

## Problemfall Interstitielle Zystitis

# Frühe Diagnose und kausale Therapie anstreben

THILO SCHWALENBERG, JOCHEN NEUHAUS, HENRY ALEXANDER, GEROLF ZIMMERMANN, LARS-CHRISTIAN HORN, JENS-UWE STOLZENBURG

Patientinnen mit einer idiopathischen Urgesympomatik und persistierenden Miktionschmerzen gelten als Problemfälle in der urogynäkologischen Sprechstunde. Eine eindeutige Ursache lässt sich oftmals nicht eruieren und die Betroffenen geraten mit ihrem chronischen Leiden zwischen die Fachdisziplinen. Eine Interstitielle Zystitis kann der Auslöser sein, deren Pathogenese, Diagnostik und Therapie äußerst kontrovers diskutiert werden.



Die Interstitielle Zystitis sorgt bei Ärzten für Diskussionsstoff. Neue Ansätze erleichtern möglicherweise künftig Diagnose und Therapie.

© Andres Rodriguez / Fotolia

**D**ie Interstitielle Zystitis (IC) ist eine chronisch abakterielle, interstitielle Entzündung der gesamten Harnblasenwand, für die kein kausales Therapiekonzept existiert. Im fortgeschrittenen Stadium endet diese Erkrankung oft mit einer Zystektomie. Neue experimentelle Erkenntnisse könnten nun eine frühe Diagnosestellung und eine ursachenbezogene Behandlung ermöglichen.

Seit mittlerweile zwei Jahrhunderten (vgl. Tab.) beschäftigt die IC, deren Ätiologie bis dato ungeklärt ist, Wissenschaftler und Therapeuten. Die Diskussion zur Nomenklatur, die insbesondere in den letzten zehn Jahren ein nicht mehr zu überbietendes Chaos an Neudefinitionen hervorgebracht hat, hat weder für Therapeuten noch für die Betroffenen nutzbare Ergebnisse hinterlassen.

### Schwierige Charakterisierung

Auch der letzte Vorschlag zur Definition und Nomenklatur des Krankheitsbildes durch die European Society for the Study of IC (ESSIC) [1] als „Bladder Pain Syndrome“ ist aus Sicht der Autoren unzureichend für die Charakterisierung der IC. Die Terminologie eines Schmerzsyndroms führt weg von der Pathogenese einer Erkrankung mit Läsionen und Umbauvorgängen im Urothel, die es gezielt

zu therapieren gilt, um eine Heilung zu erzielen.

Die Empfehlungen der ESSIC, die auch Grundlage für die Leitlinien der European Association of Urology zur Therapie des „Bladder Pain Syndroms“ waren, sind rein symptomatische und vermitteln keinen neuen Ansatz [2].

Zudem wird die Zystoskopie und die Harnblasenbiopsie fakultativ empfohlen, die klinische Diagnosestellung dagegen favorisiert. Dieses Vorgehen ist im Frühstadium und in Abgrenzung zur überaktiven Blase rein klinisch mitunter schwierig. Das späte Stadium einer IC mit dann eindeutiger Symptomatik bedeutet aber in den meisten Fällen einen irreversiblen Urothelschaden und einen Umbau der Harnblasenwand, sodass jegliche regenerative Therapie zu spät kommt – der kritische Punkt einer zu späten Diagnosestellung. Des Weiteren hat die Definition als „Bladder Pain Syndrom“ dazu geführt, dass die ohnehin angespannte Diskussion mit den Kostenträgern hinsichtlich der Erstattung von Medikamenten zur Substitution der Glykosaminoglykan-Schicht (GAG) erschwert wird. Derartige GAG-Instillate werden nun als nicht mehr zwingend notwendig für die Behandlung eines sogenannten Schmerzsyndroms erachtet.

Die IC ist kein reines Schmerzsyndrom, sondern eine Endorganerkrankung der Harnblase, die aufgrund der pathomorphologischen und molekularen Veränderungen in den Harnblasenwand-schichten eine Schmerzreaktion auslösen kann. Diese Arbeitshypothese ist die Grundlage für unsere Untersuchungen. Wir detektieren insbesondere Veränderungen auf molekularer Ebene und suchen damit einen kausalen Behandlungsansatz.

## Historische Entwicklung zur Terminologie der Interstitiellen Zystitis

Tabelle

1808	Phillip Syng Physick „Concept of bladder inflammation, a bladder ulcer“
1836	Joseph Parrish „Tic douloureux of the bladder“
1887	A. J. C. Skene „Interstitial Cystitis“ in „Disease of bladder and urethra in woman“
1915	Guy Hunner „Chronische, abakterielle Blasenentzündung“
1987/90	NIDDK (National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases) Glomerulationen, Schmerzen, Harndrang, 18 Ausschlusskriterien
2002	ICS (International Incontinence Society) „Painful Bladder Syndrom“ (PBS), Suprapubischer Schmerz bei Blasenfüllung, Pollakisurie, Nykturie, „typische zystoskopische und histologische Befunde“
2003	ICICJ (International Consultation on Interstitial Cystitis Japan) Schmerz als zentrales Symptom IC/CPPS („Chronic Pelvic Pain Syndrom“)
2003	NIDDK IC nicht alleinstehend, Vorschlag des Begriffs „IC/PBS“
2004	MICA (Multinational Interstitial Cystitis Association) PBS/IC
2004	ICI (International Consultation on Incontinence) der WHO PBS inklusive IC, IC als Untergruppe
2003–2007	ESSIC (European Society for the Study of IC/PBS) „Bladder Pain Syndrom“ (BPS) und IC als chronisches Schmerzsyndrom der Harnblase, Ausschluss von „confusable diseases“

## Symptome der IC

Klinisch imponiert die Symptomtrias Pollakisurie, Urgency und Miktions-schmerzen. Dabei dominiert im Anfangsstadium bei den meisten Patienten die Urgency, der Schmerz entwickelt sich in Abhängigkeit vom Ausmaß der Urothelschädigung und der perineuralen Entzündungsreaktion im Urothel und Submukosa (Abb.1). In diesem Stadium (latente Phase, Manifestation) gilt es, eine motorische Überaktivität des Detrusors von einer beginnenden IC abzugrenzen.

Nicht immer ist der subjektiv angegebene Harndrang auch urodynamisch als Detrusorhyperaktivität messbar. Es ist anzunehmen, dass sich ein nicht zu unterschätzender Anteil an IC-Patienten unter denen befindet, die mit der Diagnose „Overactive-Bladder-Syndrom (OAB)“ erfasst werden. Indirekt beweisen das Studien zur OAB-Symptomatik mit einer höheren Rate an Symptombesserungen bei Gabe von Chondroitinsulfat zum Aufbau der GAG-Schicht versus einer alleinigen anticholinergen Therapie [3]. Auch Studien zu Prävalenz und Inzidenz zeigen eine große Streubreite, was bedeu-

ten kann, dass die Frühsymptome nur eingeschränkt zugeordnet werden können [4]. Eine Läsion der GAG-Schicht oder eine Urothelläsion kann also eine Urgency auslösen und der Initialdefekt einer sich dann entwickelnden chronisch abakteriellen Zystitis sein. Bei Nichtansprechen einer anticholinergen Therapie und der gängigen Maßnahmen zum Miktionsstraining sollte bereits zu diesem Zeitpunkt die Differenzialdiagnostik zum Ausschluss einer IC beginnen.

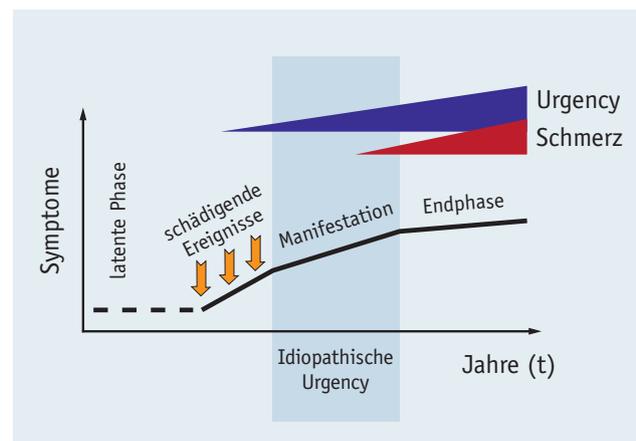


Abb. 1: Hypothese des Erkrankungsverlaufs einer IC

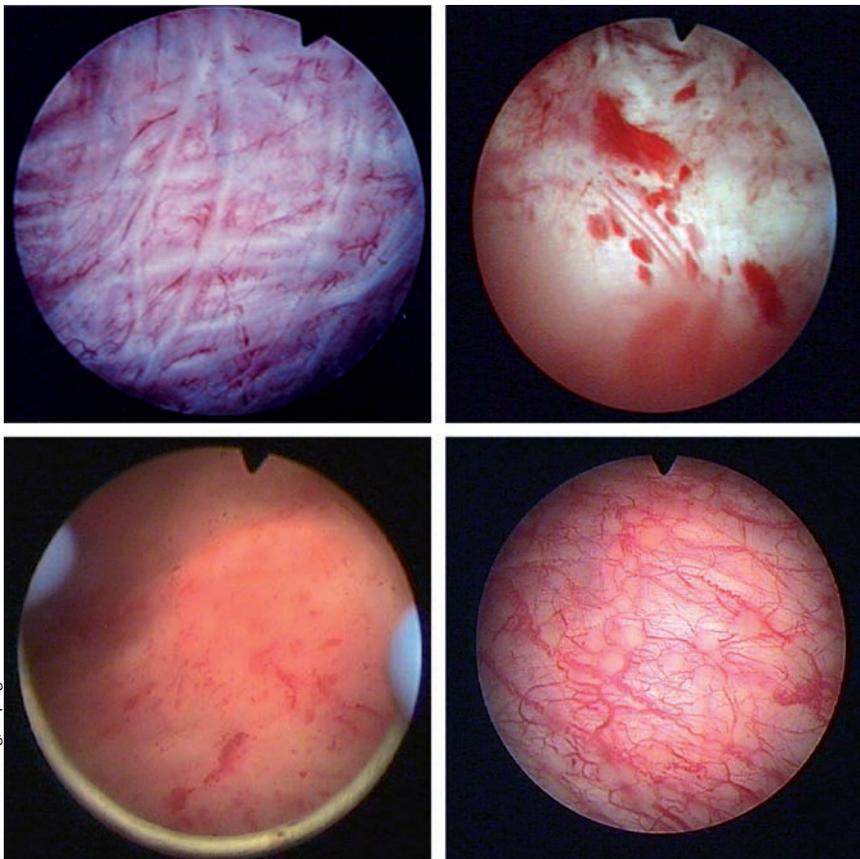
## Die drei Säulen der IC-Diagnostik

Zur IC-Diagnostik gehört neben der Erfassung der klinischen Symptome eine Zystoskopie mit Blasenbiopsie zur histopathologischen Untersuchung und die Molekulardiagnostik. Wir propagieren diese „drei Säulen“ – Klinik, Histopathologie und Molekulardiagnostik – da sich in der mikroskopischen und immunhistochemischen Beurteilung von Urothel, Submukosa und Detrusor wichtige Hinweise auf das Stadium der IC-Erkrankung ablesen lassen [5–7]. Die IC ist eine Erkrankung, die alle Schichten der Harnblase erfassen kann und dort Spuren auf zellulärer Ebene hinterlässt.

Abbildung 2 zeigt Zystoskopiebefunde von IC-Patienten, die alle über die Symptomtrias Pollakisurie, Harndrang und Schmerz klagen, aber einen völlig unterschiedlichen Zustand der Blaseschleimhaut haben. Rein endoskopisch ließe sich nur bei einem Patienten eine IC vermuten (oben rechts), die Histopathologie und molekulare Diagnostik führte aber bei allen in das Krankheitsbild der IC.

## Histopathologie

Prinzipiell gibt es kein einheitliches histomorphologisches Bild der IC. So kann durchaus im Frühstadium die Schleimhaut völlig normal sein oder im fortgeschrittenen Stadium eine Mastzellinfiltration fehlen. Histologisch lässt sich eine non-ulzeröse (Frühstadium) von einer ulzerösen (Spätstadium) Form unterscheiden. Die Charakteristika dieser Formen beschreiben den Zustand des Urothels und der morphologischen Umbauvorgänge in der Harnblasenwand, was am Verlust der epithelialen Zellreihung



© T. Schwaberg, Leipzig

Abb. 2: differente Zystoskopiebefunde bei Interstitieller Zystitis

und dem Ausmaß der fibrotischen Transformation sichtbar wird [8].

#### Non-ulzeröse IC

Bei der non-ulzerösen Form ist das Urothel abgeflacht, die Deckzellen („umbrella cells“) und die GAG-Schicht weisen Läsionen auf. Diese Schleimhauteinrisse, zum Teil mit suburothelialen Einblutungen, entsprechen den Glomerulationen bei der Zystoskopie. Schleimhautödeme können ebenfalls vorliegen. Das Urothel ist in seiner Struktur und der Zellintegrität gestört, was das Eindringen von toxischen Substanzen in tiefere Schichten erleichtert. Interessanterweise fanden die Autoren bei relativ vielen Patienten im Anfangsstadium eine Reduktion der suburothelialen Mikrogefäße, was die Hypothese der Hypoxie als eine Ursache der IC stützt [9]. Das könnte sich wesentlich auf die Funktion der Myofibroblasten in der Submukosa auswirken, die als wichtige Glieder in der afferenten Signalverarbeitungskette angesehen werden. Zudem kann eine pathologische

Kontraktion dieser Zellen den hypoxischen Effekt weiter verstärken und der gesteigerte Blasenwandtonus in der Folge die Sensitivität erhöhen.

#### Ulzeröse IC

Bei der ulzerösen Form prägen denudierte Epithelien, tief sitzende Ulzerationen mit einem sogenannten Ulkusschorf und lympho-plasmazelluläre Entzündungsreaktionen sowie typischerweise eine perineurale Entzündungsinfiltration (bei ca. 70%) das histologische Bild. Im Spätstadium nehmen die fibrotischen Veränderungen zu und durchsetzen tiefere Wandschichten.

Mastzellinfiltrate sind sowohl in der Submukosa als auch im Detrusor („Detrusormastozytose“) vermehrt zu finden. Die Mastzelle als solche beweist noch nicht das Vorliegen einer IC, da Mastzellen auch beim gesunden Menschen vorkommen, der Cut-off-Wert ist in der Diskussion. Larsen et al. (1982) definieren 28 Mastzellen/mm<sup>2</sup> als Obergrenze für eine normale Blase [10].

Ein weiterer häufiger Befund bei IC ist die Proliferation von Nervenfasern, die immunhistochemisch (S-100-Färbung) nachgewiesen werden können.

#### Molekulardiagnostik

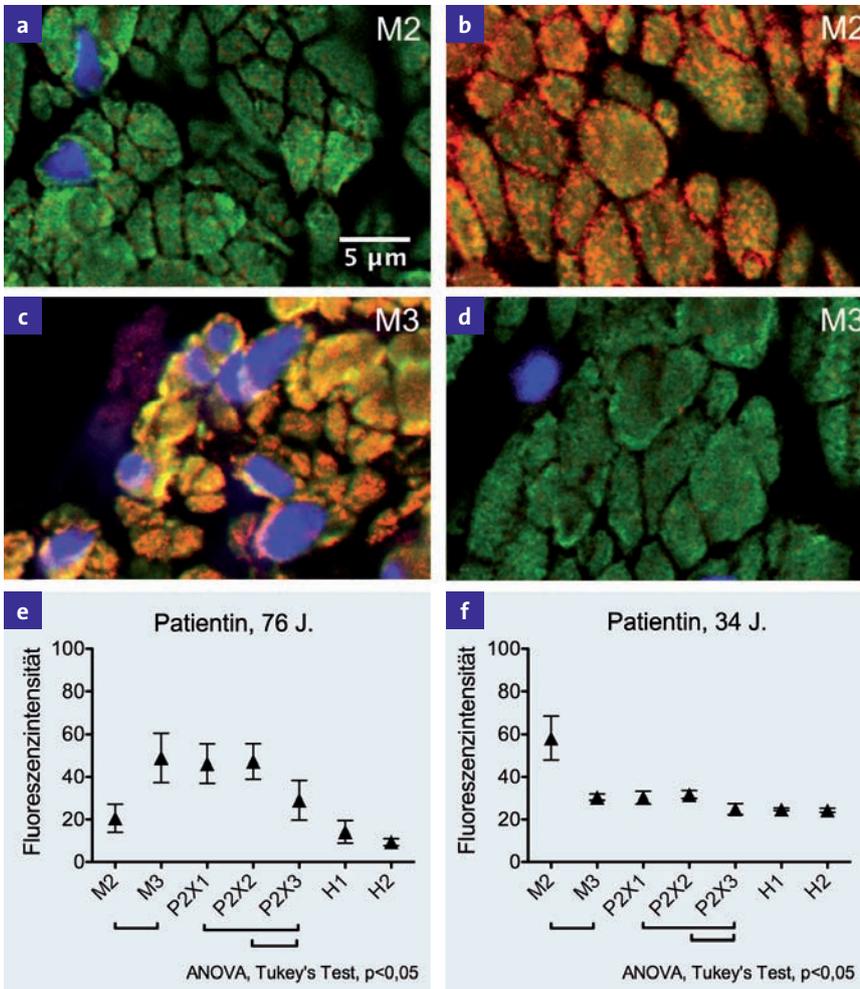
Im engeren Sinne verstehen wir unter Molekulardiagnostik zur IC die quantitative Bestimmung von Proteinexpressionen mittels immunhistochemischer Methoden. Im Focus unserer Forschung stehen Faktoren im Urothel, die bei Epithelläsionen reagieren sowie Rezeptoren in der Detrusormuskulatur.

#### Differenzialdiagnose per Rezeptorprofil

Die untersuchten Rezeptoren im Detrusor sind cholinerge muskarinische Rezeptoren (M2, M3), purinerge P2X-Rezeptoren (P2X-1,2,3) und Histaminrezeptoren (H1, H2). Anhand dieser drei Fraktionen von Rezeptortypen gelingt die Erstellung eines individuellen Rezeptorprofils (Abb. 3), das einerseits die Differenzialdiagnose zu einer motorischen Überaktivität der Harnblase und zum anderen eine patientenspezifische Therapie ermöglicht. Diese „tailored therapy“ als Ergebnis einer molekularen Diagnostik wird bei anderen Erkrankungen bereits eingesetzt (Beispiel: anti-EGF-AK beim Kolonkarzinom) [11]. In der Harnblasenmuskulatur lassen sich mittels konfokaler Laserscanning-Mikroskopie und einer von unserer Arbeitsgruppe entwickelten Methode zur immunhistochemischen Quantifizierung der Rezeptoren (Floureszenzintensität) sehr genaue Analysen der Rezeptorverteilung erstellen. Ein entscheidender Vorteil dieser Methode ist die Verwendung des aus der Routinebiopsie gewonnenen Materials, was am Paraffinschnitt auch zu einem späteren Zeitpunkt möglich ist. An unserem Patientenkollektiv, das mit der Einweisungsdiagnose einer idiopathischen Urgency biopsiert wurde, konnten wir typische Verteilungsmuster für die Krankheitsbilder der OAB und der IC abgrenzen. In der IC-Gruppe war der muskarinerge M2-Rezeptor signifikant erhöht (Abb. 3). In der gesunden Kontrollgruppe sah man eine annähernde Gleichverteilung zwischen M2R und M3R. In der Gruppe der motorischen Überaktivität ohne Anhalt für

Hier steht eine Anzeige.





**Abb. 3:** Rezeptorenprofile der Detrusormuskulatur (Rezeptoren punktförmig rot-orange): (a–c) Detrusorüberaktivität, (d–f) IC-Symptomatik

eine chronische Zystitis dagegen reagiert sehr häufig der M3R. Mit dieser Unterscheidung der muskarinergen Rezep-

toexpression, wie sie in der Gegenüberstellung von zwei Patientinnen in der Abb. 3 gezeigt ist, wäre eine Differen-

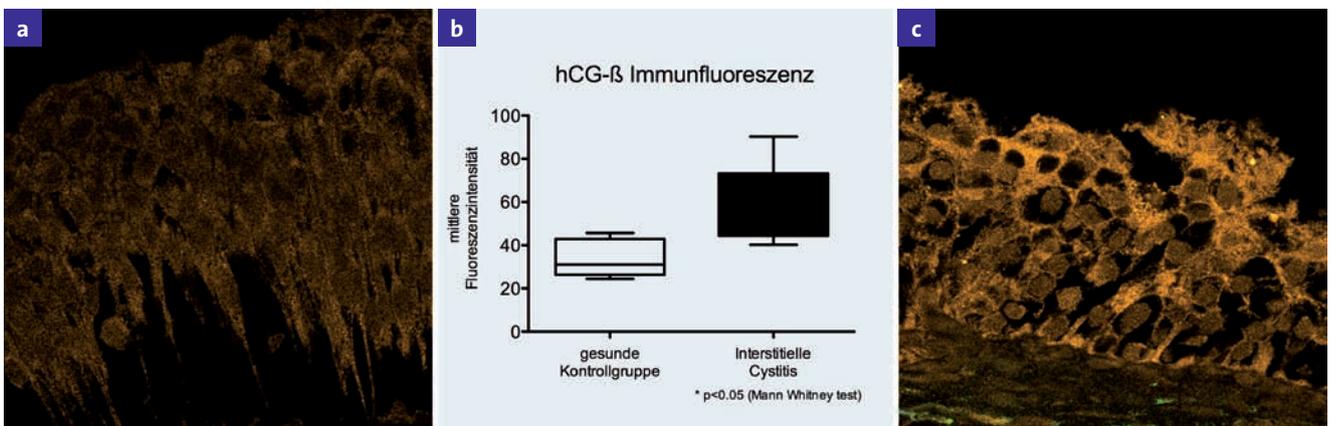
zierung zwischen OAB und IC im Frühstadium möglich.

### Unselektive Anticholinergika bei IC-Verdacht

Welche Bedeutung die Hochregulation des M2-Rezeptors hat, ist noch nicht entschlüsselt. Es erscheint aber im Zeitalter der Einführung von selektiven M3R-Anticholinergika sinnvoll, auch die Rolle des M2-Rezeptors in pathologischen Harnblasen weiter zu untersuchen. Denn gerade Patienten mit einer idiopathischen Urgency und dem Verdacht auf IC sprechen oftmals besser auf unselektive Anticholinergika an.

Purinerge P2X-Rezeptoren sind an der Muskelkontraktion sowie bei der sensorischen Reizvermittlung beteiligt. Die Entwicklung von selektiven P2X-Medikamenten für die Harnblase wäre ideal, derartige Substanzen stehen aber nicht zur Verfügung. Patientinnen, die in unserem Rezeptorprofil eine vermehrte P2X-Expression zeigten, profitierten von einer Botulinumtoxin-A-Injektion (BTX-A). Hintergrund ist die Hypothese, dass BTX-A sowohl die efferent-motorischen als auch die afferent-sensorischen Nerven in der Harnblase blockieren kann [12].

Histaminrezeptoren stehen wegen des Mastzellnachweises schon länger in der Diskussion bei IC. Nicht alle IC-Patienten sprechen auf Antihistaminika an. Wo jedoch im Rezeptorprofil eine erhöhte Expression histaminerger Rezeptoren auffällig war, wurden Histaminrezeptorenblocker eingesetzt.



**Abb. 4:**  $\beta$ -hCG (orange) im Urothel der Harnblase: (a) Urothel gesunde Kontrollgruppe, (b) statistische Signifikanz der  $\beta$ -hCG Expression bei IC, (c) Urothel-IC-Gruppe

## Humanes $\beta$ -Choriongonadotropin im Urothel

Ein interessantes und bisher nicht erklärbares Phänomen ist die Beobachtung, dass Patientinnen, die an IC erkrankt sind und schwanger oder aber im Rahmen einer Infertilität mit  $\beta$ -Choriongonadotropin ( $\beta$ -hCG) stimuliert werden, oftmals eine Besserung ihrer urologischen Symptomatik erfahren. Wir haben dieses Phänomen intensiv untersucht und konnten bereits  $\beta$ -hCG im Urothel außerhalb einer Gravidität oder von Keimzelltumoren im gesamten Harntrakt bei Frauen und Männern nachweisen.  $\beta$ -hCG ist also nicht nur ein „Schwangerschaftshormon“ oder ein Tumormarker, sondern auch in anderen Organen wie Harntrakt, Darm, Lunge oder Auge vorhanden. Dabei ist die Unterscheidung von zwei  $\beta$ -hCG-Isoformen wichtig, die von verschiedenen Genen kodiert werden; Typ I ( $\beta$ -hCG 6,7) und Typ II ( $\beta$ -hCG $\beta$  3,5,8) [13]. Typ II wird plazentar und in malignen Tumoren produziert, Typ I dagegen in nicht trophoblastären Geweben. Wenig bekannt ist die Tatsache, dass im Endometrium der nicht schwangeren Frau in jedem Zyklus hCG produziert wird – mit einer maximalen Konzentration in der späten Sekretionsphase [14–15]. Die Wirkung des  $\beta$ -hCG im Endometrium ist als therapeutisches Modell für die reparativen Vorgänge in der Harnblasenwand bei IC (Zelldifferenzierung, Neovascularisation) interessant und wird von uns deshalb auch mit diesem Hintergrund erforscht.

Auch im Urothel des Harntraktes konnte  $\beta$ -hCG auf Gen- und Proteinebene nachgewiesen werden, welches identisch mit dem im Endometrium ist. Dabei fiel auf, dass es bei weiblichen und männlichen Patienten mit IC im Harnblasenurothel signifikant erhöht ist (Abb. 4). In der PCR konnte gezeigt werden, dass es sich bei der erhöhten Expression um die Typ-I-Isoform handelt. Somit scheint diese Form einen epithelialen Schutz-/Reparationsmechanismus zu initiieren, der so erstmals im Harntrakt und explizit bei IC untersucht wurde. Unsere Arbeitsgruppe überführt diese experimentellen Ergebnisse zurzeit in ein anwendbares Therapiekonzept. Somit wäre möglicherweise eine Regeneration des geschädigten Urothels bei IC denkbar und damit auch ein kausaler Therapieansatz.

## Literatur

Der Beitrag inklusive Literatur ist als PDF-Datei unter [www.gynundgeburtshilfe.de](http://www.gynundgeburtshilfe.de) abrufbar.

**Dr. med. Thilo Schwalenberg**

**PD Dr. rer. nat. habil. Jochen Neuhaus**

**Prof. Dr. med. Jens-Uwe Stolzenburg**

Universitätsklinikum Leipzig

Klinik und Poliklinik für Urologie

Liebigstraße 20, 04103 Leipzig

E-Mail: [thilo.schwalenberg@uniklinik-leipzig.de](mailto:thilo.schwalenberg@uniklinik-leipzig.de)

**Prof. Dr. med. Henry Alexander**

**Dr. rer. nat. Gerolf Zimmermann**

Universitätsfrauenklinik Leipzig

Abteilung Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

**Prof. Dr. med. Lars-Christian Horn**

Universitätsklinikum Leipzig

Institut für Pathologie

## Literatur

- 1 van de Merwe JP et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ES-SIC proposal. *Eur Urol* 2008; 53: 60–7
- 2 Fall M et al. EAU Guidelines on Chronic Pelvic Pain. *Eur Urol* 2010; 57: 35–48
- 3 Gauruder-Burmester A, Popken G. Follow-up at 24 months after treatment of overactive bladder with 0.2 % sodium chondroitin sulfate. *Aktuelle Urol* 2009; 40: 355–9
- 4 Binder I, van Ophoven A. The complexity of chronic pelvic pain exemplified by the condition currently called interstitial cystitis. Part 1: Background and basic principles. *Aktuelle Urol* 2008; 39: 205–14
- 5 Schwalenberg T et al. New insights in the differential diagnosis of bladder pain syndrome. *Aktuelle Urol* 2010; 41: 107–18
- 6 Neuhaus J et al. Structure and function of suburothelial myofibroblasts in the human urinary bladder under normal and pathological conditions. *Urologe A* 2007; 46: 1197–202
- 7 Neuhaus J et al. New methods of patient selection for improved anticholinergic therapy. *Urologe A* 2007; 46: 1.202–6
- 8 Tomaszewski JE et al. Biopsy features are associated with primary symptoms in interstitial cystitis: results from the interstitial cystitis database study. *Urology* 2001; 57: 67–81
- 9 Irwin P, Galloway NT. Impaired bladder perfusion in interstitial cystitis: a study of blood supply using laser Doppler flowmetry. *J Urol* 1993; 149: 890–2
- 10 Larsen S et al. Mast cells in interstitial cystitis. *Br J Urol* 1982; 54: 283–6
- 11 Linardou H et al. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2008; 9: 962–72
- 12 Apostolidis A et al. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *Eur Urol* 2006; 49: 644–50
- 13] Stenman UH et al. The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 769–84
- 14 Alexander H et al. Immunohistochemical evidence of immuno-reactive hCG in the secretory endometrium in women. *Zentralbl Gynakol* 1997; 119 Suppl 1: 17–22
- 15 Zimmermann G et al. Epithelial human chorionic gonadotropin is expressed and produced in human secretory endometrium during the normal menstrual cycle. *Biol Reprod* 2009; 80: 1053–65