verlauf (8). Denkbar ist deshalb, dass BPS/IC ohne Hunnersche Läsionen (mit Leitsymptom „Blasenschmerz“) eine Frühform der BPS/IC mit Hunnerschen Läsionen, und die OAB (ohne Blasenschmerz, aber mit Leitsymptom „Harndrang“) eine Vorstufe von BPS/IC ist (7). Weitere klinische Studien sind nötig, um einen Zusammenhang zwischen BPS/IC und OAB zu zeigen und um herauszufinden, ob und wie sich BPS/IC aus einer OAB entwickeln kann.

Therapie von BPS/IC

Weil die Ursache von BPS/IC unbekannt ist, zielen heutige Therapien auf das Lindern der Schmerzsymptome. Zuerst werden konservative Therapien, wie Ernährungsumstellung, Verhaltensänderung, Trink- und Blasentraining, Physiotherapie und psychologische Unterstützung empfohlen. Ebenfalls sollten bei der Anamnese Begleiterkrankungen identifiziert und anschließend gezielt behandelt werden. Weiter kommen medikamentöse Therapien zum Tragen, z. B. Analgetika, Antidepressiva, Pentosanpolysulfat und die intravesikale Instillation mit Hyaluronsäure, Chondroitin-

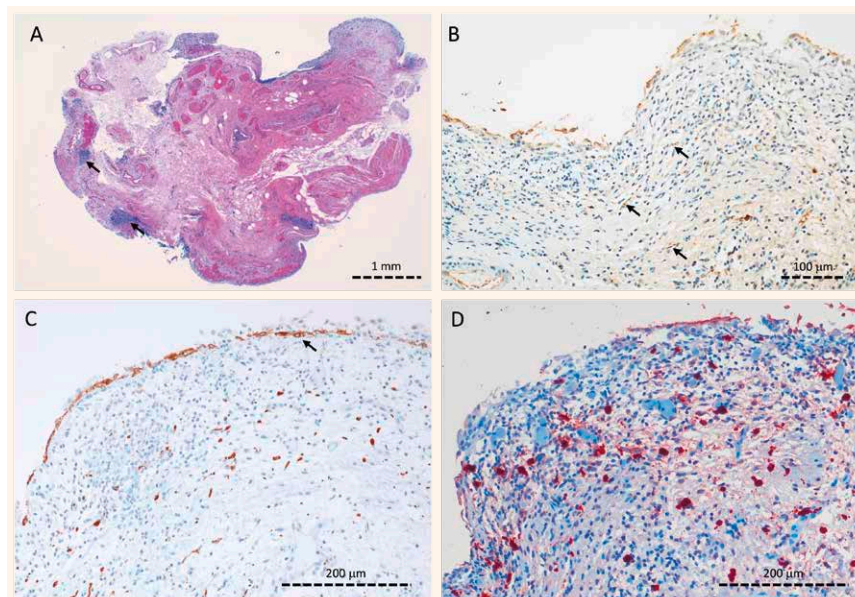


Abb. 2: Blasenbiopsie einer Patientin mit BPS/IC mit Hunnerschen Läsionen, Region der Läsion. (A) Hämatoxylin und Eosin Färbung: Die Biopsie besteht aus defektem und z. T. ulzeriertem Urothel, subepitheliale Bindegewebe und Detrusormuskelanteile. Die Blutgefäße in der Submucosa sind erweitert und mit Erythrozyten gefüllt. Die Pfeile zeigen auf Lymphozytenaggregate. (B) In einer immunhistochemischen Färbung mit Antikörper gegen PGP9.5 werden sensorische Nervenfasern (braun, Pfeile) unmittelbar unterhalb des defekten Urothels identifiziert. (C) Der Antikörper gegen p75NTR färbt Nervenfasern und zeigt eine membranöse p75NTR-Expression in den basalen Urothelzellen (Pfeil). Das Urothel ist defekt, die äußeren Urothelschichten sind nicht vorhanden. (D) Immunhistochemie mit einem Antikörper gegen Mastzelltryptase zeigt viele gleichmäßig verteilte, nicht degranulierte Mastzellen im Granulationsgewebe und in der Submucosa.

insulfat, Dimethylsulfoxid, Heparin, Lidocain, Oxybutynin oder Steroiden. Blasenaugmentation und Neuromodulation sowie operative Therapien wie die Botulinumtoxin-Injektion, die Verödung der Hunnerschen Läsionen oder bei Endstadien auch die Zystektomie werden erst nach erfolglosen konservativen und medikamentösen Therapien eingesetzt (9).

Literatur

1. Binder I, van Ophoven A. Die Komplexität chronischer Beckenschmerzen am Beispiel der Interstitiellen Zystitis. Teil 1. Aktuelle Urol. 2008;39:205–214.
2. van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. Eur Urol. 2008;53:60–67.
3. Gamper M, Regauer S, Welter J, et al. Are mast cells still good biomarkers for bladder pain syndrome/interstitial cystitis? J Urol. 2015;193:1994–2000.
4. Nickel JC, Tripp DA, Pontari M, et al. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome and associated medical conditions with an emphasis on irritable bowel syndrome, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. J Urol. 2010;184:1358–1363.
5. van de Merwe JP. Interstitial cystitis and systemic autoimmune diseases. Nat Clin Pract Urol. 2007;4:484–491.
6. Peeker R, Fall M. Toward a precise definition of interstitial cystitis: further evidence of differences in classic and nonulcer disease. J Urol. 2002;167:2470–2472.
7. Regauer S, Gamper M, Fehr MK, et al. Sensory hyperinnervation distinguishes bladder pain syndrome/interstitial cystitis from overactive bladder syndrome. J Urol. 2017;197:159–166.
8. Gamper M, Viereck V, Eberhard J, et al. Local immune response in bladder pain syndrome/interstitial cystitis ESSIC type 3C. Int Urogynecol J. 2013;24:2049–2057.
9. Homma Y, Ueda T, Tomoe H, et al. Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder updated in 2015. Int J Urol. 2016;23:542–549.



Korrespondenzautor

**Prof. Dr. med.
Volker Viereck**

Chefarzt Urogynäkologie
Co-Chefarzt Frauenklinik
Kantonsspital Frauenfeld, Schweiz
volker.viereck@stgag.ch