

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Grundlagen der
ultraschallgezielten
transurethralen Stammzelltherapie
der Harn-Inkontinenz**

Strasser H, Bartsch G, Frauscher F
Hering S, Margreiter E
Marksteiner R, Mitterberger M
Pinggera GM

*Journal für Urologie und
Urogynäkologie 2005; 12 (4)
(Ausgabe für Österreich), 28-30*

*Journal für Urologie und
Urogynäkologie 2005; 12 (3)
(Ausgabe für Deutschland), 27-29*

*Journal für Urologie und
Urogynäkologie 2005; 12 (4)
(Ausgabe für Schweiz), 29-31*

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

Grundlagen der ultraschallgezielten transurethralen Stammzelltherapie der Harn-Inkontinenz

H. Strasser¹, R. Marksteiner³, E. Margreiter³, F. Frauscher², G. M. Pinggera¹, M. Mitterberger¹, S. Hering⁴, G. Bartsch¹

In präklinischen Studien wurden Sicherheit und Durchführbarkeit von durch transurethralen Ultraschall geführten Injektionen von autologen Myo- und Fibroblasten zur Behandlung der Stressinkontinenz untersucht. Zwischen 2002 und März 2005 wurden 129 inkontinente Patienten (Alter 36–85 Jahre, 92 Frauen, 37 Männer) in eine klinische Studie aufgenommen, um zu untersuchen, ob die Stressinkontinenz effektiv mittels durch transurethralen Ultraschall geführte Injektionen von autologen Myo- und Fibroblasten behandelt werden kann. Die Patienten litten an Stress- oder gemischter Harninkontinenz. Vor und nach der Therapie wurden ein definierter Inkontinenz-Score, Veränderungen der Lebensqualität sowie Morphologie und Funktion von Urethra und Rhabdosphinkter bewertet. Der transurethrale Ultraschall wurde zur Untersuchung und Visualisierung des unteren Hamtraktes verwendet. Zusätzlich wurden vor und nach der Behandlung urodynamische und Labortests durchgeführt. Es wurden kleine Muskelbiopsien am Oberarm unter Lokalanästhesie entnommen und die Zellen in einem GMP-Labor zum Wachstum gebracht. Die Fibroblasten wurden fallweise mit einer kleinen Menge an Kollagen als Trägermaterial (ca. 2,5 ml) gemischt. Mittels transurethralem Ultraschall und einer speziell entwickelten Injektionsvorrichtung wurden die Fibroblasten in die urethrale Mukosa zur Atrophiebehandlung injiziert. Die Myoblasten wurden direkt in den Rhabdosphinkter zur Muskelrekonstruktion injiziert. Bei 108 Patienten konnte die Harninkontinenz nach der Injektion geheilt werden. Die postoperative Lebensqualität sowie die Dicke von Urethra und Rhabdosphinkter und die Aktivität und Kontraktibilität des Rhabdosphinkter waren nach der Behandlung wesentlich verbessert. Bei 21 Patienten kam es zu einer Verbesserung der Harninkontinenz. Es traten keine Nebenwirkungen oder Komplikationen auf.

Preclinical studies were performed to investigate the safety and feasibility of transurethral ultrasound guided injections of autologous myo- and fibroblasts in treatment of stress urinary incontinence. Between 2002 and March 2005, 129 incontinent patients (age: 36–85 years, 92 women, 37 men) were included in a clinical study to investigate whether urinary stress incontinence can be effectively treated with transurethral ultrasound guided injections of autologous myoblasts and fibroblasts. The patients suffered from stress or mixed urinary incontinence. Before and after therapy a defined incontinence score, changes in quality of life as well as morphology and function of urethra and rhabdosphincter were evaluated. Transurethral ultrasound was used to investigate and visualize the lower urinary tract. Furthermore, urodynamic and laboratory tests were performed pre- and postoperatively. Small skeletal muscle biopsies were taken from the upper arm under local anesthesia. The cells were then grown in a GMP-laboratory fulfilling strict clean room environment regulations. The fibroblasts were eventually mixed with a small amount of collagen as carrier material (about 2.5 ml). Using a transurethral ultrasound probe and a specially designed injection device, the fibroblasts were injected into the urethral submucosa to treat atrophies of the mucosa. The myoblasts were directly injected into the rhabdosphincter to reconstruct the muscle. In 108 patients urinary incontinence was cured after injection of stem cells. Quality of life was dramatically improved postoperatively. Thickness of urethra and rhabdosphincter as well as activity and contractility of the rhabdosphincter were increased significantly after therapy. In 21 patients incontinence was improved postoperatively. No severe side effects or complications occurred. *J Urol Urogynäkol* 2005; 12 (4): 28–30.

Nach den Ergebnissen der 2. WHO-Konferenz zum Thema Inkontinenz (2nd International Consultation on Incontinence) 2001 in Paris leiden ca. 49 % aller inkontinenten Frauen an Stress-Inkontinenz, 34 % an gemischter Stress-Urge-Inkontinenz und 17 % an Urge-Inkontinenz. Das bedeutet, daß bei einem Großteil der inkontinenten weiblichen Patienten (83 %) eine effektive Behandlung und Verbesserung des Verschlussapparates der Harnröhre, also der Urethra und des Rhabdosphinkters, für eine erfolgreiche Therapie unabdingbar ist [1]. Für Männer existieren derzeit noch keine entsprechend genauen Daten, es kann jedoch angenommen werden, daß auch bei Männern der Anteil der Stress-Inkontinenz sehr hoch ist.

Somit ist die häufigste Ursache der Harn-Inkontinenz die altersbedingte Schwäche der Sphinktermuskulatur der Harnröhre, wobei insbesondere altersbedingte Funktionsbeeinträchtigungen und Verletzungen des quergestreiften Rhabdosphinkters nach Operationen eine entscheidende Rolle spielen [2, 3]. In sonographischen Studien konnte demonstriert werden, daß die omegaförmige Muskelschlinge des Rhabdosphinkters die Harnröhre an den Perinealkeil heranzieht und dadurch die Harnröhre komprimiert wird. Darüberhinaus zeigte sich, daß bei Patienten mit Stress-Inkontinenz morphologische Defekte und –

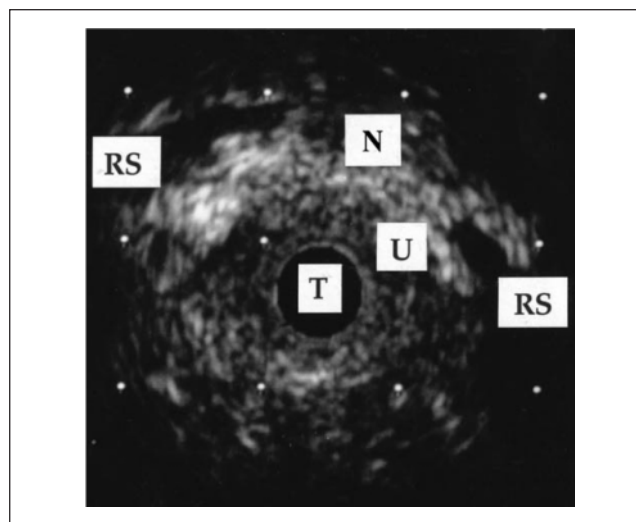


Abbildung 1: Transurethrale Sonographie eines Patienten mit Stress-Inkontinenz nach radikaler Prostatektomie. Der Rhabdosphinkter (RS) weist ventral eine Narbe (N) auf, sodaß die Kontraktibilität des Muskels deutlich reduziert ist (T = Ultraschall-Transducer, U = Urethra).

in weiterer Folge – Störungen der Funktion des Rhabdosphinkters nachgewiesen werden können [2, 3] (Abbildung 1).

Mit zunehmendem Alter kommt es zu einem progressiven Absterben der Muskelzellen des Rhabdosphinkters, sodaß die Muskelzellichte im Muskel im höheren Alter dramatisch abnimmt [4, 5]. Bei der Geburt beträgt der An-

Aus der ¹Universitätsklinik für Urologie, ²Klinischen Abteilung für Radiologie II, ³Institut für Biochemische Pharmakologie, Universität Innsbruck; ⁴Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Hannes Strasser, Urologische Universitätsklinik Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35, E-mail: hannes.strasser@uibk.ac.at

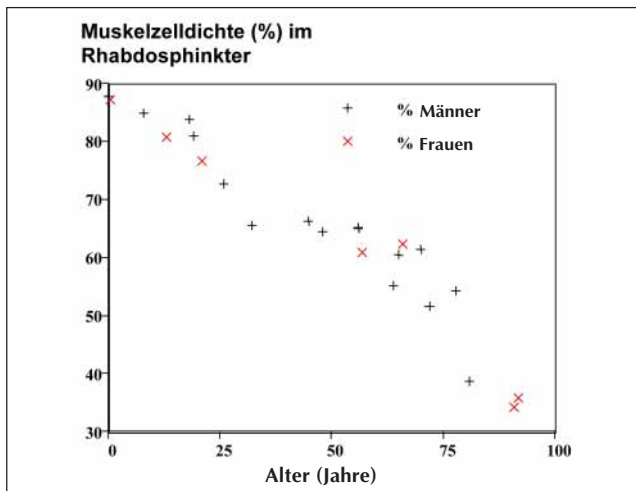


Abbildung 2: Abnahme der Muskelzellendichte mit zunehmendem Lebensalter.

teil der quergestreiften Muskelzellen am gesamten Volumen des Muskels noch 87,6 %. Dieser Wert sinkt im Alter über 90 Jahre bis auf auf 34,2 % ab (Abbildung 2). Diese durch Apoptose bedingten Veränderungen beeinträchtigen zunehmend die Funktion des Muskels und führen – zusammen mit Veränderungen in der Harnblase – zu einer deutlichen Zunahme der Harn-Inkontinenz im höheren Alter.

Therapie-Konzept

Aktuelle Therapien der Harn-Inkontinenz (z. B. die transurethrale Injektion von Bulking Agents, die Implantation eines künstlichen Sphinkters oder Suspensions- und Schlingenoperationen) behandeln nicht direkt die pathophysiologischen Ursachen der Harn-Inkontinenz. Mit Hilfe einer neu entwickelten Stammzellen-Therapie besteht nunmehr erstmals die Möglichkeit, gezielt den Rhabdosphinkter zu therapieren. Bei diesem neuartigen Therapie-konzept werden aus Skelettmuskel-Biopsien, die in Lokalanästhesie entnommen werden, zunächst autologe Stammzellen präpariert und kultiviert. In weiterer Folge werden dann getrennt Myoblasten und Fibroblasten gezüchtet und vermehrt. Elektrophysiologische Untersuchungen an den so gewonnenen Muskelzellen zeigen, daß die Zellen elektrisch erregbar sind und wesentliche Charakteristika von quergestreiften Muskelzellen besitzen [6] (Abbildung 3).

Die unter Zellkulturbedingungen vermehrten Myoblasten werden unter Ultraschallkontrolle transurethral in den Rhabdosphinkter injiziert, um somit Narben oder Funktionseinschränkungen des Rhabdosphinkters effektiv zu therapieren. Die Fibroblasten werden mit Kollagen vermischt und in die Submukosa der Harnröhre appliziert, um Atrophien der Schleimhaut zu behandeln.

In den letzten Jahrzehnten wurden in zahlreichen Tierexperimenten und klinischen Studien Myoblasten und Fibroblasten injiziert. Es konnte gezeigt werden, daß autologe Myoblasten und Fibroblasten nach der Injektion überleben und über Jahre hindurch vital sind. Darüberhinaus wurden bisher keine gravierenden Nebenwirkungen (wie z. B. Infektionen oder Bildung von Tumoren) festgestellt [7–11].

Das neuartige Therapiekonzept zur Behandlung der Harn-Inkontinenz wurde von unserer Arbeitsgruppe in

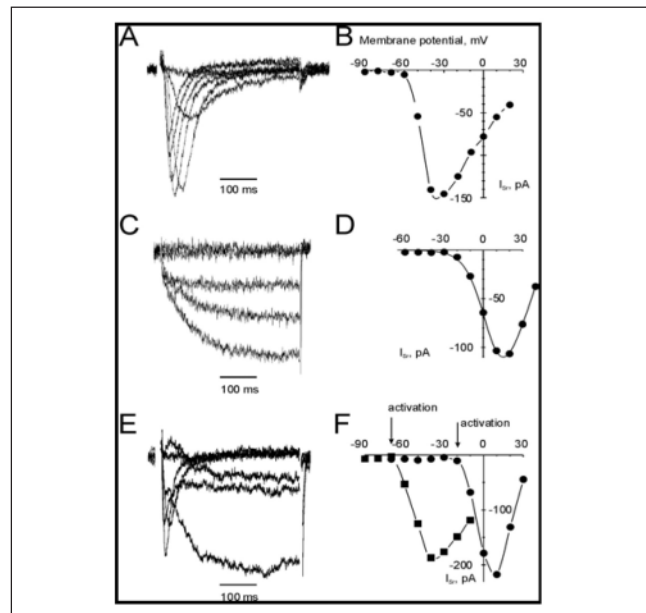


Abbildung 3: Elektrophysiologische Messung von typischen T-Typ- und L-Typ-Kalzium-Kanälen in einzelnen gezüchteten Muskelzellen.

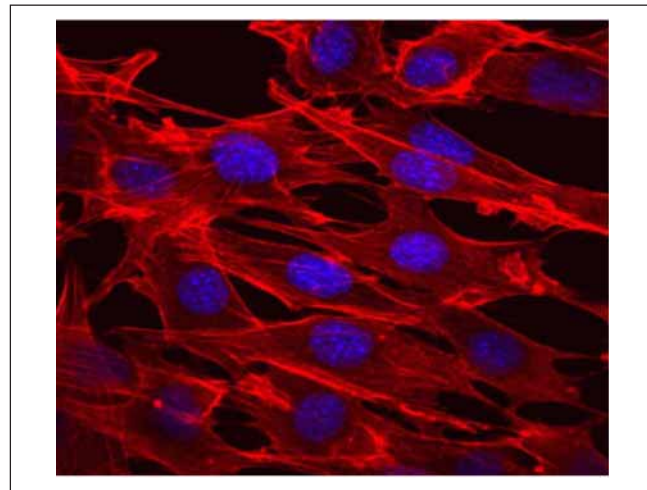


Abbildung 4: Humane Muskelzellen in Kultur.

tierexperimentellen präklinischen Studien evaluiert. In Experimenten an Hausschweinen konnte demonstriert werden, daß autologe Fibroblasten und Myoblasten aus Muskelbiopsien von Hausschweinen gezüchtet und vermehrt werden können. Die transurethrale Injektion unter sonographischer Kontrolle war bei allen Schweinen problemlos möglich. Die Strukturen der Harnröhre, insbesondere der Rhabdosphinkter, konnten bei allen Schweinen dargestellt werden. Darüber hinaus ermöglichte die neue sonographische Applikationstechnik eine gezielte Injektion der Zellen punktgenau in den Rhabdosphinkter der Schweine. Die Injektion konnte somit exakt geplant und gesteuert werden.

Um den Effekt der Injektion von autologen Zellen in die Harnröhre zu dokumentieren, wurden auch urodynamische Messungen durchgeführt. Erstmals konnte gezeigt werden, daß die transurethrale Injektion von autologen Myoblasten und Fibroblasten bei der Mehrzahl der untersuchten Schweine zu einem deutlichen Anstieg des maximalen Verschußdruckes führt. Nach der ultraschallgezielten Injektion der mit Fluoreszenzfarbstoff markierten Zellen in die Harnröhre und den Rhabdosphinkter über-

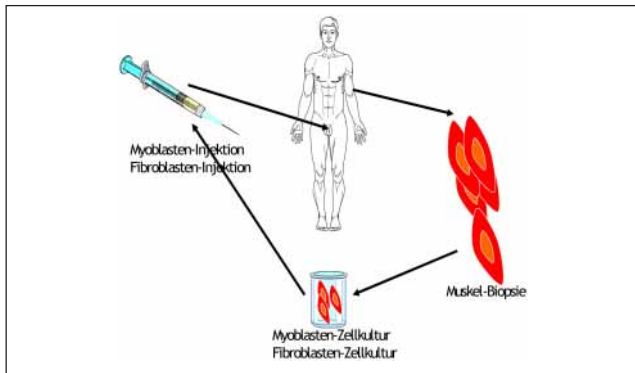


Abbildung 5: Darstellung des Therapiekonzeptes der Behandlung der Harn-Inkontinenz mit autologen Myoblasten.

lebten diese Zellen, waren bei histologischen Kontrollen mehrere Wochen nach der Injektion nachweisbar und bildeten darüberhinaus auch neue Muskelfasern [12].

Resultate bei der Therapie der Stress-Inkontinenz

Zwischen September 2002 und März 2005 wurden an den Universitätsklinik für Urologie 92 Frauen und 37 Männer, die an Stress-Inkontinenz litten, mit autologen Stammzellen behandelt. Aus kleinen Gewebeproben, die von der Muskulatur des linken Oberarmes in Lokalanästhesie entnommen wurden, wurden in einem speziellen Hochreinaumlabor in weiterer Folge Muskel- und Bindegewebszellen gezüchtet (Abbildung 4).

Diese körpereigenen Zellen wurden dann den Patientinnen und Patienten – entsprechend dem oben angeführten Therapiekonzept – nach einigen Wochen ultraschallgezielt in die Submukosa der Harnröhre und den Rhabdosphinkter injiziert. Die Fibroblasten wurden vor der Injektion mit einer kleinen Menge Kollagen als Trägermaterial vermischt, um ein Auswandern der Zellen zu verhindern (Abbildung 5).

Es zeigte sich, daß diese neue Therapie ein minimal invasives und sehr schonendes Verfahren darstellt [13, 14]. Postoperativ kam es zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität, darüber hinaus konnte die Harn-Inkontinenz bei 108/129 Patienten erfolgreich therapiert werden. Diese Patienten benötigen postoperativ keine Einlagen mehr. Insgesamt zeigte sich, daß die Therapie bei Frauen einfacher durchzuführen und daher auch noch effektiver ist. Bisher wurden keine wesentlichen Nebenwirkungen oder Komplikationen beobachtet.

Es besteht somit die Hoffnung, in Zukunft Patientinnen und Patienten, die an Harn-Inkontinenz leiden, ein revolutionäres und erfolgversprechendes Therapieverfahren anbieten zu können. Die behandelten Patientinnen und Patienten werden noch über längere Zeit nachkontrolliert werden, um zu zeigen, ob Harn-Inkontinenz durch die Injektion von autologen Zellen dauerhaft geheilt werden kann.

Literatur:

1. Arnold EP, Burgio K, Diokno AC, Herzog AR, Mallett VT. Epidemiology and natural history of urinary incontinence. In: Incontinence. 2nd International Consultation on Incontinence, 2001, Paris.
2. Strasser H, Frauscher F, Helweg G, Colleselli K, Reissigl A, Bartsch G. Transurethral ultrasound: evaluation of anatomy and function of the rhabdosphinkter of the male urethra. J Urol 1998; 159: 100–4.
3. Frauscher F, Helweg G, Strasser H, Enna B, Klauser A, Knapp R, Colleselli K, Bartsch G, zur Nedden D. Intraurethral ultrasound: diagnostic evaluation of the striated urethral sphincter in incontinent females. Eur Radiology 1998; 8: 50–3.
4. Strasser H, Tiefenthaler M, Steinlechner M, Bartsch G, Konwalinka G. Urinary incontinence in the elderly and age-dependent apoptosis of rhabdosphinkter cells. Lancet 1999; 354: 918–9.
5. Strasser H, Tiefenthaler M, Steinlechner M, Eder I, Bartsch G, Konwalinka G. Age dependent apoptosis and loss of rhabdosphinkter cells. J Urol 2000; 164: 1781–5.
6. Berjukow S, Margreiter E, Marksteiner R, Strasser H, Bartsch G, Hering S. Membrane properties of single muscle cells of the rhabdosphinkter of the male urethra. Prostate 2005; (in press).
7. Mendell JR, Kissel JT, Amato AA, King W, Signore L, Prior TW, Sahenk Z, Benson S, McAndrew PE. Myoblast transfer in the treatment of Duchenne's muscular dystrophy. N Engl J Med 1995; 333: 832–8.
8. Watson D, Keller GS, Lacombe V, Fodor PB, Rawnsley J, Lask GP. Autologous fibroblasts for treatment of facial rhytids and dermal depressions. A pilot study. Arch Facial Plast Surg 1999; 1: 165–70.
9. Law PK, Goodwin TG, Fang Q, Hall TL, Quinley T, Vastagh G, Duggirala V, Larkin C, Florendo JA, Li L, Jackson T, Yoo TJ, Chase N, Neel M, Krahn T, Holcomb R. First human myoblast transfer therapy continues to show dystrophin after 6 years. Cell Transplant 1997; 6: 95–100.
10. Chancellor MB, Yokoyama T, Tirney S, Mattes CE, Ozawa H, Yoshimura N, de Groat WC, Huard J. Preliminary results of myoblast injection into the urethra and bladder wall: a possible method for the treatment of stress urinary incontinence and impaired detrusor contractility. NeuroUrol Urodyn 2000; 19: 279–87.
11. Yokoyama T, Yoshimura N, Dhir R, Qu Z, Fraser MO, Kumon H, de Groat WC, Huard J, Chancellor MB. Persistence and survival of autologous muscle derived cells versus bovine collagen as potential treatment of stress urinary incontinence. J Urol 2001; 165: 271–6.
12. Strasser H, Marksteiner R, Margreiter E, Berjukow S, Klimm aG, Fritsch H, Pinggera GM, Rädler C, Bartsch G, Hering S. Transurethral ultrasound guided injection of clonally cultured autologous myoblasts and fibroblasts: experimental results. J Urol 2003; 169 (Suppl): 37.
13. Strasser H, Marksteiner R, Margreiter E, Pinggera GM, Mitterberger M, Fritsch H, Klima G, Rädler C, Stadlbauer KH, Fussenegger M, Hering S, Bartsch G. Stem cell therapy for urinary incontinence. Urologe A 2004; 43: 1237–41.
14. 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.



Prof. Dr. med. Hannes Strasser

Geboren 1946 in Kufstein. 1983–1989 Medizinstudium in Innsbruck. 1990–1991 Ausbildung in Chirurgie und Gefäßchirurgie an der chirurgischen Abteilung des Landeskrankenhauses in Natters. 1991–1996 Ausbildung zum Facharzt für Urologie an der Universitätsklinik für Urologie. Seit 01.01.1997 Oberarzt an der Universitätsklinik für Urologie in Innsbruck. 19.03.2001 Habilitation als Universitätsdozent. Seit 01.10.2001 außerordentlicher Universitätsprofessor.

Zahlreiche Studien-Aufenthalte und Gast-Professuren im Ausland (unter anderem: 1998 Northwest-Hospital in Seattle; 2000 Department of Urology, University of Virginia, Charlottesville, USA; 2004 Departments of Anatomy and Urology, University of Sapporo, Japan; 2004 Department of Urology, University of Sendai, Japan; 2004 Department of Urology, Kawasaki University Kurashiki, Japan; 2005 Department of Urology, Emory University, Atlanta, USA).

Zahlreiche Preise und Auszeichnungen (unter anderem: ICS Award 2002, Grand Prize Jack Lapides Essay Contest 2004, EAU Best Presentation 2004, Maximilian-Nitze-Preis 2005).

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](#)