

Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Michael Stöckle

**Electromotive-Drug-Administration (EMDA)-Verfahren:
Eine innovative minimal-invasive Therapieoption bei
Interstitieller Cystitis**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der medizinischen Fakultät der
UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2007

vorgelegt von

Olaf Dilk
geboren am 19.09.70 in Neunkirchen/Saar

1. Berichtstatter:

2. Berichtstatter:

Tag der mündlichen Prüfung

Zum Druck genehmigt, Homburg, den

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------|---|
| APF..... | Antiproliferativer Faktor |
| BCG..... | Bacillus-Calmette-Guérin |
| CPPS..... | Chronic Pelvic Pain Syndrome |
| DÜ..... | Detrusor Überaktivität |
| EMDA..... | Electromotive Drug Administration |
| ESSIC..... | European Society for the study of IC/PBS |
| FDA..... | Food and Drug Administration |
| GV..... | Geschlechtsverkehr |
| GAG..... | Glykosaminoglykanschicht |
| HD..... | Harndrang |
| IC..... | Interstitielle Cystitis |
| ICA..... | Interstitial Cystitis Association |
| NIDDK..... | National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases |
| NIH..... | National Institute of Health |
| PPS..... | Pentosanpolysulfat |
| PUF..... | Pelvic Pain Urgency Frequency Score |
| UD..... | Urodynamik |
| vs..... | versus |

INHALTSVERZEICHNIS

| | SEITE |
|--|-----------|
| 1. ZUSAMMENFASSUNG/ SUMMARY..... | 1 |
| 1.1 Zusammenfassung..... | 1 |
| 1.2 Summary..... | 2 |
| 2. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG..... | 3 |
| 2.1. Einleitung | 3 |
| 2.1.1 Definition und Symptomatik der Interstitiellen Cystitis | 3 |
| 2.1.2 Medizin-historische Daten | 3 |
| 2.1.3 Alters- und Geschlechtsverteilung | 4 |
| 2.1.4 Epidemiologische Daten | 4 |
| 2.1.5 Pathogenese | 5 |
| 2.1.6 Klinischer Verlauf, Diagnostik und Differentialdiagnostik | 5 |
| 2.1.7 IC-Diagnosekriterien | 7 |
| 2.1.8 Biomarker und Histopathologie | 8 |
| 2.1.9 Therapieansätze | 8 |
| 2.2 EMDA (Electromotive Drug Administration) –Verfahren | 10 |
| 2.2.1 EMDA-Funktionsprinzip | 10 |
| 2.2.2 Bisherige EMDA -Erfahrungen in der Urologie | 10 |
| 2.3 Fragestellung der Arbeit | 11 |
| 3. MATERIAL UND METHODIK..... | 12 |
| 3.1 Allgemeines Vorgehen | 12 |
| 3.1.1 Medikamentöse Vortherapie | 12 |
| 3.1.2 EMDA-Therapie – Anwendung | 13 |
| 3.2. Fragebogen | 14 |
| 3.2.1 Erstellung des eigenen Fragebogens | 14 |
| 3.2.2 Aufbau des Fragebogens | 15 |
| 3.2.3 Fragebögen | 16 |
| 4. ERGEBNISSE..... | 18 |
| 4. Ergebnisse der Fragebögen und Beschreibung der Studienpopulation | 18 |
| 4.1. Fragebogenresonanz | 18 |
| 4.2. Wohnort der eigenen IC-Patienten | 18 |
| 4.3. Altersverteilung zum Zeitpunkt der Befragung | 18 |
| 4.4. Geschlechtsverteilung | 19 |
| 4.5. Fragen zu den typischen IC-Symptomen | 19 |
| 4.5.1 Pollakisurie | 19 |
| 4.5.2 Nykturie | 20 |
| 4.5.3 Nächtliche Ruhestörung | 21 |
| 4.5.4 Vergleich der Nykturie zur Störung der Befindlichkeit | 22 |
| 4.5.5 Schmerzen | 23 |
| 4.5.6 Vergleich der Schmerzhäufigkeit zu deren Intensität und zur Störung der Befindlichkeit | 24 |
| 4.5.7 Angaben zum Harndrang | 24 |
| 4.5.8 Beeinträchtigung von Harndrang und Schmerzen im Vergleich | 26 |
| 4.6. Sexualanamnese | 26 |
| 4.6.1 Sexuelle Aktivität | 26 |
| 4.6.2 Vermeidung von GV | 27 |
| 4.7. Behandlung der IC-Patienten | 28 |
| 4.7.1 Medikamentöse Therapie der IC-Patienten | 28 |
| 4.7.2 Weitere Therapiemaßnahmen | 29 |
| 4.8. EMDA-Behandlungsergebnisse | 30 |
| 4.8.1 Anzahl der EMDA-Therapiesitzungen | 30 |
| 4.8.2 Akzeptanz der EMDA-Therapie | 32 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 4.8.3 | Zeit bis zum Therapieerfolg und Dauer der Linderung nach EMDA | 34 |
| 4.9 | Nebenwirkungen nach EMDA-Therapie | 35 |
| 4.10 | Urodynamik-Befunde vor EMDA-Therapie | 36 |
| 4.11 | Pelvic Pain – Urgency – Frequency Score | 37 |
| 5. | DISKUSSION..... | 38 |
| 5.1. | Allgemeines zur Interstitiellen Cystitis (IC) | 38 |
| 5.2 | Fragestellung dieser Arbeit | 39 |
| 5.2.1 | Fragebogenauswahl | 40 |
| 5.2.2 | Fragebogenresonanz | 41 |
| 5.3 | Altersverteilung der IC- Patienten | 42 |
| 5.4 | Symptomatik der IC-Patienten... | 42 |
| 5.4.1 | Miktionsymptome | 43 |
| 5.4.2 | Dyspareunie..... | 44 |
| 5.5 | Diagnostik und Differentialdiagnostik... | 44 |
| 5.5.1 | Urodynamik-Befunde..... | 45 |
| 5.5.2 | Differentialdiagnostik... | 46 |
| 5.6 | Therapieoptionen der IC-Patienten | 47 |
| 5.6.1 | Medikamentöse Behandlung... | 47 |
| 5.6.1.1 | Amitriptylin | 47 |
| 5.6.1.2 | Pentosanpolysulfat (PPS) | 48 |
| 5.6.2 | Minimal-invasive Verfahren bei IC | 49 |
| 5.6.2.1 | Hydrodistension der Blase | 49 |
| 5.6.2.2 | Weitere Instillations-Behandlungen bei IC | 49 |
| 5.7 | EMDA-Verfahren | 51 |
| 5.7.1 | EMDA-Verfahren bei IC, Zielsetzungen | 51 |
| 5.7.2 | Aspekte zum Ablauf des EMDA-Verfahrens | 52 |
| 5.7.3 | Verwendete Substanzen beim EMDA-Verfahren | 53 |
| 5.7.4 | Auswertung der EMDA-ANwendungsergebnisse | 54 |
| 5.7.5 | Kritische Aspekte zum EMDA-Verfahren | 55 |
| 5.8 | Ausblick auf neue und zukünftige Therapien | 55 |
| | | |
| 6. | LITERATURVERZEICHNIS..... | 57 |
| 7. | DANK..... | 69 |
| 8. | LEBENS LAUF..... | 70 |

1.1 Zusammenfassung

Die Therapie der interstitiellen Cystitis (IC) - einer Krankheit mit Cystitis-ähnlichen Symptomen, allerdings ohne Keimnachweis bzw. unklarer Ätiologie - ist ausgesprochen schwierig und oft unbefriedigend, so dass unterschiedlichste Behandlungsoptionen erprobt werden. Ziel dieser Arbeit war es, anhand einer retrospektiven Analyse den Krankheitsverlauf der eigenen IC-Patienten auszuwerten, sowie deren Erfahrungen mit dem minimal-invasiven „Electro-Motive-Drug-Administration“ (EMDA) -Verfahren zu evaluieren. Es handelt sich dabei um eine Form der Instillationstherapie, die das Iontophoreseprinzip (aktiver Transport geladener Teilchen) nutzt. Hierdurch wird eine effektivere Aufnahme von Wirksubstanzen bzw. ein verbessertes Eindringen in tiefere Gewebeschichten angenommen. Als Substanzen wurden Lidocain mit Kortikoiden (zur Schmerztherapie) und Pentosanpolysulfat (zum Wiederaufbau der Glykosaminoglycanschicht) intravesikal appliziert. Oxybutinin wurde bei 9 Patienten mit Überwiegen einer Urge-Symptomatik verwendet.

Für die Nachbeobachtungsanalyse wurde ein eigener Erhebungsbogen 1) mit symptomorientierten Fragen, die dem Pelvic Pain Urgency-Frequency Symptom und Problem-Index entsprechen, und 2) mit Fragen zum EMDA-Verfahren an 78 Patienten (70 Frauen und 8 Männer) versandt.

59% der befragten Patienten klagten über Miktionsfrequenzen von mindestens 10 pro die, 30% über eine mindestens 4 malige Nykturie; 54% gaben erhebliche Unterbauchschmerzen an. 62% der Patienten benötigen eine Vielfach-Behandlung ihrer Symptome (z. B. mit Medikamenten wie Analgetika, Amitriptylin, Elektrostimulation oder Botulinumtoxin).

Bei der Hälfte der EMDA-behandelten Patienten wurden bisher 2 bis 3 Sitzungen und bei den übrigen 4 und mehr Sitzungen (pro Patient) durchgeführt. 16% der Patienten gaben keine veränderte posttherapeutische Situation an, während 84% Patienten über eine Symptomverbesserung (unterschiedlicher Ausprägung) berichteten. Bei 25% hielt diese Verbesserung bis zu einem Monat, bei 38% sogar 6 Monate und länger an. Zu den wesentlichen Nebenwirkungen gehören in 11% eine (unmittelbar posttherapeutisch) kurzzeitige Makrohämaturie und (nach Angaben der Patienten) in 24% eine konsekutive (antibiotisch therapierbare) Harnwegsinfektion; 43% verneinten jegliche Nebenwirkungen.

Die EMDA-Therapie hat sich als ein komplikationsarmes minimal-invasives Behandlungsverfahren erwiesen. Bei dem komplizierten Patientenkontext hat etwa Vierfünftel der Patienten eine (subjektive) Verbesserung empfunden, sodass mit dem EMDA-Verfahren bei geringer Nebenwirkungsrate und guter Praktikabilität zumindest passager die Lebensqualität der Patienten verbessert werden konnte.

1.2 Summary

Interstitial cystitis (IC) is an idiopathic disease characterized by cystitic symptoms in the absence of microbial infection. Due to its unknown etiology treatment of IC remains difficult and controversial. Several therapeutic options have been evaluated with unsatisfactory results. This study evaluates the clinical course of a cohort of patients treated in our institution for IC with minimal-invasive ElectroMotive Drug Administration (EMDA). EMDA is an intravesical treatment modality involving the active transmembraneous transport of ionized drugs via application of an electric current to improve deep penetration into the bladder wall. The following drugs were used for EMDA: lidocaine in combination with corticosteroids, pentosan polysulfate and oxybutynin.

To follow the patients, we used a modified pelvic pain and urgency/frequency symptom and problem index as well as a questionnaire to assess the EMDA procedure in 78 (70 female / 8 male) patients.

Out of these patients 59% suffered from frequency >10 times per day and 30% from nocturia at least >4 times per night while 54% reported severe suprapubic pain. 62% of our patients received more than one treatment modality consisting of medical treatment, EMDA or local botulinum-toxin application. In 50% of EMDA patients, 2-3 treatment cycles were applied with another 50% of patients receiving ≥ 4 cycles. EMDA treatment was unsuccessful in 16%, whereas 84% reported on pain reduction (with various degrees). Time to pain progression was about 1 month in 25% and ≥ 6 months in another 38% of our EMDA patients. Treatment-related side effects consisted mainly of immediate transient post-instillation gross hematuria (11%) and uncomplicated urinary tract infections (24%). 43% of patients did not report any side effects.

Intravesical EMDA has been demonstrated as a minimal-invasive procedure with few side effects. Subjective responses to treatment in $\geq 80\%$ of IC patients together with low morbidity and easy applicability suggest that EMDA has the potential to temporarily improve quality of life in patients suffering from IC.

2. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

2. 1 Einleitung

2. 1. 1 Definition und Symptomatik der Interstitiellen Cystitis

Die Interstitielle Cystitis (IC) (gelegentlich auch PPS – Pelvic Pain Syndrom genannt) ist eine seltene, aber schwierig zu diagnostizierende und zu behandelnde Erkrankung, die eine große diagnostische und therapeutische Herausforderung darstellt (KOZIOL 1993).

Die Interstitielle Cystitis wird definiert durch die **typische Trias**, bestehend aus **Pol-lakisurie, Nykturie** und **Schmerz** (in Blase, Unterbauch und Harnröhre). Bei fehlender Nykturie ist die Diagnose unwahrscheinlich. Besonders kennzeichnend ist die sterile Harnblasenentzündung, die häufig neben der geschilderten Trias von imperativem Harndrang und chronischen Unterbauch- bzw. Genitalschmerzen begleitet wird. Das Entleeren der Blase führt gelegentlich zur Schmerzlinderung. Andererseits werden die Beschwerden meist durch Geschlechtsverkehr, physische und psychische Anstrengungen verstärkt (ROTHROCK 2001; LUTGENDORF 2004). Nahrungsmittel wie Kaffee oder Tomaten, aber auch Zitrusfrüchte oder Produkte daraus können die IC-typischen Beschwerden zusätzlich verstärken. Bemerkenswert ist auch, dass IC-Patienten gehäuft an multiplen Allergien oder auch an chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder einer Fibromyalgie leiden (CLAUW 1997; PEEKER 2003; VAN DE MERWE 2003).

Je nach Ausprägung der Erkrankung wird sogar von Miktionsfrequenzen mit über 50 Toilettengängen in 24 Stunden berichtet (PROPERT 2000; KOZIOL 1993). Im Krankheitsverlauf kann sich im ungünstigsten Fall eine fortschreitende Blaseschrumpfung entwickeln. Summarisch ist die Erkrankung durch sehr hohen Leidensdruck der Patienten gekennzeichnet, verbunden mit enormer Einschränkung der Lebensqualität (PROPERT 2000).

2. 1. 2 Medizin-historische Daten

Nach neusten medizin-historischen Daten wurde das Krankheitsbild durch PHYSIK erstmals beschrieben, der im Jahre 1808 wiederholt über eine Blaserkrankung dozierte, welche als Interstitielle Cystitis einzustufen ist (PARSONS 2004). Eine weitere schriftliche Erwähnung findet die IC 1836 durch PARRISH. Die Bezeichnung „Intersti-

tielle Cystitis“ hat erstmalig SKENE 1887 in seinem Buch „**Diseases of the Bladder and Urethra in Women**“ verwendet.

2. 1. 3 Alters- und Geschlechtsverteilung

Bei der **Altersverteilung** findet sich unter IC-Patienten ein mittleres Alter von 42–53 Jahren (KOZIOL 1993). Allerdings sind rund 30% der Patienten bei Beginn der Symptomatik jünger als 30 Jahre (KOZIOL 1994).

Bei der **Geschlechtsverteilung** dominieren die Frauen mit einem Verhältnis von 9 zu 1. Es wird kontrovers diskutiert, ob bereits Kinder an Interstitieller Cystitis erkranken (CLOSE 1996; MC DONALD 1958; Park 2001; SCHUSTER 2001) Nach aktuellem Wissensstand ist ein Erkrankungsalter über 80 Jahren äußerst ungewöhnlich.

2. 1. 4 Epidemiologische Daten

Die **Prävalenz**-Daten zur Interstitiellen Cystitis sind uneinheitlich. Die Spannweite der Prävalenz liegt zwischen 1,1 und 450 Erkrankten pro 100.000 Frauen (Tab. 1).

| Quelle | Erhebungsjahr | Land | Prävalenz | Geschlecht |
|------------|----------------|-------------|--|------------------|
| ORAVISTO | 1975 | Finnland | 18/100.000 | Frauen |
| HELD | 1990 | USA | 30/100.000 | Frauen |
| BADE | 1995 | Niederlande | 8-16/100.000 | Frauen |
| JONES | 1997 | USA | 510/100.000 | Frauen |
| CURHAN | 1999 | USA | 5-67/100.000 | Frauen |
| KLIESCH | 2000 | Deutschland | 16-510/100.000 | Frauen |
| ITO | 2000 | Japan | 4-5/100.000 | Frauen |
| LEPPILATHI | 2002 | Finnland | 450/100.000 | Frauen |
| ROBERTS | 2003 | USA | 1,1/100.000 0,6/100.000 | Frauen Männer |
| PARSONS | 2002/2004/2005 | USA | >10 % ^a | |
| CLEMENS | 2005 | USA | 45-197/100.000 ^b 8-41/100.000 ^b | Frauen Männer |

^a Verwendung des PUF-Score, ^b Verwendung der NIDDM Kriterien (VAN OPHOVEN 2006)

Tab.1 Prävalenzstudien zur Interstitiellen Cystitis

Die Gründe für diese sehr variablen Angaben sind hauptsächlich auf unterschiedlich verwendete Fragebögen sowie die Art der Datenerhebung (z. B. postalische Daten-

erhebung, Patienten-Selbstberichte, Befragung durch behandelnde Ärzte) zurückzuführen, bzw. sind auch durch abweichende Definitionen des Krankheitsbildes wesentlich mitbedingt (JONES 1997).

Die **Inzidenzrate** liegt zwischen 1,2 und 2,6 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen, in den USA sogar bei 21/100.000 Frauen und 4/100.000 Männer (PARSONS 2007; CLEMENS 2005).

Um genauere Daten zu erhalten, wäre es für zukünftige epidemiologische Studien wünschenswert, wenn die Daten mit validen Fragebögen wie dem PUF-Score (Pelvic Pain/ Urgency-Frequency Fragebogen) oder dem O'Leary Saint Symptom und Problem-Index Fragebogen einheitlich erhoben würden (O'Leary 1997).

2. 1. 5 Pathogenese

Unverändert ist der genaue Pathomechanismus der Interstitiellen Cystitis unklar. Es gibt zwar einige schlüssige ätiologische Faktoren und diverse Hypothesen; jedoch konnten keine der bisherigen Untersuchungen definitive Ursachen für die Entstehung der IC belegen.

Vielversprechende Diskussionspunkte sind:

- Im Urin enthaltene zytotoxische Substanzen (BEIER-HOLGERSEN 1994; PARSONS 2000)
- Okkulte Infektionen (KEAY 2002)
- Das Vorhandensein einer (auto)-immunologischen, bzw. neuro-inflammatorischen Störung (ABDEL-MAGEED 2003; GONZALES 2005), wobei die Mastzelle als „E-ekutive“ und Regulator immunologischer und neuro-inflammatorischer Prozesse größte Beachtung findet (THEOHARIDES 2001, 2004; PONTARI 1999)
- Eine Veränderung der Permeabilität der Blasenschleimhaut infolge einer insuffizienten urothelialen Glykosaminoglykan (GAG)-Deckschicht (PARSONS 2003)
- Ischämische Zustände im kleinen Becken mit relativer Mangelperfusion der Beckenorgane und der Beckenbodenmuskulatur (PONTARI 1999)

2. 1. 6 Klinischer Verlauf, Diagnostik und Differenzialdiagnostik

Der klinische Verlauf der Interstitiellen Cystitis und ihre Diagnosefindung umfassen sehr oft viele Jahre bis Jahrzehnte. Da es bisher keine klare Ätiologie und keine eindeutige Pathogenese gibt, wird die Diagnose der IC im Sinne einer Ausschluss-

diagnose gestellt.

Differenzialdiagnostisch sind Krankheiten mit cystitis-ähnlichen Symptomen (z. B. bakterielle Infekte, Blasen Tumoren, Urogenital-Tbc, Harnleitersteine) auszuschließen.

Die Zystoskopie in Narkose ist eine Routineuntersuchung bei IC-Patienten und dient zunächst dem Ausschluss spezifischer Blasenerkrankungen, insbesondere dem eines möglichen Carcinoma in situ. Unter nachfolgender kontrollierter Dehnung der Blase (sog. **Hydrodistension**) können charakteristische Veränderungen des Urothels induziert werden, sogenannte Glomerulationen und Schleimhautrisse (anglo-amerikanisch: „*mucosal cracking*“). Allerdings werden diese Hydrodistensions-induzierten urothelialen Stigmata weder bei allen IC-Patienten vorgefunden, noch sind sie pathognomonisch für das Krankheitsbild (ERICKSON 1995; WAXMAN 1998).

Aktuell gibt es validierte IC-spezifische **Fragebögen**, welche die diagnostische Abklärung bzw. dann auch die Beurteilung des Therapieerfolges erleichtern. Aber auch sie können nur zur besseren Quantifizierung der Daten, nicht aber zur Diagnosefindung beitragen (ITO 2003).

Eine Übersicht der obligaten bzw. fakultativen diagnostischen Maßnahmen sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass es sich bei der Interstitiellen Cystitis um eine klinische Diagnose handelt, die ein hohes Maß individueller ärztlicher Einschätzung erfordert (PAYNE 2003).

Internationale Fachgremien haben sich darüber hinaus (nach wie vor nicht) auf eine exakte Definition geeinigt (NORDLING 2004), sodass eine effiziente Diagnose bei IC weiterhin schwierig ist. Zusätzlich bestehen Bestrebungen einzelner Interessenvertretungen (ICA und ESSIC), das Krankheitsbild gänzlich neu zu benennen und zu definieren (VAN DE MERWE 2007).

| Obligate Maßnahmen | Fakultative Maßnahmen |
|---|---|
| Anamnese und mehrtägiges Miktionsprotokoll | Uroflowmetrie |
| Körperlicher Befund einschließlich orientierendem gynäkologischem und neurologischem Status | Ausscheidungsurogramm Urodynamik ± Kaliumchloridtest |
| Fragebögen zu Schmerz und Drang | IC-spezifische, validierte Fragebögen |
| Restharn | Nierensonographie |
| (Katheter-)Urinanalyse und -zytologie | |
| Urinstatus und -kultur | |
| Tbc-Test und weitere bakteriologische Untersuchungen (z. B. Chlamydien, Mykoplasmen) | Virologische Untersuchungen |
| Zystoskopie (in Narkose mit Blasendistension als letzter Schritt) | Urothelbiopsie bei og. Zystoskopie i.N. |

Tab. 2 Diagnostische Untersuchungen bei IC (VAN OPHOVEN 2006)

2. 1. 7 IC-Diagnosekriterien

Seit Ende der 80er Jahre existiert eine von der amerikanischen Gesundheitsbehörde **NIDDK** (National Institut for Diabetes, Digestive and Kidney Diseases) erstellte **IC-Kriterienliste** (Tab. 3). Diese war eigentlich zur Initiierung von Studien und nicht als Definition der Erkrankung gedacht, obwohl sie gelegentlich als solche genutzt wird (HANNO 1999).

| | |
|-----------------------|--|
| Kategorie A | <i>Wenigstens einer der beiden zystoskopischen Befunde:</i> |
| | Diffuse Glomerulationen (> 10 pro Quadrant) in mindestens 3 Quadranten Klassisches Hunner-Ulkus |
| Kategorie B | <i>Wenigstens einer der beiden klinischen Befunde:</i> |
| | Mit der Harnblase assoziierte Schmerzen, Harndrang |
| Ausschlussbedingungen | <i>Absolut</i> |
| | Harnblasenkapazität > 350 ml Fehlen starken Harndrangs bei rascher Füllung der Harnblase Nachweis phasischer Detrusorkontraktionen Fehlen der Nykturie < 8 Miktionen/Tag Aktiver Herpes genitalis Chemische Cystitis Tuberkulose der Harnblase Strahlencystitis Harnblasentumoren |
| | <i>Relativ</i> |
| | Beschwerden < 9 Monate Ansprechen auf Anticholinergika, Antibiotika, Spasmolytika Bakterielle Cystitis/ Prostatitis in den letzten 3 Monaten Tiefer Harnleiter/ Blasenstein Uterus-, Vaginal-, Urethrankarzinom Urethraldivertikel Vaginitis < 18 Jahre |

Tab. 3 Diagnosekriterien und Ausschlusskriterien des National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases (NIDDK, 1987/88) und des National Institute of Health (NIH) (GILLENWATER und WEINE 1988)

2. 1. 8 Biomarker und Histopathologie

Für die IC gibt es bisher keine Biomarker. Jedoch kann der kürzlich nachgewiesene antiproliferative Faktor (APF), der im Urin von IC-erkrankten Patienten bestimmt wird, als vielversprechend angesehen werden (KEAY 2004).

Bei IC-Patienten lassen sich **histopathologische Veränderungen** nachweisen, welche eine Unterscheidung zwischen verschiedenen Krankheitssubtypen ermöglichen

könnten (PEEKER 2002). Allerdings dürfen die Erwartungen hier nicht zu hoch gesteckt werden. Zumindest ist klar, dass die histomorphologischen Befunde alleine keine definitive Diagnose der Erkrankung ermöglichen (SANT 2001).

2. 1. 9 Therapieansätze

Solange Ätiologie und Pathogenese der IC nicht geklärt sind, ist eine **kausale Behandlung nicht möglich**. Die verschiedenen Therapieansätze sind so vielfältig wie die diskutierten Ursachen der Erkrankung. Neben Medikamentengabe oder Aufbau der geschädigten Blasenschleimhaut werden u. a. Blasendehnung in Narkose, operative Verfahren und alternativ-medizinische Methoden angeboten.

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die aktuellen therapeutischen Ansätze

| Medikamententherapie | Intravesikale Therapie | Invasive Therapie |
|-----------------------------|--------------------------------|--|
| Analgetika/ Anästhetika | Bacillus-Calmette-Guérin (BCG) | Blasenschleimhautlaserung |
| Antiallergika | Chondroitinsulfat | Intravesikale Stromapplikation (EMDA) |
| Antidepressiva | Dimethylsulfoxid | Botulinumtoxininjektion |
| Immunsuppressiva | Heparin | Blasenteil- / Komplet-Ersatz |
| Natriumpentosulfat | Hyaluronsäure | Akupunktur |
| L-Arginin | Natriumpentosulfat | |
| Prostaglandine | Anticholinergika | |

Tab 4. Therapiemöglichkeiten der Interstitiellen Cystitis (Auswahl, erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit)

Einen besonders innovativen Therapieansatz stellt das **EMDA-Verfahren** (Electromotive Drug Administration) dar. Bei dieser minimal-invasiven Methode wird durch ein Zusammenwirken von Ionto- und Elektrophorese mittels eines elektrischen Feldes und gezielter Medikamentenapplikation lokal in die Blase über einen speziellen Katheter, der als Elektrode genutzt wird, einerseits eine Tiefenwirkung der gelösten

Medikamente erzielt und andererseits gleichzeitig die Blase aufgeweitet (RIEDL 1998).

Nach Versagen aller nicht-invasiven Maßnahmen ist manchmal bei maximalem Leidensdruck der Patienten nur noch eine (Teil-)Entfernung der Harnblase und die Anlage einer Ersatzblase eine Therapieoption (im Sinne einer Ultima ratio) (KOCHAKARN 2007).

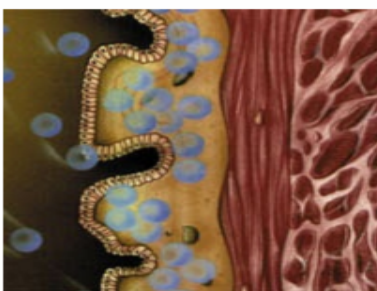
Summarisch muss man festhalten, dass es trotz der zahlreichen Behandlungsmöglichkeiten bisher **keinen** allgemein anerkannten und validierten **Therapiealgorithmus** gibt. Vielmehr muss das äußerst variable Krankheitsbild patienten-adaptiert diagnostisch evaluiert und die IC-Patienten unter Berücksichtigung etwaiger Vortherapien individuell therapiert werden.

2. 2 EMDA (Electromotive Drug Administration) -Verfahren

2. 2. 1 EMDA-Funktionsprinzip

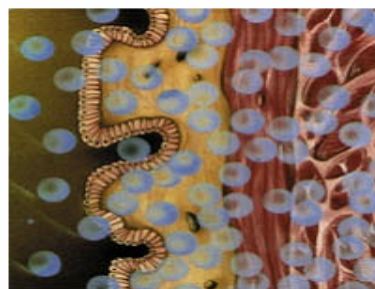
Basierend auf dem Wirkprinzip der Iontophorese (d. h. aktiver Transport von ionisierten Molekülen, bedingt durch ein elektrisches Feld) und der Elektrophorese (d. h. Transport von ionisierten oder nicht-ionisierten Molekülen durch Bindung an ein hydratisiertes Trägermolekül, welches iontophoretisch transportiert wird) ist es möglich, auf elektrochemischem Weg wasserlösliche Arzneimittel, ionisiert oder nicht-ionisiert, in die Blasenwand zu transportieren (Abb. 1).

Passive Diffusion



Medikamentenverteilung durch
Konzentrationsunterschiede
Kein Aktiver Transport

Aktive Diffusion (EMDA)



Aktiver Transport des elektrisch
geladenen Medikamentes
(Iontophorese, Elektrophorese)

Abb. 1: Schematische Darstellung der passiven und aktiven Diffusion

Hierdurch werden intravesikal applizierte Medikamente tiefer und kontrollierter in alle Blasenwandschichten eingebracht als es bei herkömmlicher Blaseninstillation, welche auf passiver Diffusion basiert.

2. 2. 2 Bisherige EMDA-Erfahrungen in der Urologie

Die EMDA-Therapie wurde bzw. wird auf urologischem Gebiet bei unterschiedlichen Indikationen eingesetzt. Zu erwähnen ist hier insbesondere das verbesserte Einbringen von Lokalanästhetika in die Blasenwand (JEWETT 1999; SCHURCH 2004; DASGUPTA 1998, FONTANELLA 1997, 1998), die intravesikale Chemotherapie (BRAUSI 1998), sowie die Behandlung von neurogenen Blasenfunktionsstörungen (DI STASI 1997).

Zur Anwendung der EMDA-Therapie bei Patienten mit IC liegen nur wenige und meist vorläufige Publikationen vor, das heißt, zu finden sind Anwendungsergebnisse bei Interstitieller Cystitis z. B. in Form von Kongressbeiträgen bzw. Abstracts (RIEDL 1997; LOCH 2004; DILK 2005). Diese beinhalten oft nur Teilaspekte, wie Anwendungssicherheit von Lidocain oder Wertigkeit der Blasendistension. Als weiterer wichtiger Aspekt bei den EMDA-Behandlungen muss bedacht werden, welche Zielsetzung bei der jeweiligen Anwendung anvisiert werden soll (Blasendistension oder Schmerzbekämpfung). Die verwendeten Konzentrationen der instillierten Substanzen variieren ebenso wie die Behandlungszeiten, sodass man zusammenfassend nur von präliminären Daten sprechen kann.

2. 3 Fragestellung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand einer retrospektiven Analyse das Outcome von Patienten mit einer Interstitiellen Cystitis auszuwerten. Ganz speziell erfolgte eine Evaluation hinsichtlich der vielversprechenden Behandlungsoption des EMDA-Verfahrens.

3. MATERIAL UND METHODIK

3. 1 Allgemeines Vorgehen

Im Rahmen dieser Arbeit wurden diejenigen IC-Patienten ausgewählt, bei denen seit 2004 das EMDA-Verfahren angewendet wurde. Bei den so Therapierten erfolgte eine systematische Nachbefragung mittels eines speziell hierfür entwickelten Fragebogens. Zusätzlich wurden möglichst viele Daten der prä- und post-EMDA-Untersuchungen bzw. die jeweiligen zusätzlichen Therapiemaßnahmen erfasst.

Im Detail beinhaltete diese Datenerfassung folgendes: alle Ergebnisse wurden in eine Exceltabelle aufgenommen und aufgearbeitet. Ergänzend wurden außer den registrierten Patienten-Angaben aus den Fragebögen besonders Urodynamikdaten – sofern die Patienten dieser fakultativen Untersuchung zustimmten – erhoben und den subjektiven Angaben zugeordnet.

Die Aufarbeitung weiterer (auch innovativer) Therapieansätze, die teils auch als individuelle Heilversuche durchgeführt wurden, erfolgte anhand der Krankenakten.

Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt in der Untersuchung der Wertigkeit der EMDA-Therapie innerhalb des eigenen IC-Gesamttherapiekonzeptes sowie in der Erstellung und Auswertung eines Patientenfragebogens zur retrospektiven Betrachtung des Krankheitsverlaufes.

3. 1. 1 Medikamentöse Vortherapie

Alle IC-Patienten, die einer EMDA-Therapie zugeführt wurden, hatten eine (manchmal schon langjährige) Vorbehandlung (Tab. 5).

| Systemische Medikamentengabe | Lokale (Intravesikale) Medikamentengabe |
|-------------------------------------|--|
| Amitriptylin Tbl. oder Tropfen | Hyaluronsäure |
| Antihistaminika | Pentosanpolysulfat |
| Anticholinergika | Chondroitinsulfat |
| Nichtsteroidale Antirheumatika | Dimethylsulfoxid (DMSO) |
| Pentosanpolysulfat | Lidocain |
| Opioide | |

Tab. 5 Medikamentenauswahl zur Therapie bei Interstitieller Cystitis

Dazu gehört immer eine medikamentöse Therapie; diese erfolgt mit für diese Indikation zugelassenen Generika - sei es in Form von Tabletten oder als Tropfen. In wenigen Fällen wurden auch Schmerzpflaster verwendet.

3. 1. 2 EMDA-Therapie – Anwendung

Im Vorfeld der EMDA-Behandlung wird den Patienten eine kochsalzarme Diät empfohlen, um Interferenzen der Therapielösungen mit dem Urin zu vermeiden. Zusätzlich erhalten die Patienten eine Tablette Desmopressin 0,2 mg etwa eine Stunde vor Therapiebeginn.

Bei allen Patienten wird der Spezialkatheter der Größe 16 Charrière mit Schaftlänge 40 cm und 3 ml Ballonvolumen (Abb. 2) in Lokalanästhesie in liegender Patienten-Position transurethral in die Blase eingelegt.

Die Einzelprozedur dauert etwa 20 bis 35 Minuten, wobei ein Pausieren während der jeweiligen Sitzung möglich ist. Die Stromzufuhr beträgt zwischen 15 und 25 mA und ist je nach Verträglichkeit zu regulieren.

Bei Therapiestufe 1 wird eine Lösung aus Dexamethason Natrium Phosphat (40mg in 10 ml), Lidocain Hydrochlorid (4% [NaCl-frei] in 50 ml) und Epinephrin 1/1000 (2 mg in 2 ml) mit destilliertem Wasser (140 ml) instilliert. Dabei werden jeweils körperwarme Lösungen langsam in die Harnblase instilliert. Während der Therapie beträgt die Stromanstiegsrate 30-60 $\mu\text{A}/\text{sec}$, zunächst unter positiver Polarität. Ziel dieser ersten Therapiestufe ist eine tiefenwirksame Schmerzbekämpfung und eine anti-inflammatorische Wirkung.

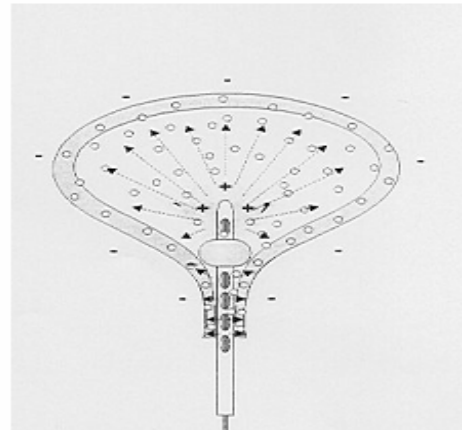
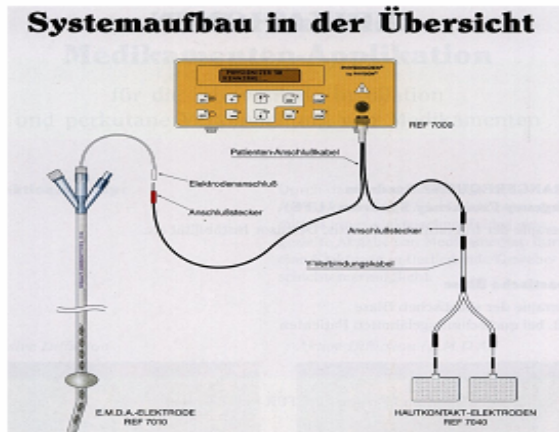
Danach wird die erste Lösung durch die Kathetersonde entleert und anschließend eine Lösung von Pentosanpolysulfat (200 mg in 150 ml destilliertem Wasser) in die Harnblase instilliert. Während der folgenden Behandlung (Stufe 2) beträgt die Stromstärke zwischen 20 und 25 mA bei einer Stromanstiegsrate von 60 bis 80 $\mu\text{A}/\text{sec}$ bei negativer Polarität. Mit dieser Therapiestufe wird die sog. Glykosaminoglycan-Schleimhautschicht, in die sich Pentosanpolysulfat integriert, aufgebaut.

Alternativ kann bei führender Drangkomponente oder Schrumpfblass eine Lösung von Oxybutinin (30 mg in 150 ml destilliertem Wasser) instilliert werden (PANNEK 2006). Dabei beträgt die Stromstärke 15 mA und die Polarität ist positiv. Die weiteren Einstellungen sind der EMDA-Therapie mit PPS analog.

Sollte der Patient Missempfindungen signalisieren, ist es möglich, die Stromstärke zu variieren oder den Therapiezyklus zu pausieren. Eine Pflegekraft überwacht den Pa-

tienten während der Therapie ständig und kann zusätzlich bei lokaler Irritation in der Harnröhre oder im Bereich der Hautelektroden die Elektrodenlage verschieben bzw. die Katheterelektrode drehen.

Diese so geschilderte Applikation wird in der Regel nach 14 Tagen wiederholt. Bei ausbleibendem Therapieerfolg kann 6 Wochen nach Erstbehandlung eine neue Instillationssitzung erfolgen.



Geräteübersicht und Komponenten.
Zwischen Katheterelektrode und Katheterelektrode zur Einlage in die Harnblase. Referenzelektroden werden elektrisches Feld auf den Unterbauch gelegt.

Zwischen Katheterelektrode und Katheterelektrode zur Einlage in die Harnblase. Referenzelektroden werden elektrisches Feld auf den Unterbauch gelegt.

Abb. 2 EMDA – System (Physionizer® der Firma Physion)

3. 2. Fragebogen

3. 2. 1 Erstellung des eigenen Fragebogens

Um den Krankheitsverlauf der eigenen IC-Patienten analysieren zu können, wurde ein speziell für unsere Situation angepasster Patientenfragebogen erstellt. Es erschien wichtig, einen übersichtlichen und leicht verständlichen Bogen zu entwerfen; Ziel war es, einerseits die Compliance bzw. eine hohe Resonanz zu gewährleisten, andererseits der kognitiven Leistung der verschiedenen Patienten Rechnung zu tragen. Außerdem wurden die Fragen bezüglich der Intimität derart platziert, dass der wissenschaftliche Aspekt sowie die Freiheit, derartige Fragen gegebenenfalls nicht zu beantworten, transparent wurden.

Der erste Schritt der „Fragebogen-Aktion“ bestand darin, alle Angaben übersichtlich auf einer einzigen DIN A4 Seite anzuordnen (Abb. 3). Bei der Erstellung des Frage-

bogens wurde darauf geachtet, die Fragen einfach und mit wenigen medizinischen Fachausdrücken zu formulieren. Es wurden nahezu ausschließlich Fragen mit Mehrfachauswahl gestellt, bei denen nur die jeweilige Antwort angekreuzt werden musste. Lediglich einige Angaben musste bzw. konnte der Patient handschriftlich einfügen.

3. 2. 2 Aufbau des Fragebogens

Der Fragebogen besteht aus drei Teilen, die jeweils einem Themengebiet zuzuordnen sind:

1. Symptomorientierte Fragen, die dem Pelvic Pain Urgency-Frequency Symptom und Problem-Index entsprechen (Abb. 4)
2. Fragen zur EMDA-Behandlung und zu weiteren bereits angewendeten Therapiestrategien (Eigenangaben der Patienten). Hinsichtlich der EMDA-Therapie wurden speziell deren Anwendungsfrequenz, Therapieakzeptanz, eventuelle Komplikationen und der Wunsch einer EMDA-Therapiefortsetzung erfragt.
3. Patienten-Mitteilungen an das behandelnde Zentrum in Homburg und Angaben zu Kontaktdaten des behandelnden Hausarztes bzw. Urologen. Letzteres wurde gewählt, um im Falle einer Wohnsitzveränderung zu einem späteren Zeitpunkt Kontakt bzw. Krankheitsdaten für eine Follow-Up-Untersuchung zu erhalten.

Insgesamt handelt es sich um 26 Fragen in Form einer Din A4 Seite (Abb. 3).

Zur weiteren Erläuterung: Der Pelvic Pain – Urgency – Frequency (PUF) Score, der im eigenen Fragebogen integriert wurde (Vgl. Abb. 3 und 4), identifiziert die Studienpopulation als IC-Patienten. Obwohl es sich nicht um einen pathognomonischen Test handelt (den es bis dato auch nicht gibt), wird er insbesondere zur Identifikation von potentiell Betroffenen und zur Verlaufsbeobachtung von IC-Patienten eingesetzt.

| | |
|---|--|
| NAME, VORNAME, WOHNORT | Bitte kreuzen Sie die für Sie zutreffenden Antworten an, füllen Sie die Angaben, soweit Sie können, aus |
| Wie häufig müssen Sie tagsüber Wasserlassen? 3-6x <input type="checkbox"/> 7-10x <input type="checkbox"/> 11-14x <input type="checkbox"/> 15-19x <input checked="" type="checkbox"/> 20x u. mehr <input type="checkbox"/> | |
| Wie häufig müssen Sie nachts Wasserlassen? nein <input type="checkbox"/> 1x <input type="checkbox"/> 2x <input type="checkbox"/> 3x <input checked="" type="checkbox"/> 4 u. mehr <input type="checkbox"/> Wenn Sie nachts aufstehen, in wie weit stört Sie das? gering <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Haben Sie regelmäßig Geschlechtsverkehr? ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> (diese Frage können Sie auch unbeantwortet lassen, wenn Sie hierzu keine Angaben machen möchten) Wenn ja, verspüren (verspürten) Sie vermehrten Harndrang oder Schmerzen während oder kurz nach dem Geschlechtsverkehr? nie <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> häufig <input type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> Vermeiden Sie deshalb Geschlechtsverkehr? nie <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> häufig <input type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> | |
| Verspüren Sie Schmerzen in der Harnblase oder im Unterbauch (auch zum Beispiel in der Harnröhre, in der Scheide, im Dammbereich)? nie <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> häufig <input checked="" type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> | |
| Haben Sie erneuten Harndrang kurz nach dem Wasserlassen? nie <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> häufig <input checked="" type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> | |
| Wenn Sie Schmerzen im Blasenbereich haben, wie sind diese? gering <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark <input checked="" type="checkbox"/> Wie häufig stören Sie diese Schmerzen? nie <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> häufig <input checked="" type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> | |
| Wenn Sie vermehrten Harndrang haben, wie stufen Sie ihn ein? gering vermehrt <input type="checkbox"/> mittel <input type="checkbox"/> stark <input checked="" type="checkbox"/> Wie häufig stört Sie dieser vermehrte Harndrang? nie <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> häufig <input checked="" type="checkbox"/> immer <input type="checkbox"/> | |
| Wir wollen auch die Ergebnisse Ihrer EMDA- (Blasenspülungs)-Behandlung erfassen, daher die folgenden Fragen: | |
| Wie oft ist diese EMDA-Behandlung bisher durchgeführt worden: 1x <input type="checkbox"/> 2x <input type="checkbox"/> 3x <input checked="" type="checkbox"/> 4 u. mehr <input type="checkbox"/> | |
| Ist eine Verbesserung der Beschwerden nach der EMDA (Blasenspülungs-) Behandlung eingetreten? nein <input type="checkbox"/> gering <input type="checkbox"/> mittel <input checked="" type="checkbox"/> stark (keine Beschwerden mehr) <input type="checkbox"/> | |
| Wie schnell ist diese Verbesserung eingetreten?? innerhalb v. 1 Monat <input checked="" type="checkbox"/> innerhalb v. 2 Monaten <input type="checkbox"/> (bitte grob abschätzen) eigene Angaben: | |
| Wie lange hat diese Verbesserung angehalten? 1 Woche <input type="checkbox"/> 2 Wochen <input type="checkbox"/> 1 Monat <input type="checkbox"/> 3 Monate <input checked="" type="checkbox"/> 6 Monate <input type="checkbox"/> (bitte grob abschätzen) eigene Angaben: <i>untere Schiene, d</i> | |
| Welche Probleme (Komplikationen) sind nach der EMDA-Behandlung aufgetreten? Stark blutiger Urin <input type="checkbox"/> Blasenentzündung <input checked="" type="checkbox"/> andere <input type="checkbox"/> | |
| Welche? <i>?</i> | |
| Würden Sie die EMDA-Behandlung gern fortsetzen? ja <input checked="" type="checkbox"/> vielleicht <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> | |
| Würden Sie die EMDA-Behandlung gern wieder anfangen? ja <input type="checkbox"/> vielleicht <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> | |
| Haben Sie Ihre Blasenfüllungs-Menge (Ihr Volumen) schon häufiger bestimmt? ja <input type="checkbox"/> nein <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Wieviel Milliliter sind es meist (durchschnittlich)? (eigene Angaben)ml | |
| Welche Medikamente nehmen Sie zur Zeit wegen Ihrer Blasenbeschwerden ein? <i>Wistrumalgin, Fentanyl bei akutem Fall Antisialog</i> | |
| Welche weiteren Behandlungen haben Sie nach der EMDA-Behandlung (bei unveränderten Beschwerden) begonnen bzw. durchgeführt (bitte alles, soweit bekannt, angeben)? Keine <input checked="" type="checkbox"/> Nur Medikamente <input type="checkbox"/> Elektrostimulation <input type="checkbox"/> Botox-Spritzen in die Blase <input type="checkbox"/> Nervenblockade <input type="checkbox"/> Uropol/Zystostat-Blasenspülung (Instillation) <input type="checkbox"/> Physiotherapie <input type="checkbox"/> andere <input type="checkbox"/> | |
| welche? | |
| Haben Sie noch besondere Angaben oder Mitteilungen, bitte fügen Sie diese hier ein. <i>Erneute Blasenentzündung nach der letzten EMDA-Behandlung eingetreten</i> | |
| Um gegebenenfalls weitere Befunde zu erhalten, würden wir Sie bitten, uns den Namen und die Anschrift (sofern vorhanden) anzugeben Ihres (jetzigen) Urologen: <i>Dr. Kaspar Heurich</i> und Ihres Hausarztes: <i>Peter Gelsow Hermannstr. 66578 Nk</i> | |
| Senden Sie den Bogen ausgefüllt (soweit Sie können) in dem beiliegenden Umschlag zurück! Vielen Dank! | |

Abb- 3 Ausgefülltes Exemplar des eigenen Fragebogens

Diagnose der interstitiellen Zystitis und des Pelvic Pain Syndroms
Pelvic Pain und Urgency / Frequency Patient Symptom Scale (PUF)

Umkreisen Sie was am besten beschreibt wie Sie sich fühlen.

| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | Symptom Score | Bother Score | |
|--|-------|--------------|--------|-------|-----|---------------|--------------|--|
| 1. Wie häufig müssen Sie am Tag Wasserlassen? | 3-6 | 7-10 | 11-14 | 15-19 | 20+ | | | |
| 2. a. Wie häufig müssen Sie nachts Wasserlassen? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4+ | | | |
| b. Wenn Sie nachts zum Wasserlassen aufstehen, in wie weit stört Sie das? | Nicht | Gering | Mittel | Stark | | | | |
| 3. Haben Sie regelmäßig Geschlechtsverkehr? ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> | | | | | | | | |
| 4. a. Wenn ja, verspüren Sie vermehrt Schmerzen oder Harndrang während oder kurz nach dem Geschlechtsverkehr? | Nie | Manchmal | Häufig | Immer | | | | |
| b. Vermeiden Sie deshalb Geschlechtsverkehr? | Nie | Manchmal | Häufig | Immer | | | | |
| 5. Verspüren Sie Schmerzen in der Harnblase oder im Unterbauch (auch zum Beispiel in der Scheide, im Dammbereich)? | Nie | Gelegentlich | Häufig | Immer | | | | |
| 6. Haben Sie erneuten Harndrang kurz nach dem Wasserlassen? | Nie | Gelegentlich | Häufig | Immer | | | | |
| 7. a. Wenn Sie Schmerzen haben, wie sind diese? | | Gering | Mittel | Stark | | | | |
| b. Wie häufig stören Sie diese Schmerzen? | Nie | Gelegentlich | Häufig | Immer | | | | |
| 8. a. Wenn Sie vermehrten Harndrang haben, wie stufen Sie ihn ein? | | Gering | Mittel | Stark | | | | |
| b. Wie häufig stört Sie dieser vermehrte Harndrang? | Nie | Gelegentlich | Häufig | Immer | | | | |
| SYMPTOMSCORE (1,2a,4a,5,6,7a,8a) | | | | | | | | |
| BOTHERSCORE (2b,4b,7b,8b) | | | | | | | | |
| TOTALSCORE (Symptom Score + Bother Score)= | | | | | | | | |

Abb. 4 Deutsche Version des Pelvic Pain und Urgency / Frequency Fragebogens

4. Ergebnisse der Fragebögen und Beschreibung der Studienpopulation

4. 1 Fragebogenresonanz

Der Fragebogen wurde an 78 Patienten verschickt, die sich von 01/2004 bis einschließlich 04/2006 in der Urologischen Klinik der Universitätskliniken des Saarlandes einer Behandlung wegen IC unterzogen.

63 der 78 Patienten haben den beantworteten Fragebogen zurückgeschickt. Hiermit ergibt sich eine Resonanz von 81%. Die folgenden Ergebnisse basieren auf den Angaben dieser 63 Fragebögen und der vorhandenen Datenbank. Wenn keine Angaben der Patienten vorlagen, wurden diese in der Regel nicht in die %-Angaben miteinbezogen.

4. 2 Wohnort der eigenen IC-Patienten

Um die Bedeutung eines Zentrums für IC-Patienten aufzuzeigen, wurde auch der Wohnort der Patienten erfragt. Es wird deutlich, dass 17% (n=13) Patienten über 80 Kilometer Anreise zur Urologischen Klinik in Homburg auf sich nehmen (Abb. 5).

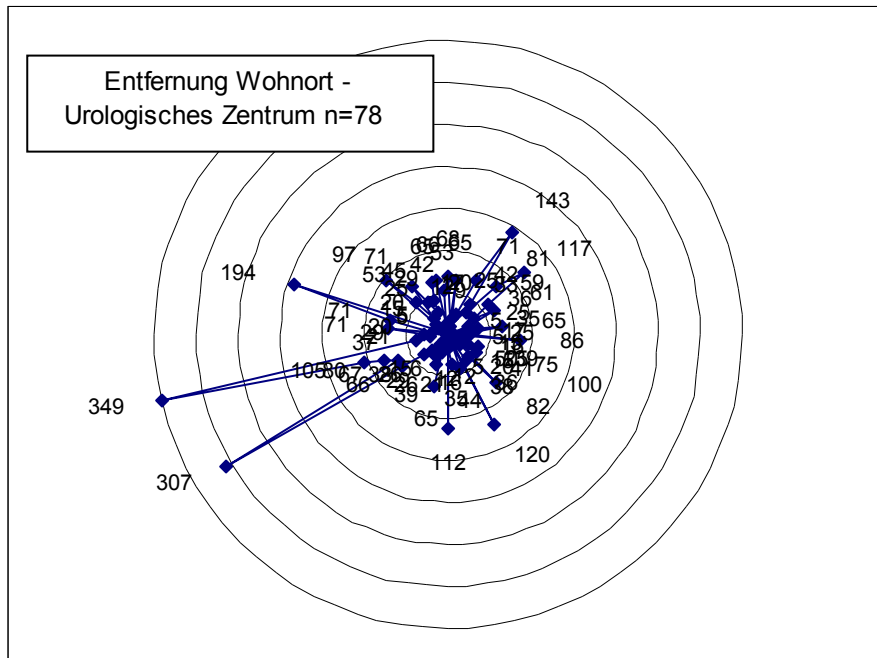


Abb. 5 Entfernung zum Therapiezentrum Homburg (n=78)

4. 3 Altersverteilung zum Zeitpunkt der Befragung

Zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung waren die IC-Patienten (mit EMDA The-

rapie) zwischen 21 und 83 Jahre alt. In absteigender Häufigkeit fand man mit 26% (n=20) Patienten zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr, 23% (n=18) der Patienten waren älter als 70 Jahre und nur 17% (n=13) waren jünger als 40 Jahre. Daraus ergibt sich ein Durchschnittsalter von 57,35 Jahren (Median=60) mit einer Standardabweichung von 15,96 Jahren.

Das Säulendiagramm in Abbildung 6 zeigt die Übersicht über die Altersverteilung der angeschriebenen Patienten zum Zeitpunkt der Befragung.

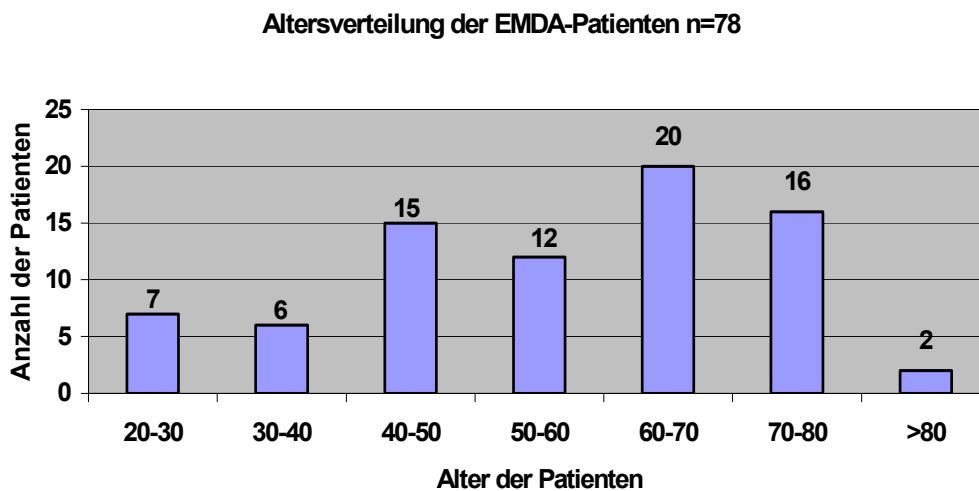


Abb. 6 Altersverteilung der EMDA-Patienten, die einen Fragebogen erhalten haben

4. 4 Geschlechtsverteilung

8 der 78 mit EMDA behandelten Patienten, an die der Fragebogen verschickt wurde, waren männlichen Geschlechts. Frauen sind damit in unserer Erhebung 9 Mal häufiger betroffen als Männer. Dies spiegelt die typische Geschlechtsverteilung der Patienten mit Interstitieller Cystitis wider.

4. 5 Fragen zu den typischen IC-Symptomen

4. 5. 1. Pollakisurie

Definitionsgemäß bedeutet das Symptom der Pollakisurie häufiges Wasserlassen mit kleineren Urinmengen. Eine Absolutzahl von Toilettenbesuchen, ab der man von Pollakisurie spricht, ist nicht definiert. Normale Miktionsintervalle betragen bei Blasengesunden 2-4 Stunden, woraus sich eine Tagesmiktionsfrequenz von 3-6

Mal – eine Trinkmenge von 1-2 Litern vorausgesetzt - ergibt. Im eigenen Patientengut gaben nur 13% (n=8) an, maximal bis zu sechsmal tagsüber die Toilette aufsuchen zu müssen. Nach den oben genannten Kriterien leiden 87% (n=54) der Patienten an Pollakisurie, wobei diese bei 29% (n=18) mit 7-10 Toilettengängen/die gering ausgeprägt und bei 19% (n=12) mit über 20 Miktionen pro Tag extrem ausgeprägt ist (Abb. 7).

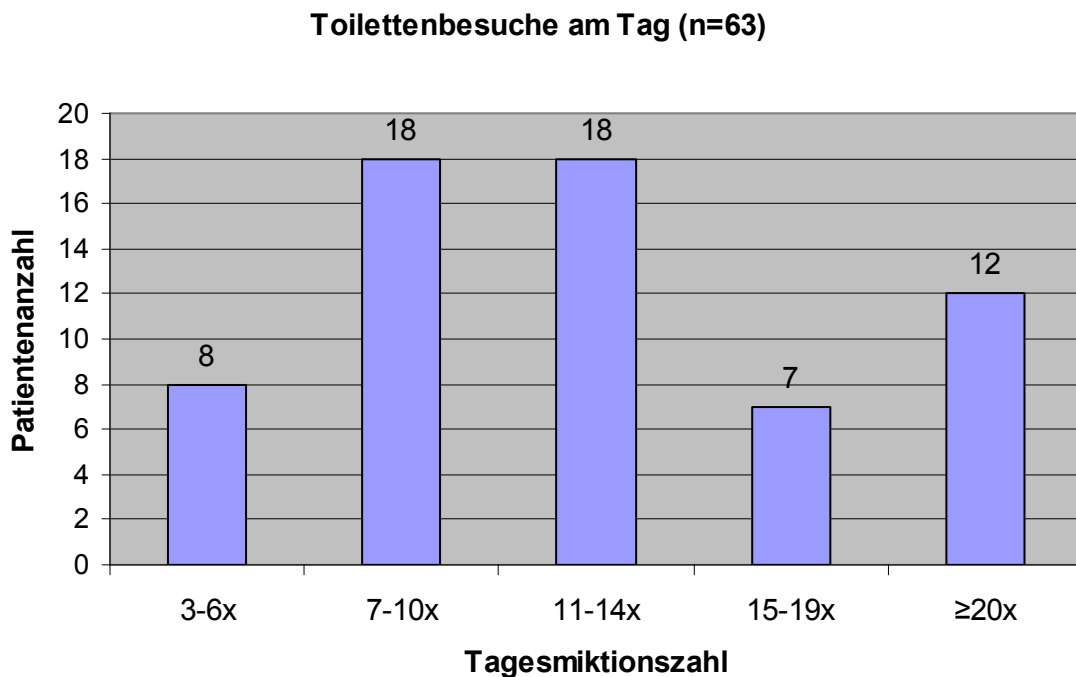


Abb. 7 Miktionsfrequenz am Tag

4. 5. 2 Nykturie

Bei 94% (n=59) der IC-Patienten fand sich eine Nykturie (Abb. 8). 51% (n=32) der Patienten, also etwa die Hälfte, gaben an, dreimal und häufiger nachts die Toilette aufsuchen zu müssen. Allerdings fand sich auch ein kleiner Anteil von 6% (n=4), der keine Nykturie angab.

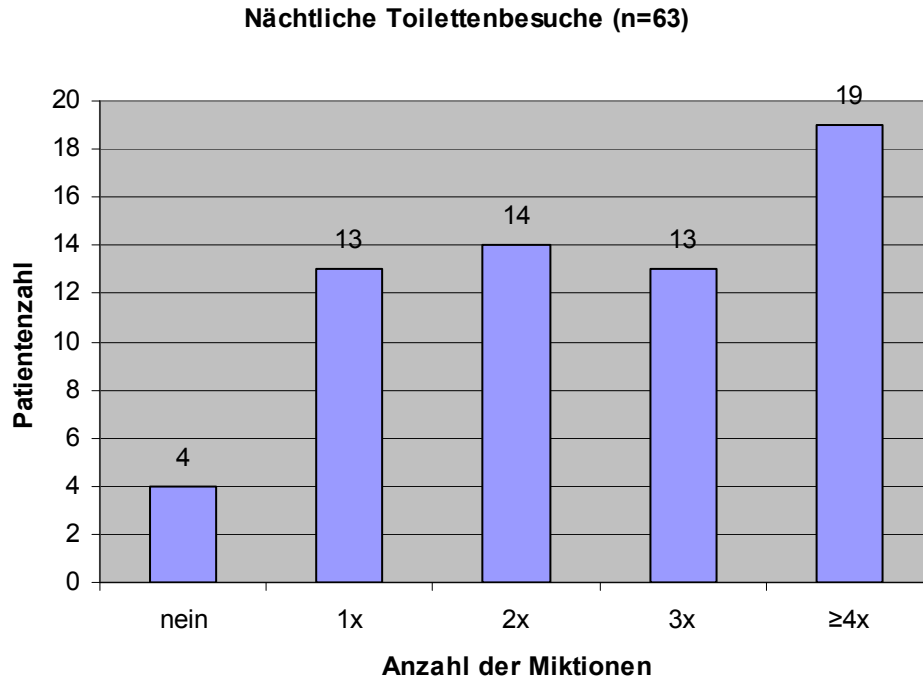


Abb. 8 Nächtliche Miktionsfrequenz

4. 5. 3 Nächtliche Ruhestörung

82% (n=47/57) der IC-Patienten fühlten sich nachts wegen der Toilettenbesuche in ihrer Ruhe gestört (Abb. 9). Mehr als zwei Drittel der Patienten 79% (n=45/57) gaben an, dass diese Beeinträchtigung mittel bis stark einzustufen ist.

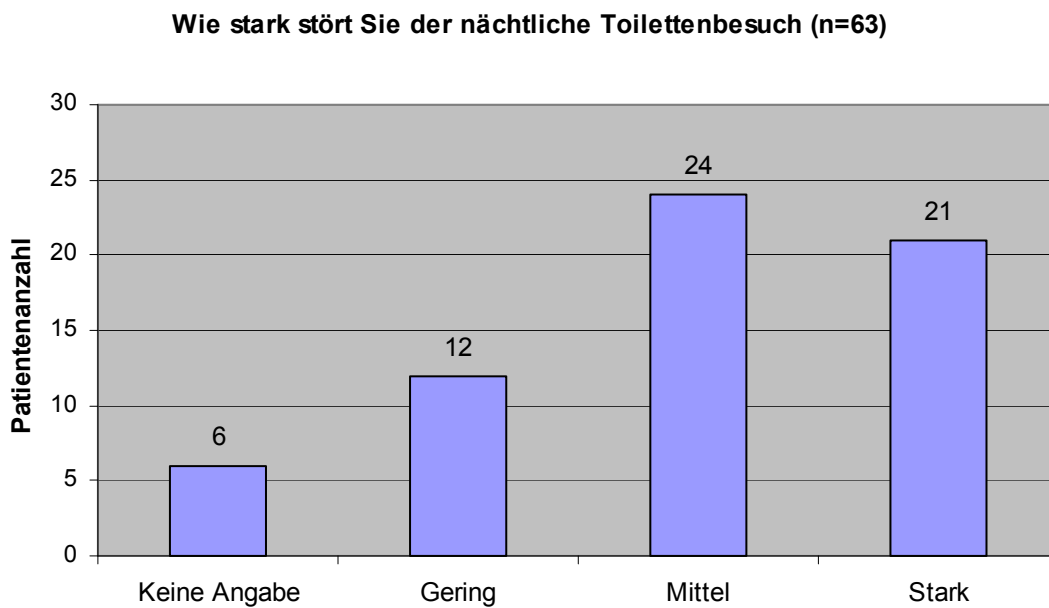


Abb. 9 Nächtliche Ruhestörung wegen Toilettenbesuchen

4. 5. 4 Vergleich der Nykturie zur Störung der Befindlichkeit

Der Vergleich der Nykturie zur Störung der Befindlichkeit ist dahingehend aufschlussreich, dass die Anzahl der nächtlichen Toilettenbesuche nicht unbedingt mit der Beeinträchtigung der Befindlichkeit korreliert: Der Anteil der Patienten, der 2 bzw. 3 Mal nachts zur Toilette geht, ist etwa gleich (21% vs 22%); jedoch ist die Rate dieser Patienten, die sich hierdurch „stark“ gestört fühlen in der Nykturiegruppe mit einer dreimaligen Frequenz doppelt so hoch wie die der Patienten mit zweimaliger Nykturie (46% vs 21%) (Abb. 10). Die Gruppe mit >4 Mal Nykturie ist mit 30% die größte; hier fühlten sich sogar 52% „stark“ gestört.

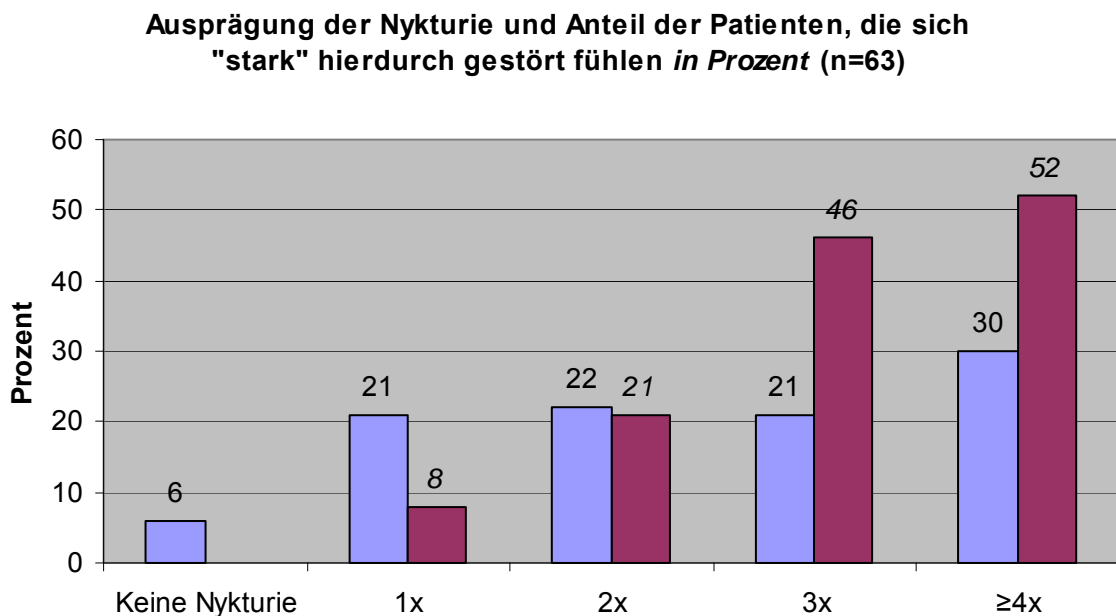


Abb. 10 Verteilung der Nykturiezahl und Anteil der sich hierdurch jeweils "stark" in der Nachtruhe gestörten Patienten

Interessant ist weiterhin, dass sich 57% der Patienten mit zweimaliger Nykturie bereits „mittelmäßig“ in ihrer Nachtruhe gestört fühlen (Abb. 11).

Ausprägung der Nykturie und Anteil der Patienten, die sich "mittelmäßig" hierdurch gestört fühlen in Prozent (n=63)

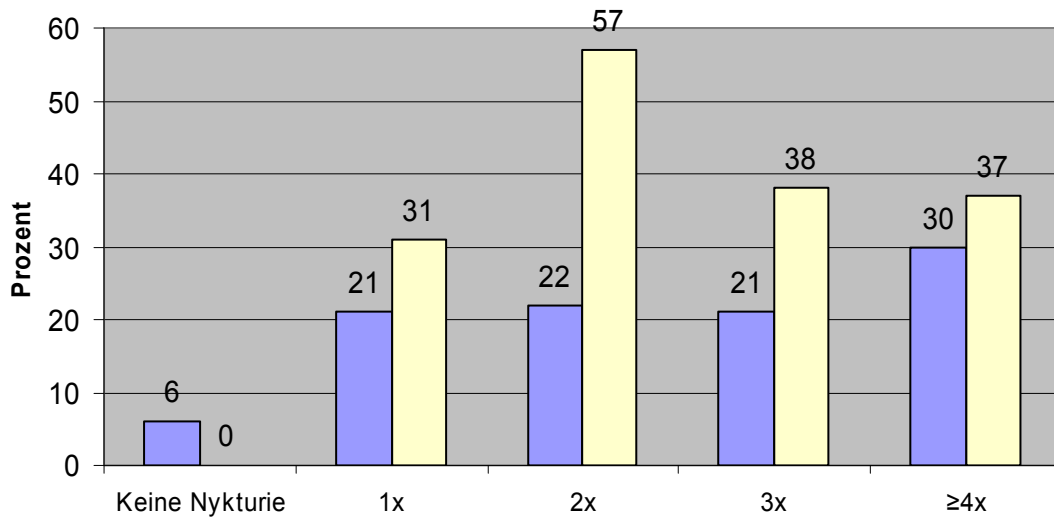


Abb.11 Vergleich von Nykturie zur Störung der Befindlichkeit

4. 5. 5 Schmerzen

89% (n=54/61) der IC-Patienten beklagten eines der drei Symptome der IC-Trias, nämlich Schmerzen. Weit mehr als die Hälfte der Patienten (66%, n=40/61) gab an, dass diese Beeinträchtigung häufig bzw. immer vorhanden ist (Abb. 12).

Frage: Verspüren Sie Schmerzen in Harnblase oder Unterbauch (n=63) ?

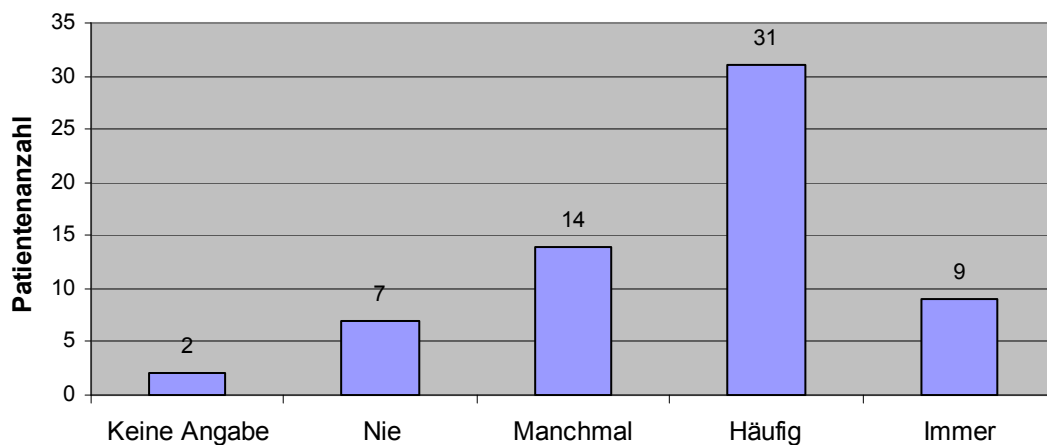


Abb. 12 Schmerzhäufigkeit im Bereich der Blase (bzw. des Unterbauchs)

4. 5. 6 Vergleich der Schmerzhäufigkeit zu deren Intensität und zur Störung der Befindlichkeit

Auch bei diesem Vergleich werden Diskrepanzen deutlich (Abb. 13): während 23% (n=14/61) manchmal Schmerzen angaben, wurden diese Schmerzen bei 41% (n=23/56) in der Intensität als mittel eingestuft und nur bei 19% (n=11/57) waren diese Beschwerden störend.

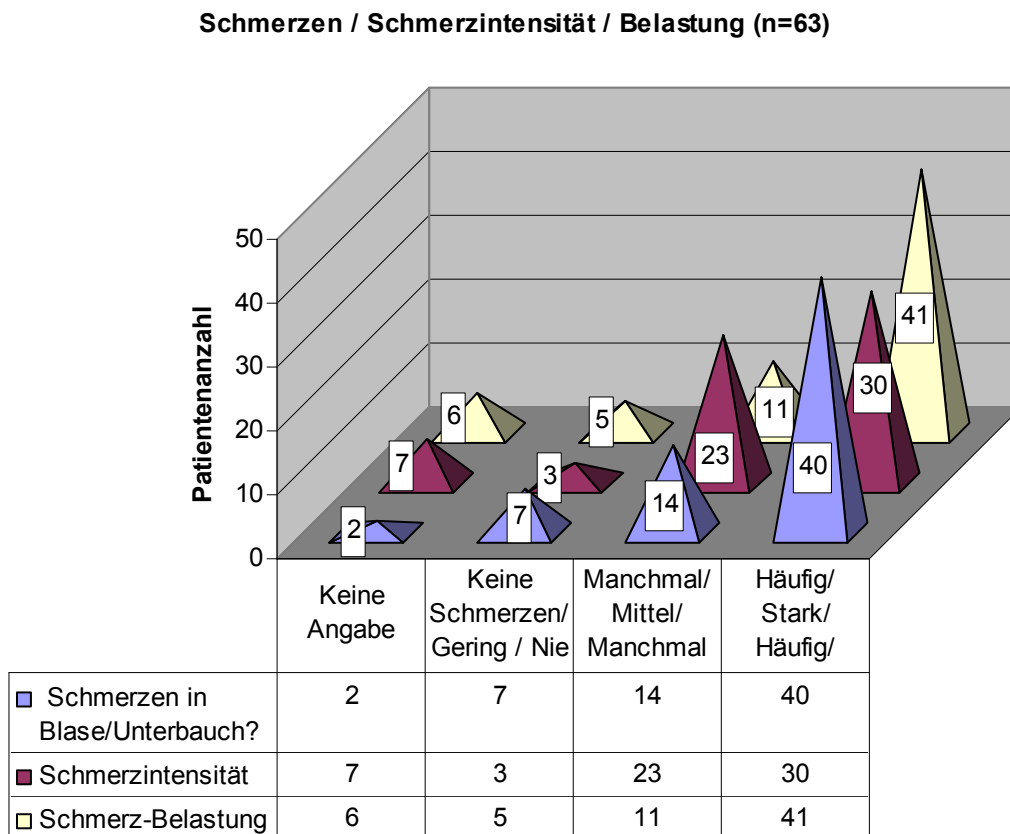


Abb. 13 Vergleich der Schmerzhäufigkeit zu deren Intensität und zur Störung der Befindlichkeit

4. 5. 7 Angaben zum Harndrang

74% (n=45/61) der IC-Patienten fühlten sich durch den Harndrang häufig bzw. immer gestört (Abb. 14), wobei die Mehrzahl der Patienten einen mittleren (45%, n=28/62) und starken (44%, n=27/62) Harndrang angab. Ein Patient machte keine Angaben zur Intensität des vermehrten Harndrangs. 11% (n=7/62) der Patienten berichteten, dass der Harndrang gering einzustufen ist.

Wie häufig stört Sie dieser Harndrang? Wie stufen Sie vermehrten Harndrang ein? (n=63)?

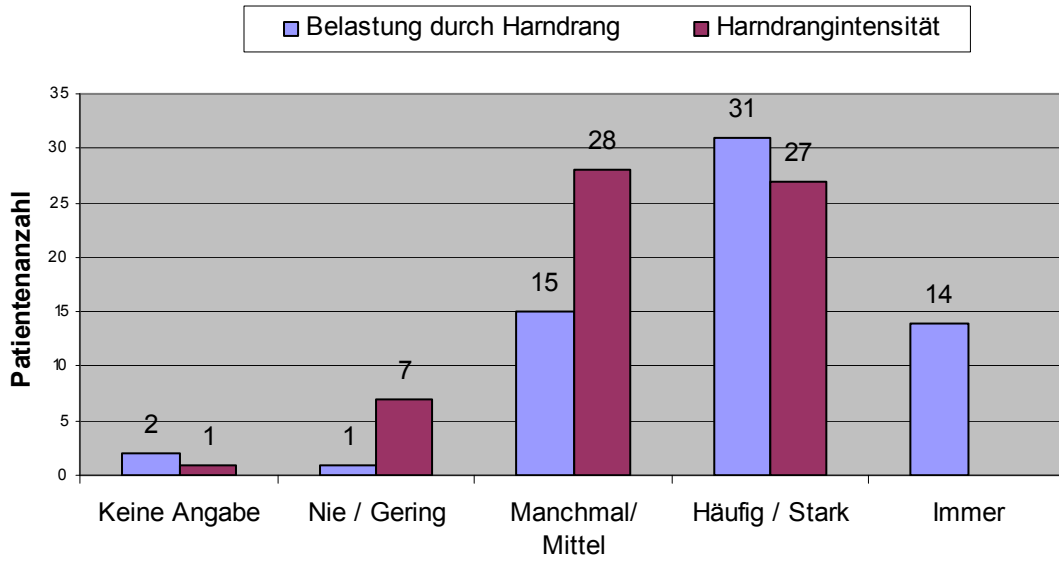


Abb. 14 Harndrang (Belastung für den Patienten und Intensität)

Die Abbildung 15 belegt zudem, dass IC-Patienten häufig durch erneuten Harndrang kurz nach Entleerung der Blase beeinträchtigt waren. Fast die Hälfte der Patienten (49%, n=30/61) gab an, kurz nach der Miktion häufig oder immer einen erneuten Harndrang zu verspüren.

Haben Sie erneuten Harndrang kurz nach dem Wasserlassen (n=63)?

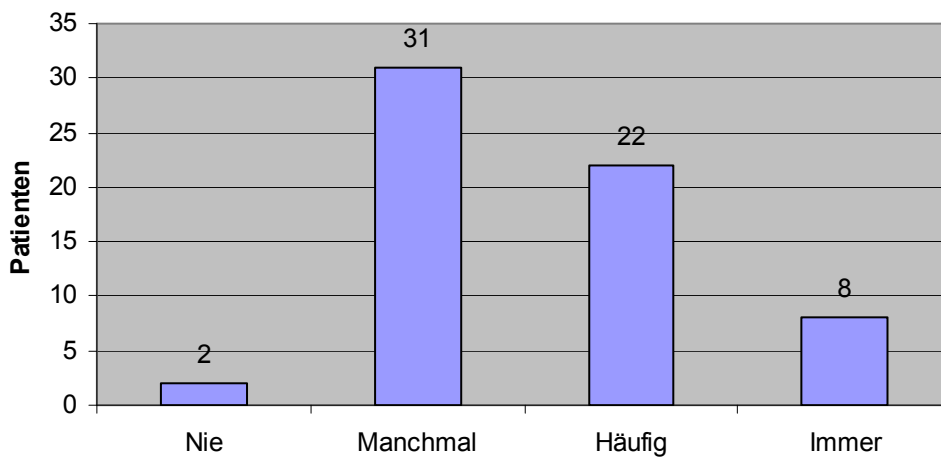


Abb. 15 Erneuter Harndrang kurz nach dem Wasserlassen

4. 5. 8. Beeinträchtigung von Harndrang und Schmerzen im Vergleich

Insgesamt gaben 60 von 62 Patienten (97%) Harndrang in verschiedener Ausprägung an, die Schmerzproblematik (siehe 4. 5. 5) wurde im Vergleich nahezu gleich häufig - nämlich von 54 der 61 Patienten (89%) - genannt (siehe Abb. 12). In Abbildung 16 wird weiterhin deutlich, dass der Anteil der Patienten, die sich immer durch Harndrang gestört fühlen, praktisch ebenso hoch ist wie der Anteil derjenigen, von denen Schmerzen immer als störend empfunden werden (23%, n= 14/61 vs 28%, n=16/57).

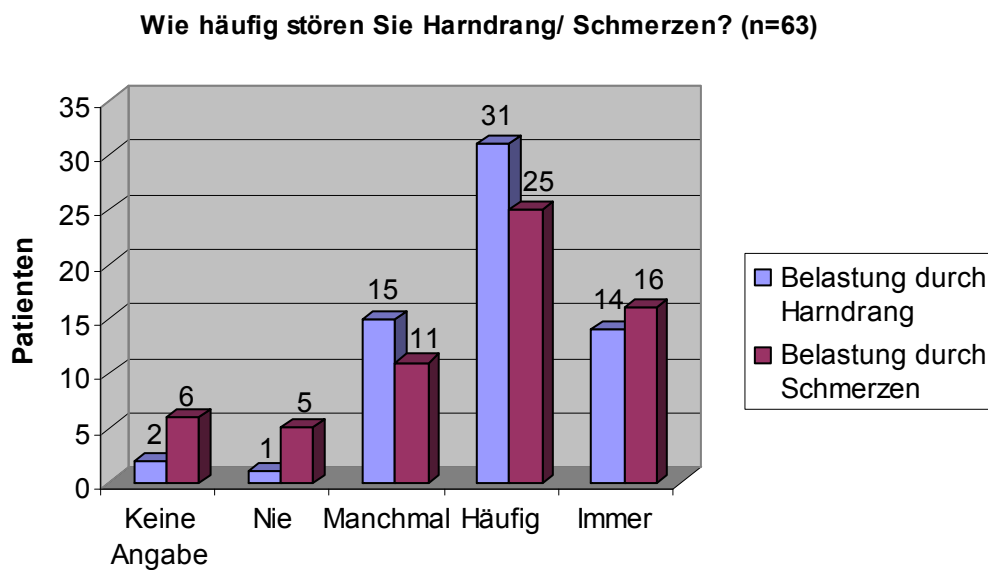


Abb. 16 Vergleich von Störung durch den Harndrang und Störung durch Schmerzen

4. 6 Sexualanamnese

4. 6. 1 Sexuelle Aktivität

Desweiteren haben wir den IC-Patienten Fragen zu ihrem Sexualleben gestellt, wobei dem Patienten selbstverständlich freigestellt war, hierzu Antworten zu geben. Tatsächlich haben auch 13 der 63 Patienten keine Angaben zu diesen Fragen gemacht. Die Fragen zum Geschlechtsverkehr (GV) erschienen uns allerdings wichtig, da Symptome und Befindlichkeitsstörungen diesbezüglich bei IC-Patienten häufig sind. Zwei Drittel der Patienten die uns antworteten (66%, n=33/50) gaben im eigenen Kollektiv an, keinen GV zu haben (Abb.17).

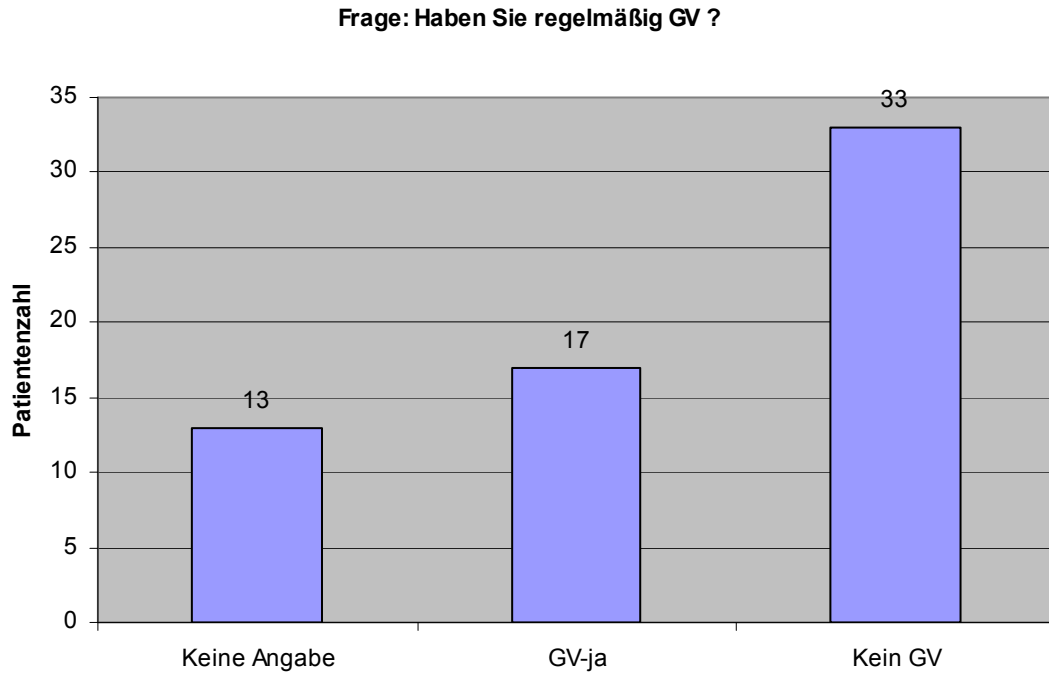


Abb. 17 Angaben zum Geschlechtsverkehr (n=63)

4. 6. 2 Vermeidung von GV

Häufige Gründe, warum IC Patienten GV als unangenehm empfinden und diesen vermeiden, sind einsetzender akuter Harndrang (HD) und Schmerzen. Abb. 18 zeigt, wie häufig HD und Schmerzen während des GV auftreten und auf GV verzichtet wird. Auffällig ist der Anteil von 40% (n=25) bzw. 43% (n=27), die auf unser Angebot zurückgekommen sind, diese sensiblen Fragen nicht zu beantworten. Weiterhin haben nach eigenen Angaben jeweils nur 2 Patienten keine Schmerzen bzw. Harndrang während des GV und vermeiden diesen somit auch nicht.

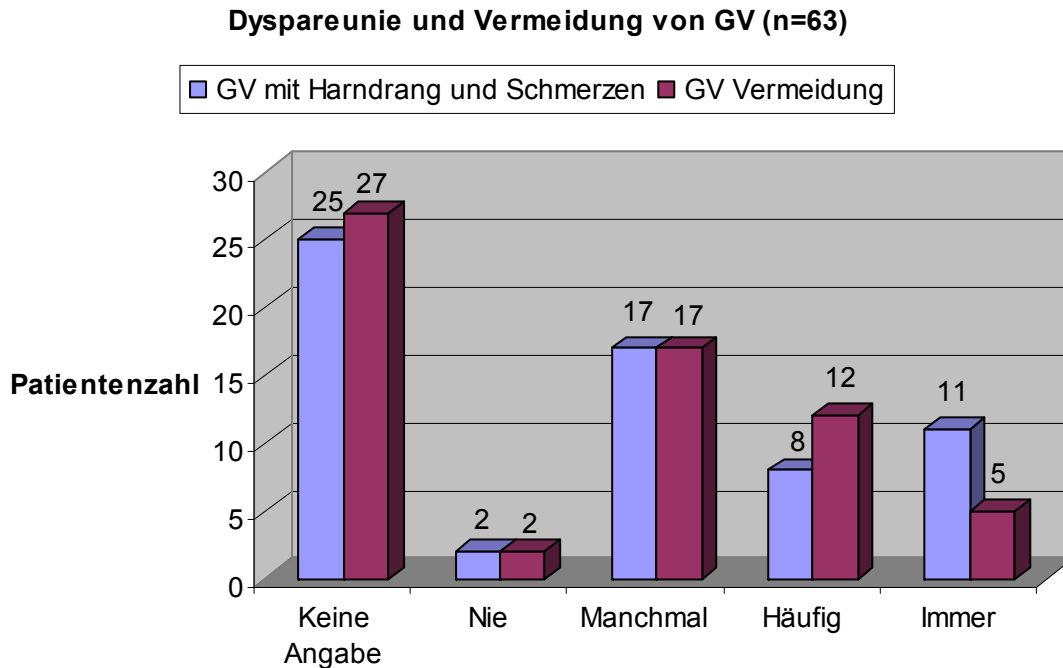


Abb. 18 Dyspareunie und GV Vermeidung

4. 7 Behandlung der IC-Patienten

4. 7. 1 Medikamentöse Therapie der IC-Patienten

Bei dem insgesamt inhomogenen Krankenkollektiv wurden sehr unterschiedliche Behandlungen durchgeführt. Im Rahmen der Erhebung wurde auch die Frage gestellt, welche medikamentöse Behandlung bisher erfolgt ist (Tabelle 6). Mehrfachnennungen waren möglich.

| Medikation | Anzahl der Nennungen | % - Anteil |
|---|---------------------------|----------------------------|
| Schmerzmedikation (Opoide / NSAR / Amitryptilin) | 16 (5 / 8 / 3) | 50 (16 / 25 / 9) |
| Antibiotika | 7 | 22 |
| Anticholinergika | 7 | 22 |
| Andere | 2 | 6 |

Tab. 6: Medikamentenanamnese zum Zeitpunkt der Befragung

4. 7. 2 Weitere Therapiemaßnahmen

Die Patienten wurden auch gefragt, welche anderen Therapie-Maßnahmen - außer der genannten medikamentösen Behandlung und der EMDA-Therapie - noch durchgeführt wurden oder noch erfolgen (Abb. 19). Zu den Angaben „Andere“ gehören auch Akupunktur oder Yoga, die von den Patienten separat genannt wurden.

Auf jeden Fall wird mit diesen Angaben deutlich, dass die IC-Patienten oft eine multimodale Therapie erhalten.

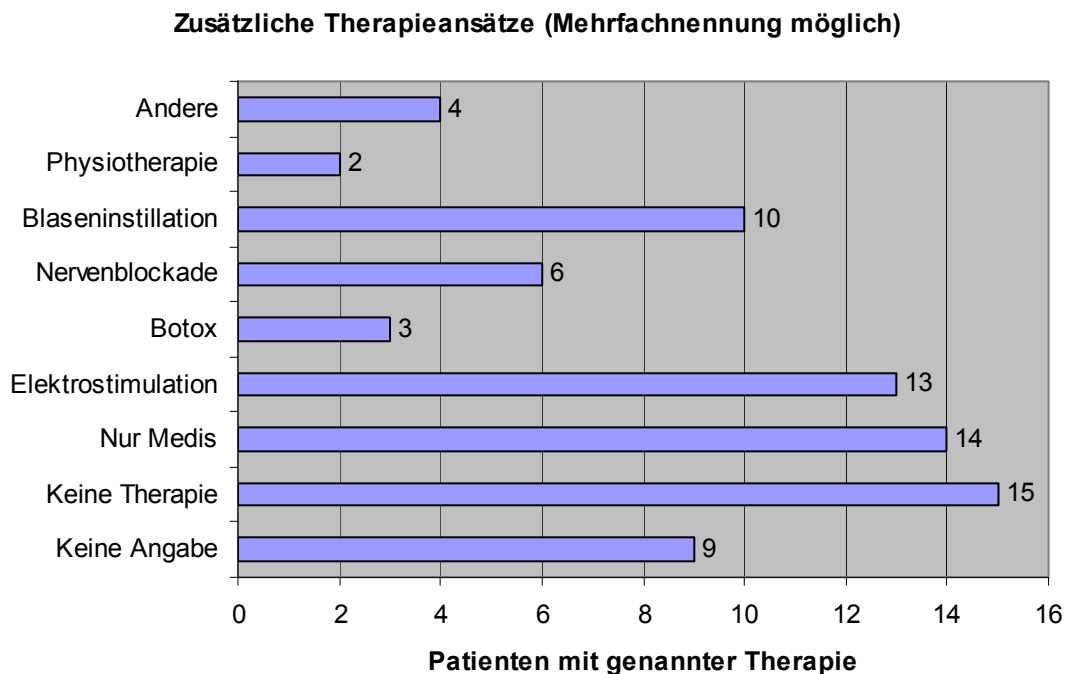


Abb. 19 Frage nach der Anwendung weiteren Therapieansätzen

Bemerkenswert ist an dieser Stelle, dass im Beobachtungszeitraum von 2001 bis 2006 lediglich eine Patientin einer operativen Therapie zugeführt werden musste. Die Leidensgeschichte dieser Patientin zog sich bereits über 12 Jahre zum Zeitpunkt der Erstvorstellung, bevor sie sich in unserer Klinik mit dem Wunsch nach einer Blasenentfernung wegen quälender Pollakisurie (>20/ Tag), Nykturie >4 Mal pro Nacht und ständigem Harndrang und Schmerzen vorstellte. Urodynamisch zeigte sich bereits eine Low-compliance Schrumpfbliase mit Blasenvolumina von

max. 150ml. Zunächst erfolgte eine EMDA-Therapie, um den operativen Eingriff zu vermeiden. Als sich nach 2 Behandlungen nicht der gewünschte Erfolg einstellte, erhielt sie gemäß ihrem Wunsch ein Ileumconduit, mit dem sie aktuell ca 3 Jahre nach der Operation (08/2004) unverändert gut zurecht kommt.

4. 8 EMDA-Behandlungsergebnisse

4. 8. 1 Anzahl der EMDA-Therapiesitzungen

Da die EMDA-Behandlung, insbesondere bei guter Verträglichkeit und Wirkung, wiederholt werden kann bzw. dies in der Regel auch problemlos möglich ist, war es von Interesse, Angaben zur Häufigkeit der Anwendungen zu erhalten (Abb. 20). Über die Hälfte der Patienten (52%, n= 33) haben bisher mindestens 4 Sitzungen mit EMDA-Applikationen durchführen lassen.

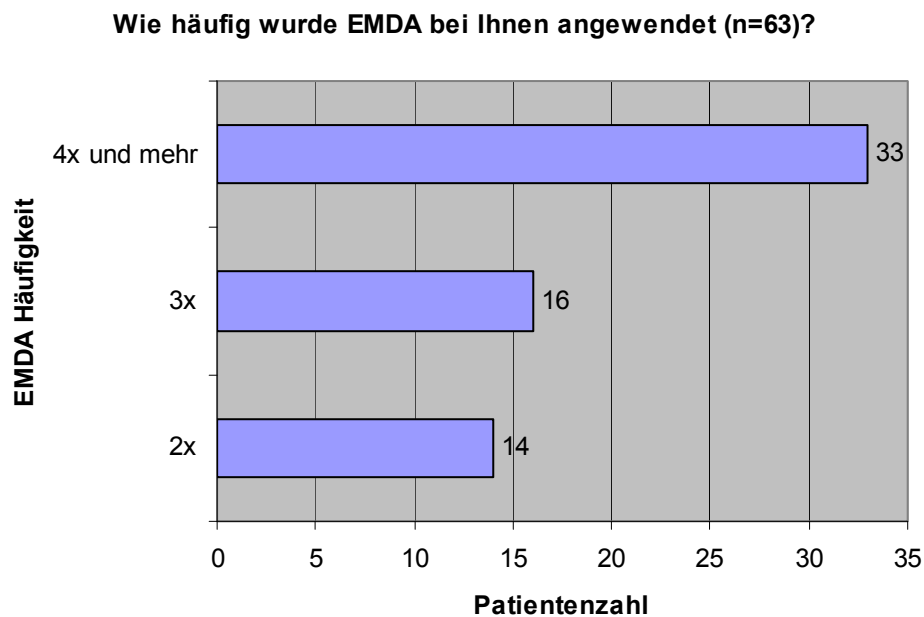


Abb. 20 Anzahl der bisherigen EMDA-Anwendungen pro Patient

4. 8. 2 Akzeptanz der EMDA Therapie

Speziell galt es, die Akzeptanz der EMDA-Therapie zu analysieren (Abb 21). Nur 16% (n=10/61) gaben keinen Erfolg der EMDA-Therapie an, demgegenüber fanden sich 83% (n=51/61) IC-Patienten, die eine Besserung bemerkten.

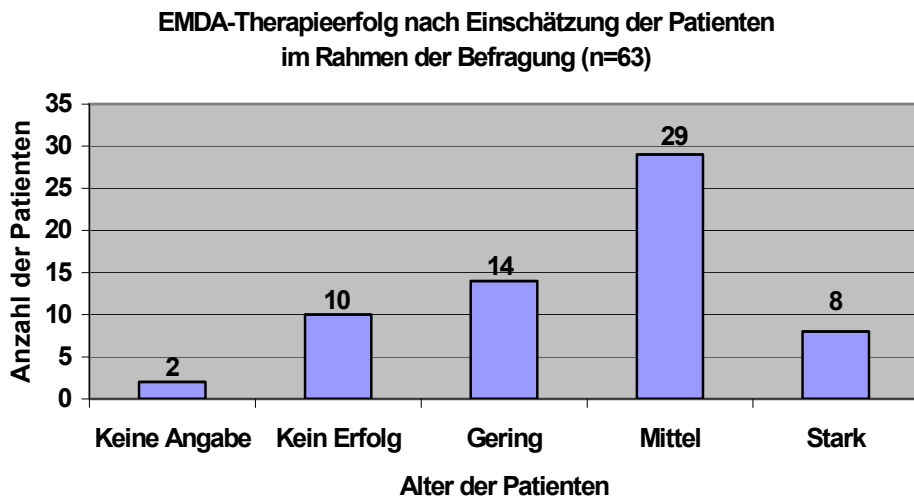


Abb. 21 Akzeptanz der EMDA Therapie

Wird der Sachverhalt graphisch anders dargestellt, lässt sich der EMDA-Erfolg noch eindrucksvoller verdeutlichen (Abb. 22). Immerhin gaben 48% der Patienten an, einen deutlichen („mittelstarken“) Effekt verzeichnet zu haben. Weiterhin bezeichneten 13 % den Effekt sogar als „stark“, 23% demgegenüber als „gering“. Aufsummiert stehen also den 84% der Patienten, die einen Erfolg in verschiedener Ausprägung verspürten lediglich 16% Therapieversager gegenüber. 2 Patienten machten keine Angaben.

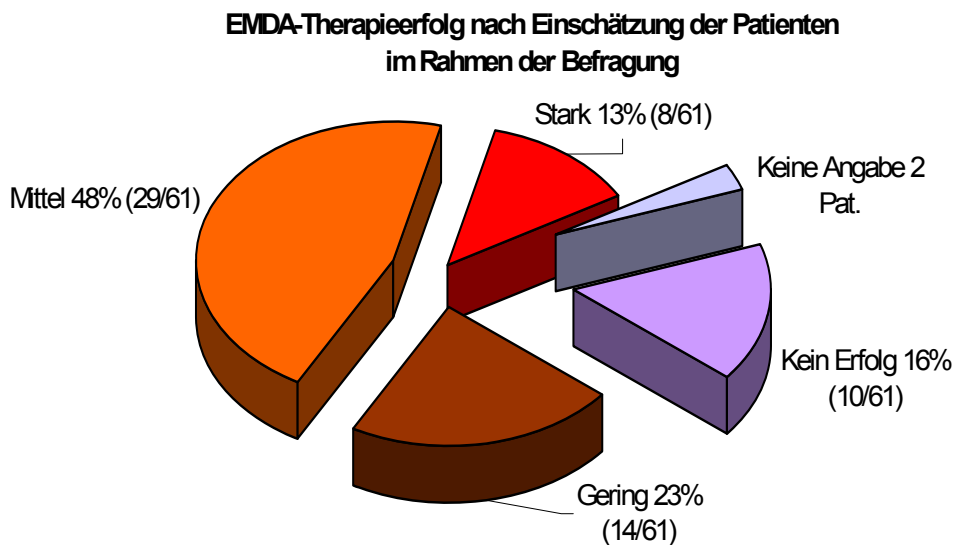


Abb. 22 EMDA-Therapieerfolg nach Einschätzung der Patienten

Auch der Wunsch nach Wiederholung bei 57% (n=33/58) der Patienten spiegelt wider, dass EMDA oft eine erwünschte Therapieoption darstellt, wenngleich 29% (n=17/58) eine weitere diesbezügliche Behandlung mit „Nein“ beantwortet haben. Eine neue EMDA-Therapieserie wünscht sich ein ähnlich hoher Anteil der Patienten, die diese Fragen beantwortet haben, nämlich 58% (n=23/40) (Abb. 23).

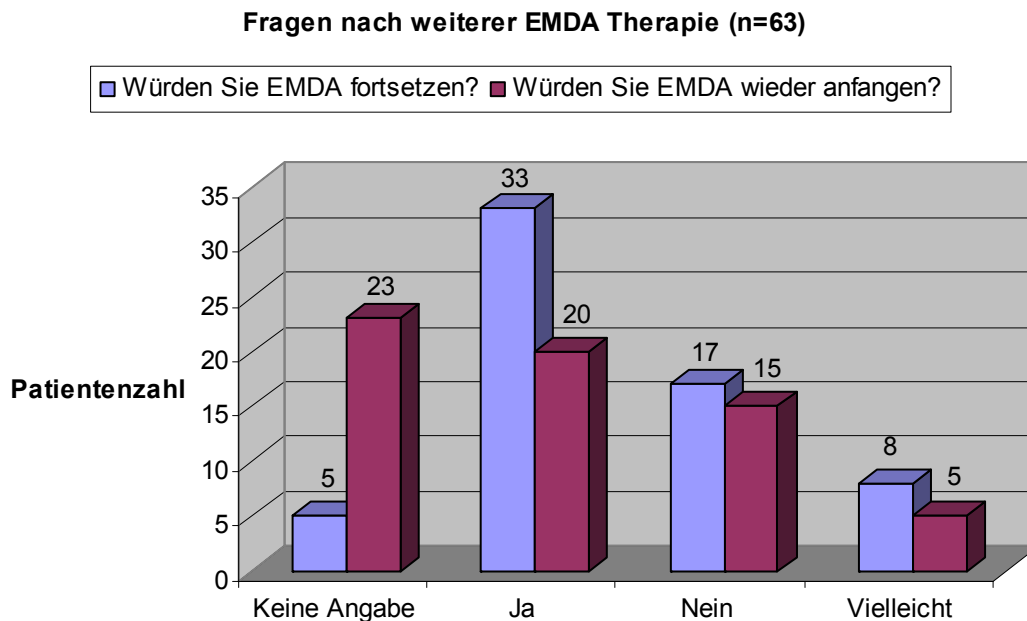


Abb. 23 Wunsch nach Fortsetzung bzw. Wiederholung der EMDA-Therapie

4. 8. 3 Zeit bis zum Therapieerfolg und Dauer der Linderung nach EMDA-Therapie

Um die Wirkung der EMDA-Behandlung zusätzlich einstuft zu können, wurde auch die Frage nach der Zeit bis zur Beschwerdebesserung nach den EMDA-Applikationen gestellt (Abb. 24). Die meisten (64%, n= 34/53) gaben einen Effekt innerhalb von 14 Tagen an.

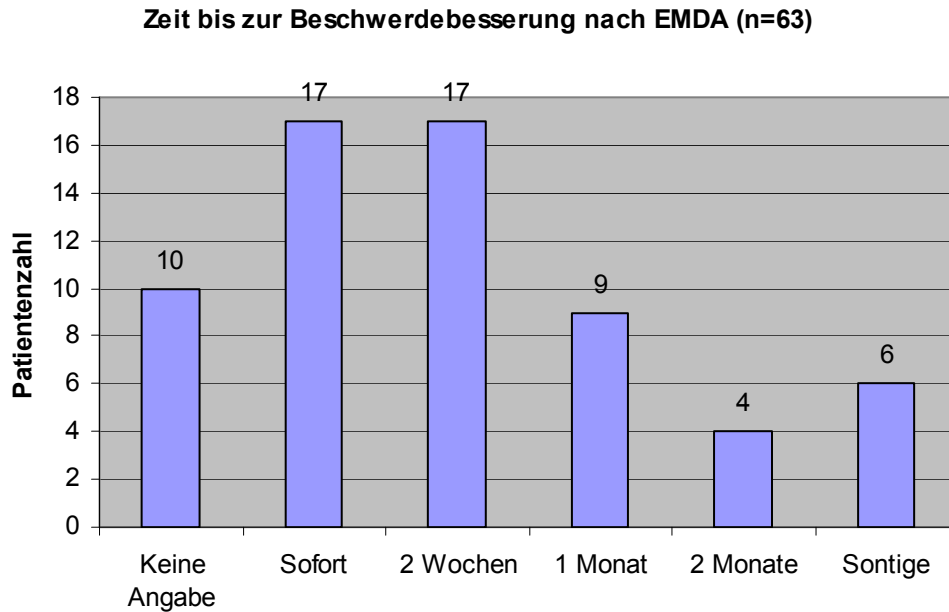


Abb. 24 Zeit bis zur Beschwerdebesserung nach EMDA-Therapie

Da die Symptome meist sehr quälend sind, galt es ganz besonders zu klären, wie lange die Wirkung der EMDA-Behandlung anhält. Die meisten (80%, n= 42/52) gaben einen Effekt von einem Monat oder länger an. 6 Monate und länger hielt der EMDA-Therapieerfolg immerhin bei 38% (n=20/52) (Abb. 25).

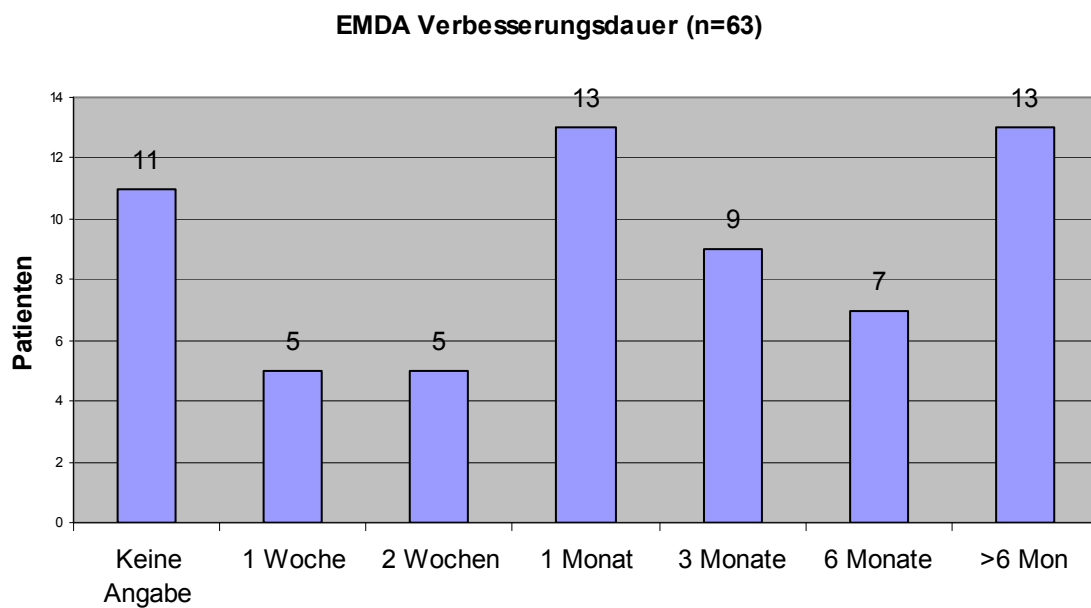


Abb. 25 Dauer der Beschwerdebesserung nach EMDA-Therapie

4. 9 Nebenwirkungen nach EMDA-Therapie

Von besonderem Interesse sind erwartungsgemäß die möglichen Nebenwirkungen der Behandlung und deren Häufigkeiten (Abb. 26). Die Mehrzahl der Patienten (49 %, n=27/55) gab keine posttherapeutischen „Probleme“ an, einige beklagten Harnwegsinfekte (24 %, n=13/55) bzw. eine Hämaturie (11%, n=6/55)

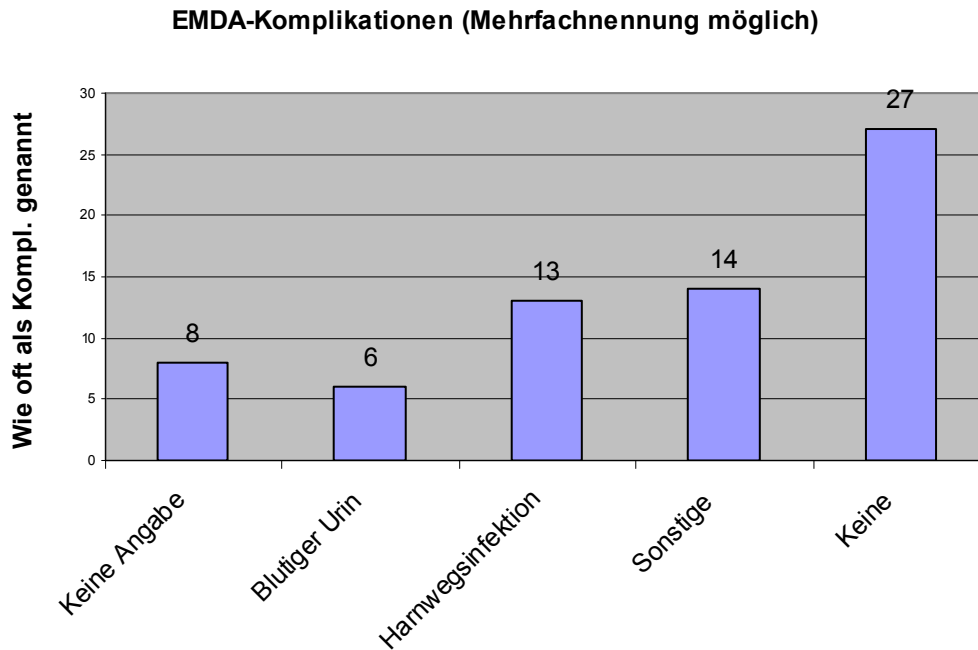


Abb. 26 Nebenwirkungen nach EMDA-Therapie

Neben den in Abb. 26 zum Ankreuzen vorgegebenen Komplikationen konnten die Patienten im Klartext weitere Angaben (z.B. Komplikationen, Nebenwirkungen) notieren. In der Tabelle sind die Notizen in absteigender Häufigkeit aufgelistet. (Tab. 7).

| Weitere Nebenwirkungen (Mehrfachnennung möglich) | Anzahl der Nennungen |
|---|----------------------|
| Keine | 37 |
| Schmerzen | 16 |
| Harndrang | 11 |
| Verschlimmerung der IC | 4 |
| Harnverhalt | 1 |

Tab. 7 Weitere Beschwerden nach EMDA-Therapie

Betrachtet man die Angaben der Tab. 7, so wurde am häufigsten (37 Mal) „keine Nebenwirkungen“ genannt. 4 Patienten bemerkten sogar eine Verschlimmerung.

4. 10 Urodynamik-Befunde vor EMDA-Therapie

Auch wenn eine prätherapeutische Urodynamik nicht zwingend erforderlich ist, war es von Interesse, die Daten derjenigen IC-Patienten, die vor der ersten EMDA-Applikation eine Urodynamik erhielten, auszuwerten. Es wurden auch nur diejenigen analysiert, bei denen die Untersuchung in der eigenen Klinik durchgeführt wurde (n=27). Es interessierte uns insbesondere, vor EMDA-Applikation den ersten Harndrang, das Blasenvolumen und die Compliance zu erfassen (Tab. 8).

Alle Patienten wurden zuvor ausführlich instruiert, Sensationen wie Harndrang oder Schmerzen zu signalisieren. Aufgrund der sensorischen Blasenüberaktivität bei der IC-Erkrankung ist die Registrierung des Blasenvolumens, bei dem die Patienten das erste Harndranggefühl angeben, besonders aufschlussreich.

| Urodynamische Daten | 1. Harndrang | Blasenvolumen | Compliance |
|----------------------------|---------------|---------------|-----------------------------|
| n=27 | | | |
| Mittelwert | 119 ml | 235ml | 77,5 ml/cmH ₂ O |
| Range | 10 bis 300 ml | 80 bis 368 ml | 4 bis 180 ml |
| Standartabweichung | 76,6 ml | 69,4 ml | 76,6 ml/cm H ₂ O |

Tab. 8 Urodynamik-Befunde vor EMDA- Applikation

Insgesamt zeigen die Mittelwerte die typische Befundkonstellation mit verfrühtem Harndrang, niedrigem Blasenvolumen (Norm 350-450ml) und „niedrig normaler“ Compliance (sollte >50 ml/cm H₂O sein). Die weite Spannbreite der Werte lässt jedoch vermuten, dass Patienten im Früh- und Endstadium der Erkrankung - inhomogen verteilt - einer urodynamischen Messung zustimmten, was die Befundkonstellation wohl etwas verzerrt.

Um die Angaben zum ersten Harndrang - angesichts der inhomogenen Blasenkapazitäten - besser vergleichen zu können, wurde das Volumen bis zur ersten Harndrangsensation als Prozentanteil der jeweiligen Gesamtkapazität berechnet. Im Mittel gaben die Patienten bei 50% (Range 3,2%-97%) der Gesamtkapazität den ersten Harndrang an. Dieser Wert liegt unter der Norm, wenn von einem Normalbefund von etwa 80% der Gesamtkapazität ausgegangen wird.

Analysiert man außerdem die urodynamisch gemessenen Blasenvolumina nach Altersgruppen, so zeigt sich Folgendes: Erstens wird in keiner Altersgruppe annähernd ein normales Blasenvolumen erreicht und zweitens haben, wie zu erwarten, die ältesten Patienten auch insgesamt kleinere Blasenvolumina.

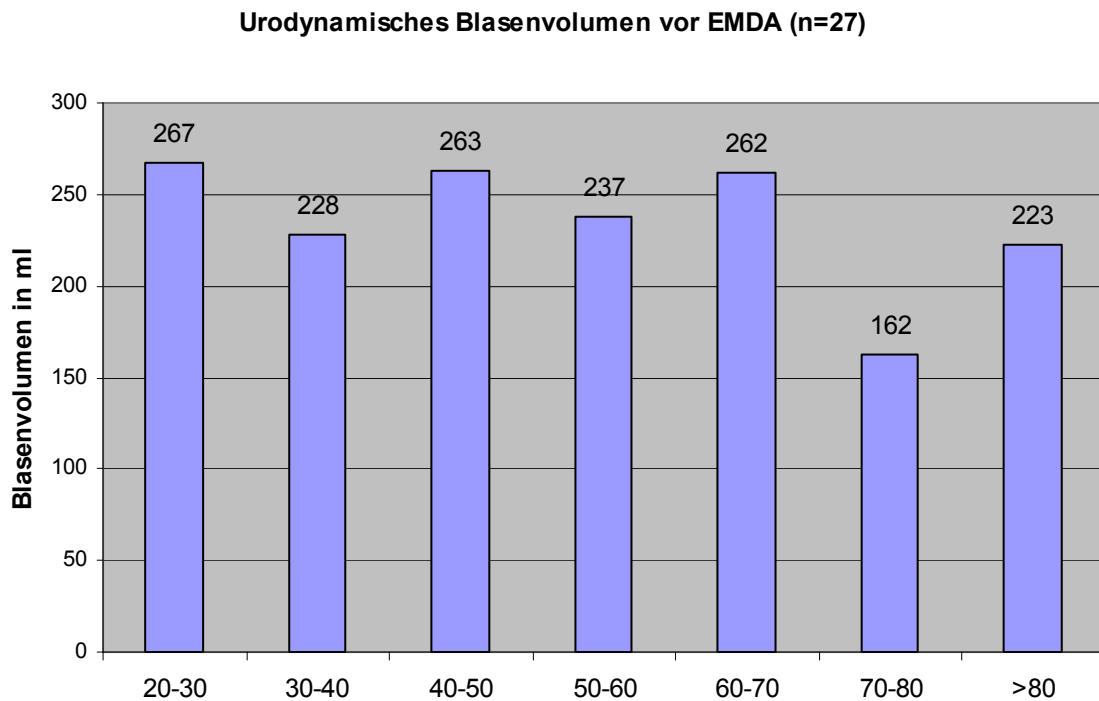


Abb. 27 Blasenvolumina (bei der Uroodynamik) in Abhängigkeit vom Alter

4. 11 Pelvic Pain – Urgency – Frequency Score

Der Pelvic Pain – Urgency – Frequency Score wurde auch im eigenen Patientenkollektiv eingesetzt. Nach PARSONS 2002, dem Entwickler des Fragebogens, ist ein Gesamtscore über 7 dringend verdächtig auf das Vorliegen einer Interstitiellen Cystitis bzw. ein Score unter 5 nicht verdächtig. Mit steigendem Score erhöht sich die Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen eines Defektes in der (die Blase schützenden) Glycosaminoglycanschicht, wodurch weitere Beschwerden entstehen können, sowie auf das Vorhandensein von Symptomen wie Dyspareunie. Da die PUF-Gesamtscore-Daten in unserer Studienpopulation weit über den als unverdächtig geltenden Werten liegen, könnten hierdurch die Patienten zusätzlich zu unserem klinischen Eindruck dem Krankheitsbild zugeordnet werden.

| | Symptom-Score | Bother-Score | CPPS-Gesamt |
|---------------------------------|----------------------|---------------------|--------------------|
| | | | |
| Mittelwerte | 13,02 | 6,68 | 19,69 |
| | | | |
| Min. | 5 | 0 | 6 |
| Max. | 22 | 12 | 31 |
| Standard- Abweichung | 3,89 | 2,32 | 5,82 |
| | | | |

Tab. 9 Auswertung der Pelvic Pain-Urgency-Frequency-Fragen

5. Diskussion

5. 1 Allgemeines zur Interstitiellen Cystitis (IC)

Die Interstitielle Cystitis ist eine Erkrankung, die durch die Trias Pollakisurie (bzw. imperativen Harndrang), Nykturie und ausgeprägte Blasen (Unterbauch)-Schmerzen gekennzeichnet ist und für welche die Ursachen noch nicht identifiziert werden konnten (KOZIOL 1993). Ein steigendes Interesse an dieser Erkrankung, unter anderem bedingt durch die steigende Inzidenz (PARSONS 2002), führte in den letzten Jahren zu vermehrtem Erkenntnisgewinn und zu einer Vielzahl von Publikationen (EVANS 2007, GONZALES 2005). Dennoch bleiben noch **viele Fragen offen**, sowohl hinsichtlich der Kriterien für die Erkrankung als auch zur Diagnostik und Therapie.

Seit Ende der 80er Jahre existiert eine von der amerikanischen Gesundheitsbehörde NIDDK (National Institute for Diabetes, Digestive and Kidney Diseases) erstellte IC-Kriterienliste (s. Tab. 3). Diese war eigentlich nur zur Initiierung von Studien, nicht aber als Definition der Erkrankung gedacht, obwohl sie gelegentlich als solche genutzt wird (SANT 2001). Diese „Nicht-Eignung“ der Liste konnte HANNO bestätigen, indem er zeigte, dass die strikte Anwendung der NIDDK-Kriterien etwa 60% der Patienten, die nach Expertenmeinung eine Interstitielle Cystitis aufweisen, nicht erfasst (HANNO 1999). Retrospektive Studien zeigen zudem, dass 70% der Patienten bei Erkrankungsbeginn nur ein spezifisches Krankheitssymptom haben bzw. dass lediglich 36% der IC-Patienten alle Diagnosekriterien erfüllen. Ferner können bei zu starrer Anwendung der NIDDK-Kriterien vom Krankheitsbeginn bis zur Diagnosestellung bis zu 5 Jahre vergehen (VAN OPHOVEN 2006). Damit wird die Wertigkeit der IC-Kriterien-Liste zumindest für die Diagnosefindung klar in Frage gestellt.

Ähnlich wie die Diskussion über die IC-Kriterien noch nicht abgeschlossen ist, wird auch über die erforderliche und sinnvolle Diagnostik kontrovers diskutiert. Zwar gibt es eine Reihe von Vorgaben für das diagnostische Management (s. Tab. 2), doch eine sichere Diagnosefindung ist so noch lange nicht möglich.

Gleichfalls uneinheitlich ist die Behandlung von IC-Patienten. In der Literatur finden sich sehr verschiedene, auch viele neue Therapieoptionen für IC-Patienten: Zu den applizierten Substanzen gehören z. B. Pentosanpolysulfat (HOLM-BENTZEN 1987, HANNO 1987, MULLHOLLAND 1990, PARSONS 1993), aber auch einige andere (s. Tab 4).

Die Tatsache der äußerst vielfältigen Therapiemöglichkeiten veranschaulichen z. B. auch die Daten von ROVNER 2000, der aus der US-amerikanischen IC-Patienten Datenbank bei 581 Patienten 183 unterschiedliche Therapieverfahren erhoben hat. Damit wird auch verständlich, dass bisher kein klarer Therapiealgorithmus für IC-Patienten vorliegen kann. Der Grund hierfür ist naheliegend: Solange Ätiologie und Pathogenese der IC nicht geklärt sind, wird eine kausale **Behandlung** nicht möglich sein (EVANS 2007). Neben Medikamentengaben, Blasendehnung, intravesikalen Instillationen - um nur drei Möglichkeiten zu nennen - werden auch operative Verfahren und alternativ-medizinische Methoden angeboten (KOCHAKARN 2007, SCHOENROCK 1986).

All diese Aspekte machen deutlich, wie schwierig es ist, eine geeignete Diagnostik und Behandlung für die meist sehr beeinträchtigten IC-Patienten zu finden.

5. 2 Fragestellung dieser Arbeit

In dem urologischen Zentrum in Homburg mit einem klinischen Schwerpunkt der „Diagnostik und Therapie von Blasenfunktionsstörungen“ stellen sich in der wöchentlichen Spezialsprechstunde oft und gezielt Patientinnen und Patienten mit chronischen Blasenbeschwerden, Reizblase oder unklaren Unterbauchschmerzen vor, die erheblich durch ihre Erkrankung belastet sind und die nicht selten eine „Odyssee“ hinsichtlich Diagnostik und Therapie hinter sich haben. Wird dann eine Interstitielle Cystitis diagnostiziert, benötigen diese Betroffenen eine spezielle Beratung und Betreuung.

Dieser intensive Umgang mit IC-Patienten war Anlass, die Krankheitsverläufe dieser oft chronisch Kranken genauer zu untersuchen; es erschien folgerichtig auch von Interesse, klinisch wissenschaftlichen Fragen wie z.B. Fragen zur verbesserten Therapie nachzugehen.

Bei der hier vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Analyse derjenigen Patienten, die sich mit Interstitieller Cystitis in den Jahren 1/2004 bis 4/2006 an der Urologischen Klinik der Universitätskliniken des Saarlandes vorstellten und einer ausgiebigen Behandlung einschließlich der Therapie mit dem EMDA-Verfahren unterzogen.

Folgende Fragen bzw. Aufgaben wurden im Rahmen dieser Arbeit gestellt:

- die **Symptomatik** der eigenen IC-Patienten retrospektiv (mit Unterstützung eines validierten Fragebogens) zu erfassen

- den **Krankheitsverlauf** dieser IC-Patienten mit wichtigen Befunden zu verfolgen und
- insbesondere die **Ergebnisse nach EMDA-Behandlung** zu analysieren.

5. 2. 1 Fragebogenauswahl

Zur Erhebung der IC-Symptome, deren Ausprägung bzw. des Grades der Beeinträchtigung liegen verschiedene validierte Fragebögen vor. Der **Pelvic Pain Urgency Frequency (PUF) Score**, welcher von PARSON (2002) auf der Basis der Erfahrungen mit 5000 IC-Patienten entwickelt wurde, dient zur Erfassung von Harndrang, Frequency, Beckenschmerzen sowie Beschwerden, die in Verbindung mit Geschlechtsverkehr auftreten.

Da der PUF-Score allgemein als Patienten-orientiert eingestuft wird und leicht lesbar ist, haben wir (im ersten Teil der Symptom-orientierten Fragen) diese Index-Fragen in den eigenen Fragebogen aufgenommen (s. Abb 4). Wie die Patienten zum großen Teil persönlich mitgeteilt haben bzw. wie man an der Fragebogenresonanz mit 81% sieht (s. 5.2.2), ist der genannte Fragebogen in unserer Erhebung gut akzeptiert worden.

Weiterhin empfehlenswert ist die Anwendung des **O'Leary-Sant-Problem- und – Symptomindex**, der für IC-Patienten als Symptom-Score-Fragebogen entwickelt wurde. Dabei handelt sich um jeweils separat aufgelistete Fragen bezüglich 4 typischer IC-Symptome (Harndrang, Pollakisurie, Nykturie und Dysurie bzw. Schmerzen und deren Ausprägung). Die jeweilige Punktsumme des Symptom- und Problemindex gibt Auskunft über den aktuellen Beschwerdelevel und eignet sich u. U. zur Therapieerfolgskontrolle. Im eigenen Patientengut (LOCH 2004) hatten wir diesen Symptom-Score-Fragebogen bei wenigen Patienten zusammen mit dem jeweiligen behandelnden Arzt im Zentrum vor und zeitnah (10-14 Tage) nach EMDA-Therapie ausgefüllt. Bei der damaligen Evaluation wurden Unterschiede festgestellt, ohne dass allerdings eine Signifikanz ermittelt wurde.

Wie KUSHNER 2006 bereits festgestellt hat, muss man kritisch erkennen, dass die o.g. Fragebögen zwar gut geeignet sind, Symptome zu erfassen, dass sie aber nur eine begrenzte Wertigkeit hinsichtlich Spezifität haben. Auf jeden Fall sind sie keine alleinigen Diagnostikindikatoren, sondern dienen im Wesentlichen dazu diejenigen Patienten zu erfassen, die dann mit weitergehender Diagnostik eine Sicherung ihrer IC-Diagnose erhalten können.

5. 2. 2 Fragebogenresonanz

Von 78 Patienten, an die ein Fragebogen verschickt wurde, antworteten 63. Daraus ergibt sich eine Resonanz von 81%. Im Vergleich wies z. B. die Prävalenz-Studie (zur Interstitiellen Cystitis) von LEPPILAHTI (2002) mit 67% Rückantworten nach 2 Mailings eine geringere Resonanz auf; weitere Autoren machten unterschiedliche prozentuale Angaben, wie der Tabelle 10 zu entnehmen ist.

| Autor | Methode der Datenerhebung | Resonanz (%-Angaben) | Anteil der Frauen |
|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| Leppilahti 2005 | Fragebogen (postal) O'Leary Saint | 67% | 100% |
| Tincello 2005 | Fragebogen, (postal) | 64% | 94% |
| Clemens 2005 | Fragebogen, (postal) O'Leary Saint | 35% | k.A. |
| Eigene Studie (2007) | Fragebogen (postal) PUF | 81% | 90% |

Tab. 10: Fragebogenresonanz im Literaturvergleich

Auch wenn die Resonanz bei der eigenen Erhebung hoch war, haben wir uns die Frage gestellt, warum Patienten nicht geantwortet haben könnten. Anzunehmen ist, dass die Gründe für nicht beantwortete Fragebögen sehr unterschiedlich sind bzw. sein können. Zum einen waren 23% der Patienten zum Zeitpunkt der Befragung über 70 Jahre alt, sodass zumindest bei einem Teil eine eingeschränkte kognitive und physische Leistungsfähigkeit angenommen werden kann, welche eine Beantwortung des Fragebogens nicht ermöglichte. Zum anderen stellen gerade Fragen nach vermehrtem Harndrang, Urinverlust oder Schmerzen beim Geschlechtsverkehr ein Preisgeben von sehr persönlichen Informationen dar, wozu nicht jeder Patient bereit ist. Sechs Patienten wechselten zwischenzeitlich seit Beginn der Behandlung ihren Wohnort, sodass die aktuellen Adressen, trotz intensivster Recherche nicht zu ermitteln waren.

5. 3 Altersverteilung der IC-Patienten

Das Durchschnittsalter der eigenen Patienten zum Zeitpunkt der Befragung lag bei 57,35 Jahren mit einem Range von 21 bis 83 und einem Median von 60 Jahren. Diese Zahlen sind vergleichbar mit den meisten anderen Studien (siehe Tabelle 11).

| Autor | Durchschnittsalter (Jahre) | Range (Jahre) | Median (Jahre) |
|-----------------------------|-----------------------------------|----------------------|-----------------------|
| Propert 2000 | 43 | 19-82 | 42♀, 53♂ |
| Leppilahti 2005 | 53 | 18-71 | 52♀ |
| Roberts 2003 | 44,5♀, 71,5♂ | 27-76♀, 23-79♂ | 45♀, 72♂ |
| Eigene Studie (2007) | 57 | 21-83 | 60 |

Tab 11: Durchschnittsalter, Range und Median der eigenen Daten im Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien

Zusammenfassend liegt das „typische“ Alter der IC-Patienten zwischen 20 und 80 Jahren. Immerhin sind, wie im eigenen Krankenkollektiv zu sehen, 9% jünger als 30 Jahre und 17% jünger als 40 Jahre; gerade diese sind in der Follow up-Betreuung besonders wichtig, damit ihnen eine adäquate Behandlung und gute Lebensqualität angeboten werden kann. Ziel gerade für die jüngeren Patienten sollte es nämlich sein, diese wieder in den Alltag und ins Berufsleben integrieren zu können.

5. 4 Symptomatik der IC-Patienten

Obwohl in vielen Publikationen „einfach“ von einer Symptomtrias bei Interstitieller Cystitis gesprochen wird (KOZIOL 1994), gibt es wohl nur wenige derart vielschichtige Krankheitsbilder wie die IC, was insbesondere Art, Lokalisation, Qualität und Intensität der Symptome angeht. So werden z.B. Schmerzen häufig in Blase, Unterbauch, Urethra, Genitale lokalisiert; aber es wird auch über Schmerzen im Rücken oder Rektum berichtet.

Geht man davon aus, dass Pollakisurie zur Symptomtrias der IC gehört und in den meisten Studien und Fragebögen mit gering, mittel oder stark klassifiziert wird (PARSONS 2002), ist die Pollakisurie noch lang nicht klar umrissen. Die traditionelle

Definition der Pollakisurie ist eine mindestens achtmalige Miktionsfrequenz pro Tag. Da die Absolutzahl nichts über die Qualität der Pollakisurie und die Assoziation zum Harndrang aussagt, schlägt eine internationale Konsensusgruppe (DIOKNO 2003) vor, Patienten mit weniger als 8 Miktionen pro Tag bei gleichzeitigem Vorliegen von Harndrang nicht von der Symptomszuordnung zur Pollakisurie auszuschließen. Mit diesen Ausführungen wird zumindest deutlich, wie umstritten die Symptomerfassung bei der IC ist.

5. 4. 1 Miktionssymptome

IC-Patienten sind, wie erwähnt, meist durch die Symptomtrias Pollakisurie, Nykturie und Unterbauchschmerzen stark beeinträchtigt. Diese drei Symptome haben wir deshalb mit dem eigenen Fragebogen im ersten Teil vorrangig erfasst, darüber hinaus wurden deren Häufigkeit und Intensität im Rahmen dieser Arbeit analysiert (s. Abb. 7-16 der eigenen Arbeit) Wie zu erwarten konnten mit den eigenen Daten die Ergebnisse der Literatur bestätigt werden (s. Tab 12, METAANALYSE), wobei die eigenen erhobenen Prozentsätze im obersten Bereich der Vergleichsdaten liegen. Nicht zu allen in der Tabelle dargestellten Angaben können eigene Ergebnisse dargestellt werden. Dies liegt an folgenden Gründen: In der eigenen Erhebung konzentrierten sich die Fragen auf das Symptom „Schmerz“, sowie auf die Erfassung dessen Intensität und die Patienten-Beeinträchtigung, und nicht auf die Schmerzlokalisierung; dies wurde bewusst so gewählt, um den Fragebogen nicht zu umfangreich zu gestalten.

| Symptome | Proz. Anteil | Eigene Population |
|------------------------|---------------------|--------------------------|
| Harndrang | 57–98 | 97% |
| Pollakisurie am Tag | 84–97 | 87% |
| Schmerzen | 66–94 | 89% |
| Nykturie | 44–90 | 94% |
| Dyspareunie | 55–67 | 66% |
| Suprapubischer Schmerz | 39–71 | |
| Perinealer Schmerz | 25–56 | |
| Blasenkrämpfe | 50–74 | |
| Genitale Schmerzen | 60–71 | |
| Hämaturie | 46–80 | |
| Depression | 14–33 | |
| Dysurie | 71–98 | |

Tabelle 12: Symptome bei IC im Literaturvergleich (mod. nach Teichmann 2007)

Der Vergleich der Literatur macht zudem auch deutlich, dass die Angaben zu den Symptomen einer starken Variabilität unterliegen. Diese Tatsache wurde ganz besonders in der Arbeit von TEICHMANN 2007 herausgestellt, in der das Auftreten der IC-typischen Beschwerden anhand verschiedener Publikationen im Sinne einer Metaanalyse verglichen wurde.

5. 4. 2 Dyspareunie

Während die typische „Trias“ der IC Beschwerden mit Drang, Pollakisurie und chronischen Schmerzen seit langem beschrieben wurde (HAND 1949), wird das Symptom der Dyspareunie erst in den letzten Jahren vermehrt untersucht (PETERS 2007). 66% (33 von 50 Patienten) der eigenen Patienten gaben an, keinen GV zu haben bei einem mittleren PUF Score von 19,69. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam OTTEM 2007, der eine Dyspareunierate von 75% bei einem mittleren PUF Score von 18 feststellte. PARSONS konnte 2004 weiterhin zeigen, dass mit steigendem PUF Score die Dyspareunierate zunimmt.

5. 5 Diagnostik und Differenzialdiagnostik

Eine ausführliche Anamnese, die Daten eines Symptom-Scores und ein Miktionsprotokoll bilden in der Regel die Grundlage für die Diagnostik.

Wie auch im eigenen Krankenkollektiv gehandhabt, wurde nur bei einer Auswahl der Patienten eine **Blasendruckmessung (Urodynamik [UD])** durchgeführt. Die aktuelle Zurückhaltung in der invasiven Diagnostik bei IC-Patienten lässt sich im Gesamtkontext und in der Rückschau auf die zunehmenden Erfahrungen erklären: die Urodynamik spielt seit Jahren eine wertvolle Rolle in der Diagnostik von Patienten mit irritativen Blasensymptomen und erlaubt die Abgrenzung zur Detrusor-Überaktivität. Die Bedeutung der UD bei der IC-Diagnostik wurde 1988 durch das NIDDK Konsensuskomitee betont, das die Zystometrie als ein essentielles diagnostisches Instrumente für Studien einstufte. Im Laufe der Zeit, nachdem ein breites Angebot von nebenwirkungsarmen Therapiemöglichkeiten vorliegt, gab es eine Verschiebung weg von der Urodynamik als Erstdiagnostikum hin zur empirischen Therapie (auf der Basis der Symptome) (IRWIN 2003). Ein weiterer Grund, die Blasendruckmessung nur bei bestimmten Fragestellungen durchzuführen, sind die Unannehmlichkeiten der Untersuchung, die häufig als sehr schmerzhaft empfunden wird. Bei Männern mit IC-Verdacht und bei Vorliegen von Dranginkontinenz wird die Urodynamik weiterhin als

wichtig empfohlen, da bei Männern eine IC selten auftritt und bei den oben genannten Ausgangsbedingungen eine ausführlichere Diagnostik zur besseren Absicherung der Diagnose notwendig erscheint.

5. 5. 1 Urodynamik-Befunde

Ziel der Untersuchung war es, neben dem Ausschluss einer Detrusorüberaktivität bzw. einer subvesikalen Obstruktion blasenfüllungsabhängige Schmerzen zu erfassen. Bestimmt wurde weiterhin der erste Harndrang. Letzterer ist, wenn er sehr frühzeitig auftritt, auffällig im Sinne einer Hypersensitivität zu deuten. Besonders wichtig waren auch die Parameter Blasenmaximalkapazität und Compliance.

Im eigenen Kollektiv war der deutlich verfrühte Harndrang auffällig, der im Durchschnitt bei 119 ml auftrat. Das mittlere Blasenvolumen von 235 ml wurde als erniedrigt eingestuft und damit als pathologisch angesehen. Im Vergleich gibt TEICHMANN 2007 in seiner IC-Population Blasenvolumina von 174 bis 220 ml an, wobei der erste Harndrang bei 66 ml angezeigt wurde. Bezüglich der Blasenkapazität haben HANNO 1999 und YAMADA 2003 allerdings einschränkend festgestellt, dass auch Blasenvolumina über 350 ml entgegen der Empfehlung des NIDDK von 1988 kein Ausschlusskriterium für IC darstellen.

Ähnlich variabel, so auch im eigenen Krankengut, verhält es sich mit der Detrusorcompliance, die ein Maß für die Elastizität der Blase darstellt. Ein Verlust der Dehnbarkeit des Detrusors ist vor allem in Spätstadien zu erwarten bzw. bei ulcerösen Verlaufsformen, da diese vermutlich mit verstärktem narbigem Umbau der Blase einhergehen. In frühen Stadien oder bei nicht ulcerösem Verlauf der IC ist eine niedrige Compliance nicht zwangsläufig zu erwarten (FALL 2003).

Wie Abb. 27 und Tab. 8 zu entnehmen ist, beschreiben die eigenen Urodynamikbefunde eine inhomogene Patientengruppe, teils mit grenzwertig normalen Blasenvolumina und ausreichender Compliance, teils mit sehr kleinem Volumen und stark pathologisch niedriger Compliance. Es handelt sich, wie allgemein bekannt (TEICHMANN 2007), um Patienten in verschiedenen Krankheitsstadien.

Die breite Variabilität der Ergebnisse mag allerdings auch an dem Dilemma liegen, dass eine UD bei IC Patienten nur eingeschränkt durchführbar und auswertbar ist.

Dies liegt einerseits z.B. an Schmerzen, Ängste, Schamgefühle und damit mangelnde Compliance der Patienten, andererseits aber auch daran, dass die Auswertung noch nicht standardisiert ist. So ist beispielsweise bis dato international kein Konsensus gefunden worden (IRWIN 2003), bei welchen Werten von einer Hypersensitivität gesprochen werden kann oder ob eine Detrusorüberaktivität eine IC ausschließt.

5. 5. 2 Differenzialdiagnostik

Bevor die Diagnose der Interstitiellen Cystitis als „definitiv“ (beziehungsweise weitgehend gesichert) angenommen wird, müssen die differenzialdiagnostischen Möglichkeiten analysiert werden. Mit oft einfachen Untersuchungsmethoden können die meisten Differenzialdiagnosen weitgehend ausgeschlossen werden (Tabelle 13).

Wichtig ist dabei auch an eine Vorstellung der Patientinnen in einer gynäkologischen Abteilung zu denken oder zumindest das äußere Genitale und die Scheide als Urologe selbst zu inspizieren, um Differenzialdiagnosen wie die atrophe Vulvovaginitis auszuschließen. Zur Differenzierung einer Detrusorhyperaktivität ist nicht unbedingt eine Urodynamik erforderlich (s. oben), da das Fehlen der Schmerzsymptomatik und das Ansprechen auf eine anticholinerge Therapie hinreichende differenzialdiagnostische Kriterien darstellen (UEDA 2003).

| | |
|--|---|
| Bösartige Erkrankungen des Urogenitaltraktes | Sonographie, Urinzytologie, Urethro- zystoskopie, gynäkologische Abklärung |
| Tuberkulose | 3-mal Morgenurin |
| Chlamydien-, Ureaplasmen-, Mykoplasmeninfektion | Harnröhrenabstrich |
| Cystitis nach Chemotherapie | Anamnese |
| Cystitis nach Strahlentherapie | Anamnese |
| Harnröhrendivertikel | Urethroskopie, Doppelballon-Urethrogramm) |
| Gynäkologische Entzündungen, Endometriose | vaginale Einstellung, Palpation Abstrich, vaginale pH-Wert-Messung) |
| Detrusorüberaktivitätsinkontinenz mit Drang | Anamnese, Miktionsprotokoll, Symptom-Score: fehlende Schmerzen |
| Urolithiasis | Bildgebung, Schmerzqualität |
| Chronische bakterielle Prostatitis | Erregerisolierung aus Prostataexprimat |

Tab. 13 Differenzialdiagnostische Möglichkeiten mit diagnostischen Hinweisen (aus LOCH 2004)

5. 6 Therapieoptionen der IC-Patienten

5. 6. 1 Medikamentöse Behandlung

Bei der Behandlung von IC-Patienten wird initial (auf jeden Fall im Frühstadium) mit einer **medikamentösen Therapie** begonnen. Auch bei den eigenen Patienten (s. Tab. 6 und Abb. 19) wird deutlich, dass sehr viele Patienten Medikamente einnehmen, erprobieren bzw. erprobt haben. Die meisten haben, wie in Tab. 6 zu erkennen ist, einen erhöhten Schmerzmittelbedarf. Desweiteren wurde bei den eigenen Patienten frühzeitig **Amitriptylin** eingesetzt, da wir entsprechend der vorhandenen Literaturdaten vom positiven Effekt der Medikation schnell überzeugt waren (s.u).

5. 6. 1. 1 Amitriptylin

Besonders VAN OPHOVEN hat 2004 die seit über 10 Jahren berichtete gute Wirksamkeit des trizyklischen Antidepressivums Amitriptylin (BRYSON 1996) für die The-

rapie der Interstitiellen Cystitis in einer Studie belegen können. Er bestätigte mit seiner placebokontrollierten Doppelblindstudie nicht nur eine nachhaltige Schmerzreduktion, sondern er zeigte auch, dass die Patienten gleichfalls hinsichtlich ihrer Drangsymptomatik profitieren. Der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten konnte durch Einnahme von Amitriptylin ebenso gebessert werden, sodass diese Medikation zu einer deutlich höheren Zufriedenheit der Patienten führte. Die Nebenwirkungen des Medikamentes wurden in dieser Studie detailliert und kritisch beleuchtet und hinsichtlich ihrer Häufigkeit bzw. ihres Schweregrades aufgeschlüsselt. Bei kalkulierbarem Risikoprofil stellt „heutzutage“, so das Fazit, die Gabe dieses trizyklischen Antidepressivums als orale Medikation eine gute und auch von uns präferierte initiale Medikation bei IC-Patienten dar. Mittlerweile wird diese Medikation im eigenen Krankenkollektiv sozusagen routinemäßig eingesetzt.

5. 6. 1. 2 Pentosanpolysulfat (PPS)

Pentosanpolysulfat (PPS, Elmiron®, SP54®) wird zur Wiederherstellung der Epithelfunktion verabreicht. Es handelt es sich um ein semisynthetisches Heparinanalogen, welches den Glykosaminoglykanen in der Muzinschicht ähnelt. Empfohlen wird eine tägliche orale Dosis von 300 mg für Frauen und 600 mg für Männer. Geeignet sind insbesondere Patienten mit einer IC-Frühform.

Die Erfahrungen über die Jahre (JEPSEN 1998) sind allerdings unterschiedlich: es zeigte sich, dass eine Effektsteigerung nicht unbedingt durch eine höhere Dosis, sondern eher durch eine längere Anwendung erreicht werden kann. Erste Erfolge sind erst nach 2–3 Monaten zu erwarten. Allgemein wird sogar eine Therapiedauer von 8–12 Monaten als notwendig angesehen. Bei einer kontinuierlichen Einnahme über ein Jahr konnten die Pollakisurie, der Harndrang und Schmerzen effektiver als ein Placebo verbessert werden (JEPSEN 1998). Ein Unterschied bezüglich der Nykturie ergab sich jedoch in der Metaanalyse von HWANG 1997 nicht. Bei einem beschwerdefreien Intervall von einem halben Jahr kann nach LOCH 2004 die Therapie ausschleichend abgesetzt werden und bei einem Rezidiv wieder begonnen werden.

Um die orale Bioverfügbarkeit $\leq 5\%$ nicht noch weiter zu kompromittieren, wird empfohlen, PPS nicht zu den Mahlzeiten, sondern nüchtern einzunehmen. Hierunter berichteten jedoch etwa 10% der Patienten über gastrointestinale Beschwerden (Meteorismus und Oberbauchschmerzen) (HWANG 1997). Aus beiden Gründen ist daher

in jüngster Zeit die Wirkung von flüssigem PPS, welches in die Blase instilliert wird, in den Vordergrund des Interesses gerückt (BADE 1997) (Näheres s. unten).

Die Kombinationstherapie des Heparinoids Pentosanpolysulfat mit subkutan appliziertem unfraktioniertem Heparin ist ebenfalls eine Möglichkeit, die in einer Studie analysiert wurde (VAN OPHOVEN 2006). Die kombinierte systemische Anwendung der beiden Stoffe erwies sich nach VAN OPHOVEN nicht nur als sicher, sondern auch als effektiv in der Behandlung der Interstitiellen Cystitis. Insbesondere Patienten, welche ein initial schwächeres Therapieansprechen auf die alleinige PPS-Therapie gezeigt hatten, profitierten von der kombinierten Gabe im Sinne eines kumulativen Effektes. Das gute therapeutische Ansprechen unterstreicht damit auch die Bedeutung der urothelialen Glycosaminoglykan-Deckschicht als Regulator einer gesunden Blasenfunktion. Allerdings ist auf eine engmaschige Kontrolle der Gerinnungsparameter zu achten, z. B. um etwaigen Spätkomplikationen wie einer heparininduzierten Osteoporose rechtzeitig vorzubeugen.

5. 6. 2 Minimal- invasive Verfahren bei IC

5. 6. 2. 1 Hydrodistension der Blase

Die **Hydrodistension der Blase**, die primär mit steriler Kochsalzlösung durchgeführt wurde (TURNER 2005), ist eine der einfachsten intravesikalen Therapieformen. Die Methode dient einerseits zur Diagnostik, andererseits auch zur Behandlung und ist im Grunde relativ weit verbreitet bzw. verbreitet gewesen. Prospektiv kontrollierte Studien zur Überprüfung ihrer Wirksamkeit liegen allerdings nicht vor; demzufolge bleibt der eigentliche Wirkmechanismus letztendlich auch ungeklärt (VAN OPHOVEN 2006). Aus der spärlichen Datenlage muss gefolgert werden, dass allenfalls ein Drittel der Patienten von einer Blasendehnung profitiert und der Therapieeffekt zeitlich limitiert ist.

5. 6. 2. 2 Weitere Instillations-Behandlungen bei IC

Da die Wirksamkeit der oralen Medikation häufig nicht ausreichend ist, bieten sich minimal invasive Therapieansätze an. Hierzu gehören insbesondere Instillationsbehandlungen, die zunehmend eine größere Rolle spielen, da sie direkt am erkrankten Organ ihre Wirkung entfalten können (VAN OPHOVEN 2006). Bei der intravesikalen

Medikation verbindet man die hohe lokale Wirkkonzentration eines Medikamentes mit geringen systemischen Nebenwirkungen.

Wie bereits in der Tabelle 10 dargestellt, gibt es verschiedene Substanzen, die bisher eingesetzt wurden (VAN OPHOVEN 2004). Zu diesen Substanzen gehört neben dem Heparin (PARSONS 1994) und dem Dimethylsulfoxid (PEREZ-MARRERO 1998) insbesondere das Pentosanpolysulfat. Gerade die lokale Applikation dieser Substanz ist vorteilhaft, da bei oraler Gabe lediglich maximal 5% der Wirksubstanz die Blase erreichen.

Pentosanpolysulfat hat - wie schon mehrfach erwähnt - die Zielsetzung, die geschädigte Glukosaminglykanschicht des Urothels wieder aufzubauen (PARSONS 1993). In einer placebokontrollierten doppelblinden Studie hat BADE 1997 bei 20 Patienten einmal pro Woche eine solche Instillation mit Pentosanpolysulfat durchgeführt. Nach 3 Monaten berichteten 4 Patienten der Verumgruppe und 2 Patienten der Placebogruppe über einen therapeutischen Erfolg. Eine irritative Symptomatik infolge der intravesikalen Applikation trat nicht auf. PARSONS berichtete 2004 außerdem, dass die wöchentlich 3-7malige Anwendung von 200mg liquidem PPS unter Zusetzung von gepuffertem Lidocain nach frühestens 2 Wochen bei 47 von 55 behandelten Patienten (85%) eine anhaltende Schmerzreduktion herbeiführte (PARSONS 2004). Eine klinische Studie, welche die Wirksamkeit des genannten Blasencocktails mit der alleinigen PPS-Instillation ohne Oberflächenanästhetikum vergleicht, steht noch aus. Zudem gibt es auch Erfahrungen mit Instillationen von **Pentosanpolysulfat** und subkutaner Gabe von unfraktioniertem **Heparin** (VAN OPHOVEN 2005). Die beiden Wirkstoffe wurden über zwei verschiedene Vektoren gegeben, da intravesikal appliziertes Heparin nur eine geringere Wirksamkeit hat (es muss mindestens eine Stunde einwirken und der Wirkeintritt erfolgt oft erst nach 4–6 Monaten).

Als weitere Substanz wird auch **Hyaluronsäure** (Cystitstat®) eingesetzt (AHMAD 2007, LAVAZZO 2007, MORALES 1996). Es besitzt antiinflammatorische und antioxidative Eigenschaften. Darüber hinaus ist Hyaluronsäure ein tragender Bestandteil der GAG-Schicht und kann somit auch zur Wiederherstellung dieser Schutzschicht beitragen. Im Gegensatz zu den anderen Substanzen muss Hyaluronsäure (40 mg%) nur einmal wöchentlich verabreicht werden. Die wöchentliche Instillation erfolgt im leichten bis mittleren Stadium über 4 Wochen, kann jedoch bei schwereren Fällen auf 6 Wochen ausgedehnt werden. Die Erhaltungstherapie erfolgt als monatliche Instillation über 8–12 Monate. Insbesondere die Symptome Harndrang und Schmer-

zen werden günstig beeinflusst. Kontrollierte Studien zum Einsatz der Hyaluronsäure stehen allerdings noch aus (AHMAD 2007). Aus eigener Erfahrung an einem kleinen Kollektiv (in dieser Arbeit nicht näher erörtert) ist diese Behandlung sinnvoll bei Patienten, die eine EMDA-Therapie mit Pentosanpolysulfat nicht vertragen oder hierbei keine Besserung der Beschwerden erfahren haben.

Das Mukopolysaccharid **Chondroitinsulfat** (Uropol®), welches wie Hyaluronsäure Bestandteil der GAG-Schicht ist, steht seit kürzerer Zeit zur Instillation zur Verfügung. Nach den eigenen Erfahrungen (hier nicht weiter erörtert) handelt es sich um eine viel versprechende Substanz. Große Patientenzahlen, insbesondere multi-zentrische Ergebnisse bei IC-Patienten stehen jedoch zur Zeit noch aus (STEINHOFF 2002, Sorensen 2003).

5. 7 EMDA-Verfahren

Bei der EMDA-Anwendung wird mit Hilfe von elektrischem Strom das gezielte Einbringen von Arzneimitteln in hoher Konzentration ins Gewebe ermöglicht. Basierend auf dem Wirkprinzip der Iontophorese (=aktiver Transport von ionisierten Molekülen, bedingt durch ein elektrisches Feld) und der Elektrophorese (=Transport von ionisierten oder nicht-ionisierten Molekülen durch Bindung an ein hydratisiertes Trägermolekül, welches iontophoretisch transportiert wird) ist es möglich, auf elektrochemischem Weg wasserlösliche ionisierte oder nicht-ionisierte Arzneimittel in die Blasenwand zu transportieren. Hierdurch sollen intravesikal applizierte Medikamente tiefer und kontrollierter in den Detrusor eingebracht werden als es bei herkömmlicher Blaseninstillation infolge passiver Diffusion geschieht (LOCH 2004).

Die EMDA-Therapie wurde in der Urologie bereits verschiedenartig eingesetzt. Hierzu gehört insbesondere die Lokalanästhesie der Blasenwand (JEWETT 1999; SCHURCH 2004; DASGUPTA 1998, FONTANELLA 1997). Auf diese Weise kann die Wirksamkeit analgetischer Blaseninstillationen gesteigert werden. Desweiteren existieren EMDA-Anwendungen zur intravesikalen Chemotherapie (BRAUSI 1998), sowie zur Behandlung von neurogenen Blasenfunktionsstörungen (PANNEK 2006).

5. 7. 1 EMDA-Verfahren bei IC, Zielsetzungen

Bei Patienten mit Interstitieller Cystitis ist dieses Verfahren auch schon durchgeführt worden (Tab. 15), wenngleich mit erheblichen variablen Bedingungen. Die bisher instillierten Substanzen variieren zwischen Lidocain, Dexamethason, Adrenalin oder

auch Buscopan und weiteren Präparaten (s. Tab. 15). Auch sind in den bisherigen Studien verschiedene Konzentrationen ebenso wie unterschiedliche Behandlungszeiten verwendet worden.

Darüberhinaus ist bei dem EMDA-Verfahren nicht nur die Frage nach der Tiefenwirkung einer instillierten Substanz wichtig, sondern es stellt sich auch die Frage nach der **Zielsetzung** der Anwendungen. Bei Patienten mit IC werden im Wesentlichen zwei Ziele verfolgt:

1. die Blasendistension
2. die Schmerzbeseitigung.

Wir selbst verwenden das EMDA-Verfahren mit der Intention insbesondere die Schmerzen zu reduzieren.

5. 7. 2 Aspekte zum Ablauf des EMDA-Verfahrens

Die **EMDA-(Electromotive-Drug-Administration)-Therapie** stellt, wie bereits erwähnt, eine Instillationstherapie der IC dar, die das Iontophoreseprinzip, d. h. den aktiven Transport geladener Teilchen nutzt. Hierbei wird angenommen, dass eine effektivere Aufnahme der Wirksubstanzen und das Eindringen in tiefere Gewebeschichten erzielt werden können. Dies erscheint besonders sinnvoll, da gerade in den tieferen subepithelialen Schichten die inflammatorischen Veränderungen der Interstitiellen Cystitis nachweisbar sind.

Wie durch die eigenen Erfahrungen bestätigt werden kann, benötigt die EMDA-Therapie nur geringe Vorbereitungen. Diese umfassen eine kochsalzarme Diät, Flüssigkeitsrestriktion und die Gabe eines Vasopressinanalogs (z. B. Minirin-Nasenspray eine Stunde vor Therapie). Nach längerer eigener Anwendung bei mittlerweile über 100 Patienten werden diese Maßnahmen nicht mehr als zwingend notwendig angesehen, auch wenn sie in den Anwendungsempfehlungen zu lesen sind.

Allerdings ist aus eigener Sicht Folgendes zu beachten: Therapievoraussetzung ist eine funktionelle Blasenkapazität von mindestens 100 ml, um eine thermische Schädigung der Harnblasenwand zu vermeiden. Auch sollte man die Patienten über eine eventuelle Beschwerdezunahme am Behandlungstag und ca. 24 h danach aufklären.

5. 7. 3 Verwendete Substanzen beim EMDA-Verfahren

In der Tabelle 15 findet man eine Zusammenstellung der bisherigen Anwendungen des EMDA-Verfahrens, einschließlich deren Zielsetzung bzw. der verwendeten Substanzen (Anmerkung: sie erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit).

| Autor | EMDA-Ziel | EMDA-Substanz | Veröffentlichung |
|-------------|-----------------|---------------------------|---|
| Gurpinar T | IC + Schmerzen | Lidocain | J Endourol. (1996) 10: 443-447 |
| Rosamilia A | IC + Distension | Lido- cain/Dexametason | Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. (1997) 8: 142-145 |
| Rose AE | IC+Distension | Lidocain | Neurourol Urodyn. (2005) 24: 254-260 |
| Pannek J | OAB | Oxybutinin | Urologe A (2006) 45: 167-168, 170-173 |
| Loch | IC+Schmerzen | Pentosanpolysulfat PPS | Urologe A (2004) 43:1135–1146 |
| Dilk | IC+Schmerzen | Pentosanpolysulfat | Urologe A (2005) 44: 88-89 |

Tab. 14 Publikationen zum Einsatz der EMDA-Therapie

ROSAMILIA hat das **EMDA-Verfahren** dahingehend verwendet, dass unter Applikation eines Lokalanästhetikums eine forcierte lokale Anästhesie der Blase erreicht werden konnte und dann eine suffiziente Hydrodistension auch ohne Allgemeinanästhesie möglich war. ROSAMILIA, ebenso Rose konnten dadurch zeigen, dass sich mittels EMDA-Anwendung die analgetische Wirksamkeit der Blaseninstillationen steigern lässt.

Auch Pentosanpolysulfat (PPS) ist bereits mittels EMDA-Verfahren angewendet worden. LOCH et al behandelten in der eigenen Klinik IC-Patienten zunächst im Sinne einer Blasenanästhesie mit der klassischen EMDA-Medikation (Lidocain, Dexamethason und Adrenalin bei positiver Voltage) und führten mit 200mg PPS direkt da-

nach unter Polungsumkehr den zweiten Teil der EMDA-Therapie durch (LOCH 2004).

Bei dem eigenen aktuell eingesetzten EMDA-Verfahren haben wir auch das Zwei-Stufenschema gewählt. Wir haben ebenso wie LOCH die Zielsetzung gehabt, die erheblichen und quälenden Schmerzen zu reduzieren bzw. sogar, wenn möglich, zu beseitigen. Es erfolgte also keine Distension der Blase. Mit geringem Volumen wurde in der ersten Sitzung (1. Behandlungsstufe) ein Lokalanästhetikum (Lidocain zusammen Dexamethason) instilliert, anschließend erfolgte nach Polumkehr im zweiten Teil (2. Behandlungsstufe) zur Blasenregeneration die Applikation von Pentosanpolysulfat. Ob und in welchem Maße die von uns gewählte Polungsumkehr günstig oder vielleicht auch kontraproduktiv für den therapeutischen Erfolg ist, konnte bisher nicht beantwortet werden.

Ebenso ist ein Vergleich der Studien bei Verwendung von PPS-Instillation mit und ohne EMDA bisher nicht möglich, da bei den vorläufigen Studienergebnissen bislang zu wenige Daten und zu kurze Nachbeobachtungszeiten vorliegen und dann meist nur als präliminäre Daten vorhanden sind (LOCH 2004, DILK 2005). Dennoch scheint sich mit der Verfügbarkeit von flüssigem PPS eine interessante Zukunftsalternative zu ergeben. Pannek zeigte 2006 eine gute Wirksamkeit der EMDA-Therapie mit Oxybutinin bei 52 Patienten mit neurogener Überaktivität der Blase bezüglich Drangreduktion, Senkung der Miktionsfrequenz und Nykturie. Die Beschwerdereduktion der eigenen 9 so behandelten IC-Patienten ist vergleichbar.

5. 7. 4 Auswertung der EMDA-Anwendungsergebnisse

Wie die eigenen Ergebnisse zeigen (Abb. 22) und bereits von LOCH mit dem eigenen Krankengut 2004 dargestellt wurde, gaben 70- 80% der IC-Patienten nach ihren EMDA-Behandlungen eine Reduktion der Beschwerden an. Dies konnte auch, wie LOCH zeigen konnte, mit einer Verbesserung des Symptom- und Problemindex nach O'Leary Sant bestätigt werden. Sobald eine Reduktion der Schmerz- und Harn-drangsymptomatik erreicht wurde, konnte subjektiv auch die Lebensqualität gesteigert werden.

Unter besonderer Berücksichtigung der eigenen Erfahrungen muss allerdings auch festgestellt werden, dass ein Teil der Patienten (16%) keine Symptomverbesserung verspürten. Auch waren die Miktionsbeschwerden nicht unbedingt im „Normalbereich“, wenn man davon ausgeht, dass 87% der Patienten weiterhin über eine hohe

Miktionsfrequenz tagsüber bzw. über Nykturien klagen (Abb. 7). Auch etwa 75% der Patienten benötigen unverändert eine weitere zusätzliche Behandlung ihrer Symptome, entweder mittels Medikamenten oder anderer Therapieformen bis hin zum chirurgischen Eingriff (s. Abb. 19).

5. 7. 5 Kritische Aspekte zum EMDA-Verfahren

Obwohl das Zielorgan – unter Vermeidung systemischer Effekte – direkt zu erreichen ist, gibt es nach Anwendung des EMDA-Verfahrens Nebenwirkungen, diese sind allerdings prinzipiell als geringfügig einzustufen. Allerdings muss man annehmen, dass sie auch ein Anlass waren, dass immerhin 29% eine weitere EMDA-Behandlung ablehnten. Die Gründe hierfür sind unterschiedlich: teils sind sie auf mangelnde Symptomverbesserungen zurückzuführen, teils darauf, dass für IC-Patienten der Katheterismus oft als sehr schmerzhaft empfunden und daher abgelehnt wird. Eine lokale Irritation der Haut durch die Referenzelektroden auf dem Unterbauch kann auch auf Ablehnung stoßen, ist aber durch eine Verschiebung der Elektroden zu bessern; sie stellt zudem durch die spontane Rückbildung unmittelbar nach Beendigung der Therapie meist kein Problem dar. Detailliertere eigene Angaben zu den Ablehnungsreaktionen sind nicht möglich, da im Rahmen der Erhebung diese nicht expressiv verbis erfragt wurden.

Kritisch ist auch zu betrachten, dass bis zum Eintritt eines Therapieeffekts oft längere Zeit vergeht. So geben 36% der Patienten eine Verbesserung erst nach 1 Monat oder später an. Zur exakten Klärung dieser Frage wäre es in der Zukunft sinnvoll (wie übrigens bei allen Instillationsbehandlungen), begleitend ein Miktionsprotokoll und in regelmäßigem Abstand ein Symptom-Score zur Überprüfung des Therapieeffekts ausfüllen zu lassen.

5. 8 Ausblick auf neue und zukünftige Therapien

Es gibt eine Reihe von neuen und innovativen Verfahren, die zur Behandlung von IC-Patienten erprobt und eingesetzt werden (THEOHARIDES 2007). So berichtete beispielsweise VAN OPHOVEN von der Anwendung der hyperbaren Oxygenierung, bei der er in einer weltweit erstmalig behandelten Patientengruppe eine sehr gute und - mit mindestens 12 Monaten - eine relativ lange Wirksamkeit zeigen konnte.

Zusätzlich werden Therapien mit Botulinumtoxin-Detrusorinjektionen oder Akupunktur angeboten und vereinzelt durchgeführt (GIANNANTONI 2006). Deren Wertigkeit ist allerdings noch nicht einzuordnen.

In ganz seltenen Fällen kann letztendlich nur noch die operative (Teil-) Entfernung der Harnblase eine akzeptable Behandlung darstellen (SCHRÖEDER 2007, WHITMORE 2002); auch im einzig hier vorgestellten Fall mit der Zystektomie war der Eingriff im Sinne einer Ultima ratio die bestmögliche Therapie zur Wiedergewinnung einer annehmbaren Lebensqualität.

Betrachtet man die vielen Therapiemöglichkeiten mit meist kleinen Fallzahlen (THEOHARIDES 2007), so wird verständlich, dass die verschiedenen Therapieansätze kaum untereinander zu vergleichen sind. Das beruht nicht nur auf den genannten kleinen Patientenkollektiven, sondern auch darauf und, dass die angebotenen Behandlungsverfahren verschiedene Prinzipien beinhalten, dass sie unterschiedliche Ziele anvisieren bzw. mit unterschiedlichen Nebenwirkungen einhergehen können. Im Umkehrschluss ist es bei IC-Patienten sogar vorteilhaft, verschiedene Therapieansätze die sich hinsichtlich ihres Wirkmechanismus nicht kompromittieren, zu kombinieren. Ein solch multimodaler Ansatz sollte unter Beachtung der individuellen Lebensumstände und bisheriger Therapien angegangen werden und ist im Sinne einer Optimierung zu sehen.

Ausgehend von einem zumindest präliminären Therapiealgorithmus ist immer mit einer medikamentösen und dann, bei Beschwerdepersistenz, mit minimal-invasiven Behandlungsformen zu beginnen, selbst wenn sie noch nicht einheitlich und vollständig „ausgereift“ sind.

In diesem Sinne hat sich auch die EMDA-Behandlung bewährt. Bei dem komplizierten Patientenklientel ist es für das neue minimal-invasive Verfahren als Erfolg zu werten, dass etwa vier Fünftel der Patienten eine (subjektive) Verbesserung empfunden haben bzw., dass in einem Drittel der Fälle über mehr als ein halbes Jahr eine Symptomreduktion erzielt wurde. Zusammenfassend kann man festhalten, dass die **EMDA-Therapie ein komplikationsarmes Behandlungsverfahren** darstellt, das bei **geringer Nebenwirkungsrate und guter Praktikabilität** die Lebensqualität verbessert werden kann.

6 Literaturverzeichnis

1. Abdel-Mageed AB (2003) NF-kappa B-dependent gene expression of pro-inflammatory cytokines in T24 cell: Possible role in interstitial cystitis. *Urol Res* 31: 300-305
2. Ahmad I, Sarath Krishna N, Meddings RN (2007) Sequential hydrodistension and intravesical instillation of hyaluronic acid under general anaesthesia for treatment of refractory interstitial cystitis: a pilot study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* [E-Pub, ahead of Print]
3. Bade JJ, Laseur M, Nieuwenburg A, van der Weele LT, Mensink HJA (1997) Placebo-controlled study of intravesical pentosanpolysulphate for the treatment of interstitial cystitis. *British J Urol* 79: 168-171
4. Bade JJ, Rijcken B, Mensink HJ (1995) Interstitial cystitis in The Netherlands: prevalence, diagnostic criteria and therapeutic preferences. *J Urol* 154: 2035-2038
5. Beier-Holgersen R, Hermann GG, Mortensen SO, Steven K (1994) The in vitro cytotoxicity of urine from patients with interstitial cystitis. *J Urol* 151: 206-207
6. Brausi M, Campo B, Pizzocaro G, Rigatti P, Parma A, Mazza G, Vicini A, Stephen RL (1998) Intravesical electromotive administration of drugs for treatment of superficial bladder cancer: a comparative Phase II study. *Urology* 51: 506-509
7. Bryson HM, Wilde MI (1996) Amitriptyline: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in chronic pain. *Drugs Aging* 8: 459-476
8. Clauw DJ, Schmidt M, Radulovic D, Singer A, Katz P, Bresette J (1997) The relationship between fibromyalgia and interstitial cystitis. *J Psych Research* 31: 125-131

9. Clemens JQ, Meenan RT, Rosetti MC, Gao SY, Calhoun EA (2005) Prevalence and incidence of interstitial cystitis in a managed care population. *J Urol* 173: 98-102
10. Close CE, Carr MC, Burns MW, Miller JL, Bavendam TG, Mayo ME, Mitchell ME (1996) Interstitial cystitis in children. *J Urol* 156: 860-862
11. Curhan GC, Speizer FE, Hunter DJ, Curhan SG, Stampfer MJ (1999) Epidemiology of interstitial cystitis: a population based study. *J Urol* 161: 549-552
12. Dasgupta P, Fowler CJ, Stephen RL (1998) Electromotive drug administration of lidocaine to anesthetize the bladder before intravesical capsaicin. *J Urol* 159: 857-861
13. Di Stasi SM, Giannantoni A, Massoud R, Cortese C, Vespasiani G, Micali F (1997) Electromotive administration of oxybutynin into the human bladder wall. *J Urol* 158: 228-233
14. Dilk O, Zwergel U, Siemer S, Lehmann J, Loch A, Stöckle M (2005) Intersti-tielle Zystitis und chronisches Pelvic-Pain-Syndrom: Ist EMDA eine sinnvolle Therapieoption? *Urologe A* 44: 88-89
15. Diokno AC, Homma Y, Sekiguchi Y, Suzuki Y (2003) Interstitial cystitis, gynaecologic pelvic pain, prostatitis, and their epidemiology, *Int J Urol* 10: 3-6
16. Erickson DR (1995) Glomerulations in women with urethral sphincter deficiency: report of 2 cases [corrected] [published erratum appears] in *J Urol* 153 : 728-729
17. Evans RJ, Sant GR (2007) Current Diagnosis of Interstitial Cystitis: An Evolving Paradigm. *Urology* 69: 64–72
18. Fall M (2003) Urodynamics and IC. *Int J Urol* 10: 66

19. Fontanella UA, Castiglioni M, Fonte A, Quadraccia A (1998) Endoscopic surgery in day hospital using bladder and urethral anesthesia with EMDA. *Arch Ital Urol Androl* 70: 159-162
20. Fontanella UA, Rossi CA, Stephen RL (1997) Bladder and urethral anaesthesia with electromotive drug administration (EMDA): a technique for invasive endoscopic procedures. *Br J Urol* 79: 414-420
21. Fontanella UA, Rossi CA, Stephen RL (1992) Iontophoretic local anaesthesia for bladder dilatation in the treatment of interstitial cystitis. *Br J Urol* 69: 662-663
22. Giannantoni A, Costantini E, Di Stasi SM, Tascini MC, Bini V, Porena M (2006) Botulinum A toxin intravesical injections in the treatment of painful bladder syndrome: a pilot study. *Eur Urol* 49: 704-709
23. Gillenwater JY, Wein AJ (1988) Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis, NIH. *J Urol* 140: 203-206
24. Gonzalez RR, Fong T, Belmar N, Saban M, Felsen D, Te A (2005) Modulating bladder neuro-inflammation: rdp58, a novel anti-inflammatory Peptide, decreases inflammation and nerve growth factor production in experimental cystitis. *J Urol* 173: 630-634
25. Gurpinar T, Wong HY, Griffith DP (1996) Electromotive administration of intravesical lidocaine in patients with interstitial cystitis. *J Endourol* 10: 443-447
26. Hand JR (1949) Interstitial Cystitis: Report of 223 Cases (204 Women, 19 Men). *J Urol* 61: 291
27. Hanno PM (1997) Analysis of long-term Elmiron therapy for interstitial cystitis. *Urology* 49: 93-99

28. Hanno PM, Landis JR, Matthews-Cook Y, Kusek J, Nyberg L (1999) The diagnosis of interstitial cystitis revisited: lessons learned from the National Institutes of Health Interstitial Cystitis Database study. *J Urol* 161: 553-557
29. Held PJ, Hanno PM, Wein AJ, Pauly MV, Cahn MA (1990) Epidemiology of interstitial cystitis. In: Hanno PM, Staskin DR, Krane RJ, Wein AJ (eds) *Interstitial Cystitis*. Springer, New York, pp 29-48
30. Holm-Bentzen M, Jacobsen F, Nerstrom B, Lose G, Kristensen JK, Pedersen RH, Krarup T, Feggetter J, Bates P, Barnard R (1987) A prospective double-blind clinically controlled multicenter trial of sodium pentosanpolysulfate in the treatment of interstitial cystitis and related painful bladder disease. *J Urol* 138: 503-507
31. Hwang P, Auclair B, Beechinor D, Diment M, Einarson TR (1997) Efficacy of pentosan polysulfate in the treatment of interstitial cystitis: a meta-analysis. *Urology* 50: 39-43
32. Irwin PP, Takei M, Sugino Y (2003) Summary of the urodynamics workshops on IC Kyoto, Japan. *Int J Urol* 10: 19-23
33. Ito T, Miki M, Yamada T (2000) Interstitial cystitis in Japan. *BJU Int* 86: 634-637
34. Ito T, Tomoe H, Ueda T, Yoshimura N, Sant G, Hanno P (2003) Clinical symptoms scale for interstitial cystitis for diagnosis and for following the course of the disease. *Int J Urol* 10: 24-26
35. Jepsen JV, Sall M, Rhodes PR, Schmidt D, Messing E, Bruskewitz RC (1998) Long-term experience with pentosanpolysulfate in interstitial cystitis. *Urology* 51: 381-387

36. Jewett MA, Valiquette L, Sampson HA, Katz J, Fradet Y, Redelmeier DA (1999) Electromotive drug administration of lidocaine as an alternative anesthesia for transurethral surgery. *J Urol* 161: 482-485
37. Jones CA, Nyberg L (1997) Epidemiology of interstitial cystitis. *Urology* 49: 2-9
38. Keay SK, Szekely Z, Conrads TP, Veenstra TD, Barchi JJ, Zhang CO, Koch KR, Michejda CJ (2004) An antiproliferative factor from interstitial cystitis patients is a frizzled 8 protein-related sialoglycopeptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 11803-11808
39. Keay SK, Warren JW (2002) Is interstitial cystitis an infectious disease? *Int J Antimicrob Agents* 19: 480-483
40. Kliesch S (2000) Epidemiology of interstitial cystitis. *Urologe A* 39: 527-529
41. Kochakarn W, Lertsithichai P, Pummangura W (2007) Bladder substitution by ileal neobladder for women with interstitial cystitis. *Int Braz J Urol* 33: 486-492
42. Koziol JA, Clark DC, Gittes RF, Tan EM (1993) The natural history of interstitial cystitis: A survey of 374 patients. *J Urol* 149: 465-469
43. Koziol JA (1994) Epidemiology of interstitial cystitis. *Urologic Clinics of North America* 21: 7-20
44. Kushner L, Moldwin RM (2006) Efficiency of questionnaires used to screen for interstitial cystitis. *J Urol* Aug;176: 587-592
45. Lavazzo C, Athanasiou S, Pitsouni E, Falagas ME (2007) Hyaluronic acid: an effective alternative treatment of interstitial cystitis, recurrent urinary tract infections, and hemorrhagic cystitis? *Eur Urol.* 51: 1534-1540; discussion 1540-1541

46. Leppilähti M, Tammela TL, Huhtala H, Auvinen A (2002) Prevalence of Symptoms Related to Interstitial Cystitis in Women: A Population Based Study in Finland. *J Urol* 168: 139-143
47. Leppilähti M, Sairanen J, Tammela TLJ, Aaltomaa S, Lehtoranta K, Auvinen A (2005) Prevalence of Clinically Confirmed Interstitial Cystitis in Women: A Population Based Study in Finland. *J Urol* 174: 581-583
48. Loch A, Dilk O, Loch T, Stöckle M (2004) Electromotive drug administration (EMDA) of pentosanpolysulfate (PPS) in the therapy of interstitial cystitis (IC) [Abstract]. *Eur Urol Suppl* 3: 130
49. Lutgendorf SK, Latini JM, Rothrock N, Zimmerman MB, Kreder KJ (2004) Autonomic response to stress in interstitial cystitis. *J Urol* 172: 227-231
50. McDonald HP, Upchurch WE, Artime M (1958) Bladder dysfunction in children caused by interstitial cystitis. *J Urol* 80: 354-356
51. Morales A, Emerson L, Nickel JC, Lundie M (1996) Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. *J Urol* 156: 45-48
52. Mulholland SG, Hanno P, Parsons CL, Sant GR, Staskin DR (1990) Pentosan polysulfate sodium for therapy of interstitial cystitis. A double-blind placebo-controlled clinical study. *Urology* 35: 552-558
53. Nordling J (2004) Interstitial cystitis: how should we diagnose it and treat it in 2004? *Curr Opin Urol* 14: 323-327
54. O'Leary MP, Sant GR, Fowler FJ, Whitmore KE, Spolarich-Kroll J (1997) The interstitial cystitis symptom index and problem index. *Urology* 49: 58-63
55. Oravisto KJ (1975) Epidemiology of interstitial cystitis. *Annales Chirurgiae et Gynaecologiae Fenn.* 64: 75-77

56. Ottem DP, Carr LK, Perks AE, Lee P, Teichman JMH (2007) Interstitial Cystitis and female sexual dysfunction. *Urology* 69: 608-610
57. Pannek J, Grigoleit U, Wormland R, Goepel M (2006) Intravesikale Therapie der überaktiven Blase. *Urologe A* 45: 167-174
58. Park JM (2001) Is interstitial cystitis an underdiagnosed problem in children? A diagnostic and therapeutic dilemma. *Urology* 57: 30-31
59. Parrish J (1836) Tic doloieux of the urinary bladder. In: *Practical Observations on strangulated hernia and some of the diseases of the urinary organs*. Key and Biddle, Philadelphia, pp 309-313
60. Parsons CL (2003) Prostatitis, interstitial cystitis, chronic pelvic pain, and urethral syndrome share a common pathophysiology: Lower urinary dysfunctional epithelium and potassium recycling. *Urology* 62: 976-982
61. Parsons CL (2004) Current strategies for managing interstitial cystitis. *Expert Opin Pharmacother* 5: 287-293
62. Parsons CL, Bautista SL, Stein PC, Upkas P (2000) Cyto- injury factors in urine: A possible mechanism for the development of interstitial cystitis. *J Urol* 164: 1381-1384
63. Parsons CL, Benson G, Childs SJ, Hanno P, Sant GR, Webster GA (1993) Quantitatively controlled method to study prospectively interstitial cystitis and demonstrate the efficacy of pentosanpolysulfate. *J Urol* 150: 845-848
64. Parsons CL, Dell J, Stanford EJ, Bullen M, Kahn BS, Waxell T, Koziol JA (2002) Increased prevalence of interstitial cystitis: previously unrecognized urologic and gynecologic cases identified using a new symptom questionnaire and intravesical potassium sensitivity. *Urology* 60: 573-578

65. Parsons CL, Forrest J, Nickel JC, Evans R, Lloyd LK, Barkin J, Mosbaugh PG, Kaufman DM, Hernandez-Graulau J M, Atkinson L, Albrecht D (2002). Effect of Pentosan polysulfate therapy on intravesical potassium sensitivity. *Urology* 59: 329-333
66. Parsons CL, Housley T, Schmidt JD, Lebow D (1994) Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. *British J Urol* 73: 504-507
67. Parsons JK, Kurth K, Sant GR (2007) Epidemiologic issues in interstitial cystitis. *Urology* 69: 5-8
68. Parsons JK, Parsons CL (2004) The historical origins of interstitial cystitis. *J Urol* 171: 20-22
69. Parsons CL, Tatsis V (2004) Prevalence of interstitial cystitis in young women. *Urology* 64: 866-870
70. Payne CK, Terai A, Komatsu, K (2003) Research criteria versus clinical criteria for interstitial cystitis. *Int J Urol* 10: 7-10
71. Peeker R, Atanasiu L, Logadottir Y (2003) Intercurrent autoimmune conditions in classic and non-ulcer interstitial cystitis. *Scand J Urol Nephrol* 37: 60-63
72. Peeker R, Fall M (2002) Toward a Precise Definition of Interstitial Cystitis: Further Evidence of Differences in Classic and Nonulcer Disease. *J Urol* 167: 2470-2472
73. Perez-Marrero R, Emerson LE, Feltis JT (1988) A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis. *J Urol* 140: 36-39
74. Peters KM, Killinger KA, Carrico DJ, Ibrahim JA, Diokno AC, Graziottin A (2007) Sexual function and sexual distress in women with interstitial cystitis. *Urology* 70: 543-547

75. Pontari MA, Hanno PM, Ruggieri MR (1999) Comparison of bladder blood flow in patients with and without interstitial cystitis. *J Urol* 162: 330-334
76. Propert KJ, Schaeffer AJ, Brensinger CM, Kusek JW, Nyberg LM, Landis JR (2000) The Interstitial Cystitis Data Base Study Group: A prospective study of interstitial cystitis: results of longitudinal followup of the interstitial cystitis data base cohort. *J Urol* 163: 1434-1439
77. Riedl CR, Knoll M, Plas E, Pfluger H (1998) Electromotive drug administration and hydrodistention for the treatment of interstitial cystitis. *J Endourol* 12: 269-272
78. Riedl CR, Knoll M, Plas E, Stephen RL, Pfluger H (1997) Intravesical electromotive drug administration for the treatment of non-infectious chronic cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 8: 134-137
79. Riedl CR, Knoll M, Plas E, Pflüger H (1998) Intravesical electromotive drug administration technique: preliminary results and side effects. *J Urol* 159: 1851-1856
80. Roberts RO, Bergstralh EJ, Bass SE, Lightner DJ, Lieber MM, Jacobsen SJ (2003) Incidence of physician-diagnosed interstitial cystitis in Olmsted County: A community-based study. *BJU Int* 91: 181-185
81. Rosamilia A, Dwyer PL, Gibson J (1997) Electromotive drug administration of lidocaine and dexamethasone followed by cystodistension in women with interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 8: 142-145
82. Rose AE, Azevedo KJ, Payne CK (2005) Office bladder distension with electromotive drug administration (EMDA) is equivalent to distension under general anesthesia (GA). *BMC Urol* 5: 14

83. Rothrock NE, Lutgendorf SK, Kreder KJ, Ratliff TL, Zimmerman B (2001) Daily stress and symptom exacerbation in interstitial cystitis patients. *Urology* 57: 122
84. Rovner E, Propert KJ, Brensinger C, Wein AJ, Foy M, Kirkemo A, Landis JR, Kusek JW, Nyberg LM (2000) Treatments used in women with interstitial cystitis: The interstitial cystitis data base (ICDB) study experience. The Interstitial Cystitis Data Base Study Group. *Urology* 56: 940-945
85. Sant GR, Hanno PM (2001) Interstitial cystitis: current issues and controversies in diagnosis. *Urology* 57: 82-88
86. Schoenrock GJ, Cianci P (1986) Treatment of radiation cystitis with hyperbaric oxygen. *Urology* 2: 271-272
87. Schröder A, Thürhoff JW (2007) Chirurgische Optionen zur Behandlung von Interstitieller Zystitis. *J Urol Urogynäkol* 14: 36–38
88. Schurch B, Reitz A, Tenti G (2004) Electromotive drug administration of lidocaine to anesthetize the bladder before botulinum-A toxin injections into the detrusor. *Spinal Cord* 42: 338-341
89. Schuster GA (2001) Interstitial cystitis in children: Not a rare entity. *Urology* 57: 107
90. Skene AJC (1887) Diseases of the bladder and urethra in women. Wood, New York pp 167
91. Sorensen RB (2003) Chondroitin Sulphate in the treatment of interstitial cystitis and chronic inflammatory disease of the urinary bladder. *Eur Urol* 2: 16-18
92. Steinhoff G (2003) The efficacy of chondroitin sulphate in treating interstitial Cystitis. *Eur Urol* 2: 14-16

93. Teichman JMH, Parsons CL (2007) Contemporary clinical presentation of interstitial cystitis. *Urology*: 69: 41-47
94. Theoharides TC, Cochrane DE (2004) Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. *J Neuroimmunol* 146: 1-12
95. Theoharides TC, Kempuraj D, Sant GR (2001) Mast cell involvement in interstitial cystitis: a review of human and experimental evidence. *Urology* 57: 47-55
96. Theoharides TC, Sant GR (2001) New agents for the medical treatment of interstitial cystitis. *Expert Opin Investig Drugs* 10: 521-546
97. Theoharides TC (2007) Treatment approaches for painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *Drugs* 67: 215-235
98. Tincello DG, Walker AC (2005) Interstitial Cystitis in the UK: Results of a Questionnaire Survey of Members of the Interstitial Cystitis Support Group. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 118: 91-95
99. Turner KJ, Stewart LH (2005) How do you stretch a bladder? A survey of UK practice, a literature review, and a recommendation of a standard approach. *Neurourol Urodyn* 24: 74-76
100. Van Ophoven A, Heinicke A, Hertle L (2005) Safety and efficacy of concurrent application of oral pentosanpolysulfate and subcutaneous low-dose heparin for patients with interstitial cystitis. *Urology* 66: 707-711
101. Van Ophoven A, Oberpenning F (2006) Interstitielle Zystitis: Eine wichtige Differentialdiagnose. *Urologe A* 45: 451-456
102. Van de Merwe JP, Yamada T, Sakamoto Y (2003) Systemic aspects of interstitialcystitis. Immunology and linkage with autoimmune disorders. *Int J Urol* 10: 35-38

103. Van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, Elneil S, Fall M, Hohlbrugger G, Irwin P, Mortensen S, van Ophoven A, Osborne JL, Peeker R, Richter B, Riedl C, Sairanen J, Tinzl M, Wydaele JJ (2007) Diagnostic Criteria, Classification, and Nomenclature for Painful Bladder Syndrome/Interstitial Cystitis: An ESSIC Proposal. *Eur Urol*: [E-Pub, ahead of Print]
104. Waxman JA, Sulak PJ, Kuehl TJ (1998) Cystoscopic findings consistent with interstitial cystitis in normal women undergoing tubal ligation. *J Urol* 160: 1663-1667
105. Whitmore KE (2002) Complementary and alternative therapies as treatment approaches for interstitial cystitis. *Rev Urol* 4: 28-35
106. Ueda T, Sant GR, Hanno PM, Yoshimura N (2003) Interstitial cystitis and frequency-urgency syndrome (OAB-syndrome). *Int J Urol* 10: 39-48
107. Yamada T (2003) Diagnostic problems of IC: Patients who have a maximal bladder capacity of more than 350 ML should not be excluded from the diagnosis. *Int J Urol* 10: 61-62

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die durch ihre Unterstützung zum Gelingen der vorliegenden Arbeit beigetragen haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Ulrike Zwergel für die Überlassung des Themas und die permanente Unterstützung und Koordination. Ohne ihre Energie wäre Vollendung der Arbeit nicht zu realisieren gewesen.

Auch danke ich Herrn Prof. Dr. Michael Stöckle, Direktor der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes, der wohlwollend den Fortgang und die Fertigstellung der Arbeit verfolgte und sich auch sonst für mich und meine Patienten mit Blasenfunktionsstörungen stets die nötige Zeit nimmt.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Annemie Loch (Diakonissenkrankenhaus Flensburg) für die Einführung der EMDA-Methode und die gute klinische Zusammenarbeit.

Vor allem danke ich meiner Familie für ihr großes Verständnis und ihre Hilfe; insbesondere danke ich meiner Frau Susanne für die tatkräftige Unterstützung in jeglicher Hinsicht.

8. Lebenslauf

Name: Olaf Dilk
Geburtsdatum: 19.09.1970
Geburtsort: Neunkirchen
Eltern: Willibald Dilk und Ilse Dilk, geb. Schley

Familienstand: verheiratet mit Susanne Adler

Schulbildung:
1977-1981 Pestalozzi-Grundschule Elversberg
1981-1990 Gymnasium am Krebsberg in Neunkirchen
23.05.1990 Allgemeine Hochschulreife (Abitur)

Studium: Studiums der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar von 10/1990 bis 11/1998

1993 Ärztliche Vorprüfung
1994 1. Staatsexamen
1995 2. Staatsexamen
1998 3. Staatsexamen
01.11.2000 Approbation als Arzt

Ausbildung nach Erhalt der Approbation:

05/1999-11/2000 Arzt im Praktikum, Chirurgie, Städtisches Krankenhaus Pirmasens

11/2000-09/2001 Assistenzarzt, Chirurgie, Städtisches Krankenhaus Pirmasens -Chefarzt: Dr. med G. Adamidis

Seit 10/2001 Assistenzarzt an der Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/ Saar - Direktor: Prof. Dr. med M. Stöckle

15.04.2007 Facharztanerkennung für Urologie

Klinischer Schwerpunkt: Seit Mitte 2005 Leiter der Kontinenz- und IC-Sprechstunde
DRG-Beauftragter seit 2001

Studienbegleitende Tätigkeiten:

Studentische Hilfskraft Abteilung Biometrie – Prof. Feldmann (01/95-03/96):
Thema: Implementierung und Modifikation des Göttinger Tumorregisterdatenbanksystems für die Speicherung der Daten der saarländischen Krebszentrale

Organbadtests für Madaus AG Köln – Urologische Laboratorien / Universität des Saarlandes (06/1996-07/1997)
Thema: Die Wirksamkeit von Trosipiumchlorid auf isolierte Rektum/Ileummuskulatur

Klinische Studien in Funktion eines Investigators:

Protocol F1J-MC-SBBR (a) "The Effectiveness of Duloxetine Compared with Placebo and in the Treatment Predominant Stress Urinary Incontinence"- Lilly Deutschland, Bad Homburg

Protokoll H6D-MC-LVHG "A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Design, 5-Group, Multinational Study to Evaluate the Efficacy, Dose Response, and Safety of Tadalafil Once-a-Day Dosing for 12 Weeks in Men with Signs and Symptoms of Benign Prostatic Hyperplasia"- Lilly Deutschland, Bad Homburg