

Journal für

Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Schließmuskelreparatur mit
Stammzellen? Ein Update.**

Klingler HC

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2005; 12 (Sonderheft

4) (Ausgabe für Österreich), 27-29

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



SCHLISSMUSKELREPARATUR MIT STAMMZELLEN? EIN UPDATE

EINLEITUNG

Die Zunahme der Harn-Belastungsinkontinenz mit zunehmenden Alter ist unter anderem mit einer Abnahme des Versiegelungseffektes der Urethra und einer spontanen Apoptose der Muskelzellen des Rhabdosphinkter assoziiert, dadurch nimmt die Anzahl der zur Verfügung stehenden Muskelzellen signifikant ab [1]. Ziel von minimal-invasiven endourologischen Verfahren in der Behandlung der intrinsischen Sphinkterinsuffizienz war bisher nur die Erhöhung des Versiegelungseffektes durch Implantation von Füllsubstanzen („Bulking Agents“) [2–4]. Eine neue Option stellt die Injektion von körpereigenen Myeloblasten zur Regeneration des atrophierten Rhabdosphinkters dar [5–7]. Die nachfolgende Abhandlung soll die Wertigkeit dieser neuen Therapie bei der Behandlung der Harnbelastungsinkontinenz darstellen und auch mit den bisher bekannten „Füllmaterialen“ vergleichen.

HISTORISCHES

Teflon, autologes Fett, Kollagen, Silikon-Makropartikel, umkapselte Mikrobällchen und andere Substanzen sind als Füllmaterial verwendet worden. Teflon hat infolge Migration und Granulombildung nur mehr historische Bedeutung. Autologes Fett und Kollagen zeigen initial Erfolgsraten bis ca. 70 %. Durch Reabsorption läßt die Wirkung rasch nach und die Erfolgsrate sinkt vor allem bei autologem Fett schon innerhalb eines Jahres auf unter 20 %, daher müssen diese Substanzen häufig nachinjiziert werden. Bei Silikonpartikeln wurde ebenfalls eine Migration und Granulombildung nachgewiesen und 2-Jahres-Erfolgsraten um 50 % liegen nicht über jenem von Kollagen. Einzig Mikrobällchen zeigen bei Patienten mit reiner ISD Langzeiterfolge um 70 % nach 4 Jahren [3, 4].

Bioglass, Hyaluronsäure mit Dextranomere und Polykarbone sind in klinischer Verwendung, es besteht aber kein Konsens über die optimale, d.h. nicht degradierbare, biologisch inerte und nicht migrierende Substanz. Auch autologe Materialien wurden verwendet, z. B.

autologer Knorpel. Diese implantierten Zellen können im Körper überleben und ihre ursprüngliche Funktion erfüllen – z. B. bilden Knorpelzellen weiterhin Hyalase oder andere Knorpelflüssigkeiten. Als neueres Konzept wurde die Implantation eines Gemisches von körpereigenen Fibroblasten und Myeloblasten in einer Kollagensuspension beschrieben – damit soll auch eine aktive Verbesserung des atrophierten Muskels erreicht werden [5].

TIEREXPERIMENTELLE STUDIEN

Atala hat schon 1998 körpereigene Zellen mittels „Tissue engineering“ gewonnen und als „Bulking Agents“ bei der Inkontinenz angewendet, später hat er auch Stammzellen in mehreren Arbeiten beschrieben [8]. Im Tiermodell wurde zudem gezeigt, daß autologe Muskelstammzellen 10 Wochen überleben und andeutungsweise Myofibrillen ausbilden, bzw. mit präexistierenden Myofibrillen fusionierten [6], und im Urethradruckprofil wurde eine postoperative Erhöhung des Harnröhrenverschlusses nachgewiesen.

In anderen Studien wurde über einen parakrinen Effekt der Myeloblasten durch die Ausschüttung von Wachstumsfaktoren (z. B. HGF) diskutiert [9]. Weiters wurden muskuläre Präkursorzellen (MPC) nach Dissektion des Sphinkters mittels Elektrokoagulation bei der männlichen Ratte untersucht [10]. 37 Tage nach der Schädigung wurden die Muskelzellen in den Sphinkter injiziert und nach 5 und 30 Tagen histopathologische Präparate gewonnen. Die Injektion von MPC resultierte in der Ausbildung von Beta-Galaktosidase-exprimierenden Myotubuli im Sphinkter. Die regenerierten Myotubuli tragen Acetylcholin-Rezeptoren, assoziierbar mit Motoneuronen. Auch hier konnten in urodynamischen Studien die Erholung des Sphinkters 1 Monat nach der MPC-Injektion bei 41 % nachgewiesen werden.

OPERATIVE TECHNIK

1973 berichtete Berg erstmals über eine endoskopisch gesteuerte Nadelmethode

unter Verwendung von Polytetrafluorethylen. Diese Technik erlangte allgemeine Verbreitung, da die Operationstechnik für endourologisch versierte Operateure einfach zu erlernen war und als Instrumentarium lediglich ein Standardcystoskop mit einem 5 Ch.-Arbeitskanal erforderte, durch den die Applikationsnadel eingeführt wird. Das Grundprinzip all dieser endourologischen Techniken ist die endoskopisch kontrollierte submuköse Einbringung einer Substanz in die proximale Urethra an der Grenze zum Blasen Hals, dabei werden meist mehrere Depots angelegt. Postoperativ wird meist auf eine Katheterisierung verzichtet, v.a. um einen „modellierenden Effekt“ zu vermeiden.

Bei den Myeloblasten muß die Zellsuspension im Labor zuerst als standardisiert Zellkultur generiert werden [5–8]; dazu ist die Entnahme einer Muskelbiopsie aus dem Oberarm unter lokaler Anästhesie notwendig. Dabei handelt es sich um eine Zellsuspension vornehmlich aus Fibroblasten und in geringerem Umfang auch aus adulten monoklonalen Myeloblasten. Für die weiteren Injektionszwecke wird 2,0–2,5 ml Kollagen als Trägersubstanz für die Fibroblasten verwendet, v.a. um ein rasches Auswandern dieses Zelltyps zu verhindern. Das Fibroblasten/Kollagen-Gemisch wird in die urethrale Submukosa injiziert und damit ein „Bulking“-Effekt erreicht. Die Myoblastensuspension wird in mehreren Depots unter sonographischer Kontrolle in das Areal des Rhabdosphinkters eingebracht. Auf einen postoperativen Dauerkatheter wird verzichtet. Nach der Injektion wird über > 4 Wochen ein Beckenbodentraining und eine transvaginale/-anale Elektrostimulation durchgeführt.

KOMPLIKATIONEN

Bei ca. 20–30 % aller Patienten treten nach der Applikation von submukösen Füllmaterialien (meist geringfügige) Komplikationen auf [3, 4]. Über kurzfristige, perioperative Harnverhaltungen innerhalb der ersten 24 Stunden wird bei 1,9–18 % berichtet. Eine prolongierte Retention über mehrere Tagen ist hingegen selten (0–3,2 %). Harnwegsinfekte in der perioperativen Phase wurden mit einer Häufigkeit von 6,5–26,3 % beob-

achtet, was der üblichen Infektionsrate nach transurethralen Eingriffen entspricht. Eine De-novo-Urgesymptomatik tritt nach der Implantation zwischen 12,6–15,8 % auf. In den meisten Fällen sind diese Beschwerden passager oder sprechen auf Anticholinergika gut an. Geringfügige urethrale Blutungen treten sehr häufig auf und bedürfen keiner Therapie. Eine mehrtägige, jedoch nicht therapiebedürftige Makrohämaturie wird bei etwa 2 % der Patienten beobachtet.

Bei der Applikation von Myeloblasten wurden bisher keinerlei intra- oder postoperative Komplikationen beschrieben [6, 7]. Dies ist erstaunlich, da z. B. eine geringe Makrohämaturie durch die mehrfache Mukosapunktion verständlich wäre. Auch das durchgeführte „Bulking“ führt zu einer Obstruktion und eine entsprechende Klinik mit Restharnbildung und ggf. Harnretentionen ist zu erwarten, ebenso irritative Beschwerden oder Harnwegsinfekte, wie sie nach jeder Instrumentierung im unteren Harntrakt üblich sind. Daß bisher aber noch keine diesbezüglichen Daten vorliegen, liegt sicher an den extrem kleinen Fallzahlen in den publizierten Studien, andererseits auch an der Definition der „Komplikation“.

KLINISCHE STUDIEN & ERGEBNISSE

In einer ersten Pilotstudie an 5 Patienten konnten Strasser et al. [6] zeigen, daß die Dicke des Rhabdosphinkters und auch die Kontraktilität deutlich nach einem Jahr zugenommen hat. Alle Patienten waren beschwerdefrei und die Lebensqualität wurde als „dramatically improved“ bezeichnet. In einer größeren klinischen Serie [7] berichtete dieselbe Arbeitsgruppe über 42 Patienten (39 Frauen, 13 Männer), bei allen konnten sonographisch dokumentiert die Myoblasten / Fibroblasten ohne intra- oder postoperative Komplikationen appliziert werden. Postoperativ waren keine Vernarbungen, Abszeßbildungen oder Entzündungsreaktionen nachweisbar. 35/42 (83 %) wurden als geheilt und die anderen 7/42 (17 %) als wesentlich gebessert eingestuft. Die mittlere Rhabdosphinkterdicke stieg von 1,9 auf 3,2 mm. Im der Urodynamik konnte keine Obstruktion oder Restharn nachgewiesen werden, der

Tabelle 1: Langzeitergebnisse verschiedener Substanzen (modifiziert nach [3])

Substanz	Patienten (n; M/F)	Trocken (%) ≤ 12 Monate	Trocken (%) ≥ 12 Monate	Objektive Daten	Randomisiert
Teflon	F	80 (12 Mo)	27 (36)	Nein	Nein
Autologes Fett	45 F	13 (7 Mo)	–	Nein	Nein
Kollagen	61 F	60 (12 Mo)	15 (36 Mo)	PadTest (UD)	Nein
Silikonpolymere	34 F	75 (3 Mo)	48 (28 Mo)	UD, Pad Test	Nein
Mikroballone	19 F	42 (14 Mo)	42 (36 Mo)	UD, Pad Test	Nein
		77 (bei ISD)	67 (bei ISD)		
Myoblasten	29F/13 M	83 (12 Mo ?)	–	UD, 3D-US	Nein

Legende: M = Männer, F = Frauen, Mo = Monate, ISD = Intrinsische Sphinkterinsuffizienz, UD = Urodynamik

maximale Urethroverschlußdruck stieg von durchschnittlich 42 cm H₂O auf 66 cm H₂O. Nach der Therapie waren sowohl die Dicke des Rhabdosphinkters als auch dessen Kontraktilität deutlich erhöht (Dicke: Anstieg von durchschnittlich 1,9 mm auf durchschnittlich 3,2 mm; Kontraktilität: Anstieg von durchschnittlich 0,55 mm auf durchschnittlich 1,72 mm).

DISKUSSION UND VERGLEICH MIT ANDEREN „BULKING AGENTS“

Stellvertretend für die zahlreichen verwendeten Substanzen steht das bovine Kollagen (= GAX-Kollagen), welches seit 1993 in den USA von der FDA zur Behandlung der Belastungsinkontinenz bei ISD zugelassen ist. Es besteht aus Typ1- (95 %) und Typ 3- (5 %) Kollagen und ist quervernetzt mit Glutaraldehyd erhöht, um die Resistenz gegenüber körpereigenen Kollagenasen zu erhöhen. Dennoch beginnt die Reabsorption schon 12 Wochen nach der Applikation und spätestens nach 9–12 Monaten ist die Substanz nicht mehr im Gewebe nachweisbar. Dieses erklärt auch die schlechten Langzeitergebnisse, denn nach einem Jahr sind etwa 60–80 % der Patienten trocken, aber nach 5 Jahren nur noch 15–26 % [3].

Die Reabsorption von autologen Fett erfolgt noch schneller, denn durch das Absaugen entstehen Zellmembranschäden und 6 Monate nach der Applikation sind nur noch 10–30 % der Fettzellen nachweisbar. Autologer Knorpel wurden hingegen als Zellsuspension

gezüchtet, daher blieben die Zellen vital und konnten die angestammte biologische Funktion weiterführen. Doch auch Knorpel führt nur zu einer besseren Mukosa-Koaption. Myeloblasten hätten aber das theoretische Potential zur Ausbildung von funktionellen (muskulären) Strukturen. Wie andere biologische Materialien sind Fibroblasten / Myoblasten kultivierbar und applizierbar, ebenso ist die nachweisbare Vitalität und Ausformung von Mikrotubuli in neuer Umgebung nicht verwunderlich.

Derzeit kann aber nur darüber spekuliert werden, ob die Myoblasten tatsächlich neue Fasern ausformen oder zur Kontraktilität eines atrophischen Sphinkters beitragen können. Auch ist es unklar, in welcher Weise die notwendige nervale Versorgung der „Neosphinkterzellen“ erfolgt. Die sehr guten Erfolgsraten in den ersten klinischen Anwendungen in einem sehr kleinen Patientengut bedürfen einer kritischen Beleuchtung. Erfolgsraten von initial 90 % und nach einem Jahr von 70 % sind bei entsprechender Selektion mit allen Füllmaterialien publiziert. Obwohl das Füllvolumen nur ca. 3–4 ml Substanz beträgt, muß ein zusätzlicher Bulking-Effekt angenommen werden: das mittlere Bulkingvolumen bei den Mikroballonen liegt im Vergleich bei 3,8 ml [4] und damit konnte ein anhaltender Obstruktionseffekt nachgewiesen werden.

Auch die Durchführung eines Beckenbodentrainings mit gleichzeitiger Elektrostimulation muß als anerkannt effektive Inkontinenztherapie eingerechnet werden. In günstigen Fällen lassen sich allein dadurch Erfolgsraten von 40–50 % erzielen. Zudem ist die Rolle der gleich-

zeitig applizierten Fibroblasten derzeit vollkommen ungeklärt.

SCHLUSSFOLGERUNG

Die Verwendung von körpereigenen Materialien zur heterotopen Zelltransplantation wie z. B. bei den erwähnten Myoblasten ist nicht neu [5]. Es ist auch nicht verwunderlich, daß Myoblasten vor Ort auch überleben und ihre angestammten Funktionen wieder ausüben können [6]. Ob die Wertigkeit dieser Methode die Wirksamkeit der anderen Füllsubstanzen übertrifft, ist derzeit unbekannt [7], denn im ersten Jahr nach der Injektion können Trockenheitsraten von ca. 70 % mit nahezu jeder Substanz erreicht werden; später kommt es aber meist zu einem dramatischen Abfall. Auch bei den Myoblasten muß ein „Bulking“-Effekt angenommen werden [7]. Ob aber auch eine aktive Regeneration

stattfindet, ist derzeit nicht nachgewiesen, es fehlen vor allem Langzeitergebnisse. Diese Methode muß daher weiterhin als experimentell eingestuft werden und soll nur in entsprechend geführten Studien Anwendung finden.

Literatur:

1. Resnick NM, Yalla SV, McGuire EJ, Elbadawi A, Blaivas JG. Voiding dysfunction in the elderly. In: Neurourology and Urodynamics: Principles and Practice. MacMillan Publishing Co., New York, 1988; 303–30.
2. Pickard R, Reaper J, Wyness L, Cody DJ, McClinton S, N'Dow J. Periurethral injection therapy for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev. 2003; 2: CD003881.
3. Klingler HC, Marberger M. Submucous mucous membrane support in intrinsic sphincter insufficiency. A therapeutic approach in female stress incontinence. Urologe A 2001; 40: 281–6.
4. Pycha A, Klingler HC, Haitel A, Heinz-Peer G, Marberger M. Implantable microballoons: An attractive alternative in the management of intrinsic sphincter deficiency. Eur Urol 1998; 33: 469–75.
5. Atala A. Tissue engineering in urologic surgery. Urol Clin North Am 1998; 25: 39–50.
6. Strasser H, Marksteiner R, Margreiter E, Pinggera GM, Mitterberger M, Fritsch H, Klima G, Radler C, Stadlbauer KH, Fussenegger M, Hering S, Bartsch G. Stem cell therapy for urinary incontinence. Urologe A 2004; 43: 1237–41.
7. Strasser H, Berjukow S, Marksteiner R, Margreiter E, Hering S, Bartsch G, Hering S. Stem cell therapy for urinary stress incontinence. Exp Gerontol 2004; 39: 1259–65.
8. Atala A. Tissue engineering, stem cells and cloning: current concepts and changing trends. Expert Opin Biol Ther 2005; 5: 879–92.
9. Menasche P, Hagege AA, Vilqui JT, Desnos M, Abergel E, Pouzet B, Bel A, Sarateanu S, Scorsin M, Schwartz K, Bruneval P, Benbunan M, Marolleau JP, Duboc D. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1078–83.
10. Yiou R, Yoo JJ, Atala A. Restoration of functional motor units in a rat model of sphincter injury by muscle precursor cell autografts. Transplantation 2003; 76: 1053–60.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. H. Christoph Klingler, FEBU
Universitätsklinik für Urologie
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20
E-mail:
christoph.klingler@meduniwien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)