

Journal für  
**Urologie und Urogynäkologie**

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Botulinumtoxin-Typ-A-Injektion:**

**von der Theorie zur Therapie**

Schurch B

*Journal für Urologie und*

*Urogynäkologie 2007; 14 (1)*

*(Ausgabe für Österreich), 39-41*

*Journal für Urologie und*

*Urogynäkologie 2007; 14 (1)*

*(Ausgabe für Schweiz), 38-40*

Homepage:

[www.kup.at/urologie](http://www.kup.at/urologie)

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



[www.kup.at/urologie](http://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**



# Botulinumtoxin-Typ-A-Injektion: von der Theorie zur Therapie

B. Schurch

*Das Botulinumneurotoxin ist das potenteste bekannte Gift. Das vom Erreger Clostridium botulinum gebildete Neurotoxin besteht aus einer schweren Kette, die für die Internalisierung des Toxins ins Zytosol an der Nervenendigung verantwortlich ist, und aus einer leichten Kette, die die Fusion der acetylcholinhaltigen Vesikel mit der Zellmembran und somit dessen Ausschüttung in den synaptischen Spalt verhindert. Die daraus resultierende Chemodenervation nach zystoskopischer Botulinumneurotoxin-Injektion in den Musculus detrusor vesicae führt zu einer eindrücklichen Reduktion der Beschwerden der überaktiven Blase. Klinische Studien zeigen Erfolgsraten zwischen 60 und 96 % bei der neurogenen und nicht neurogenen überaktiven Blase. Mit dem Botulinumneurotoxin steht somit in der Urogynäkologie zur Behandlung der überaktiven Blase ein effizientes, nebenwirkungsarmes Medikament zur Verfügung, das durch einen minimal invasiven Eingriff appliziert werden kann.*

*Botulinum toxin is the most potent poison known to man. It is produced by Clostridium botulinum and consists of a heavy chain which is responsible for the internalization of the toxin into the cytosol and a light chain that has the ability to cleave proteins within the nerve terminal. As those proteins are essential for normal vesicular transport and fusion of acetylcholine, botulinum toxins are able to prevent its release at the presynaptic membrane, resulting in a chemodenervation of the detrusor muscle after intravesical injection of the toxin and an impressive reduction of symptoms of overactive bladder. Clinical studies show success rates between 60 and 96 % for neurogenic and non-neurogenic detrusor overactivity. Thus, application of botulinum toxin to the lower urinary tract appears to be an efficient, safe and minimally invasive procedure. J Urol Urogynäkol 2007; 14 (1): 39-41.*

In den letzten 7 Jahren wurde die Anwendung des Botulinumneurotoxins Typ A (BoNT/A) zur Behandlung von Symptomen des unteren Harntraktes zunehmend erforscht und klinisch eingesetzt, so daß mit BoNT/A in der Urologie, Neurourologie und Urogynäkologie ein vielversprechendes neues Medikament zur Behandlung von Patienten/Patientinnen mit überaktiver Blase („overactive bladder, OAB“) zur Verfügung steht. Mehrere Studien dokumentieren bei der neurogenen und idiopathischen (nicht neurogenen) OAB eine signifikante Besserung der Symptomatik.

*Clostridium botulinum* ist ein ubiquitär vorkommendes grampositives, obligat anaerobes Bakterium und bildet das potenteste natürliche Neurotoxin, das BoNT. Zur Zeit sind drei BoNT-Präparate für die Anwendung am Menschen zugelassen, bei zweien handelt es sich um das Toxin Typ A und bei einem um das Toxin Typ B. Die meisten Erfahrungen in der Anwendung am Menschen liegen mit dem Typ-A-Toxin vor, das erstmals 1980 durch Scott am Menschen zur Behandlung des Strabismus angewendet wurde. Bei den derzeitig verfügbaren Typ-A-Präparaten handelt es sich um Botox® (Allergan) und Dysport® (Ipsen). Das Typ-B-Präparat wird in Europa unter dem Namen Neurobloc® (Elan) vertrieben. Anzumerken ist, daß die biologische Aktivität eines Toxins nicht direkt mit der eines anderen verglichen werden kann. Ebenso wenig können die Einheiten der verschiedenen Toxine direkt ineinander umgerechnet werden. Am quergestreiften Muskel bewirkt das Botulinumneurotoxin eine reversible Chemodenervation an der motorischen Endplatte, indem es die Freisetzung von Acetylcholin verhindert. Das Botulinumtoxin Typ A (BoNT/A) bildet einen Komplex von 900 kDa, bestehend aus dem Neurotoxinprotein (150 kDa), dem Haemagglutinin und aus nicht toxischen, nicht haemagglutinierenden Proteinen. Das BoNT entfaltet seine Wirkung erst, wenn es durch Trypsin oder bakterielle Enzyme in eine schwere (100 kDa) und eine leichte Kette (50 kDa) gespalten wird. Die Wirkungsweise von BoNT beinhaltet vier Schritte: Die schwere Kette des Neurotoxins bindet Serotyp-spezifisch an Rezeptoren der präsynaptischen Membran cholinergischer Nervenendigungen. Nun erfolgt rezeptorvermittelt durch

die schwere Kette die Internalisierung des Komplexes (Endozytose). Die Disulfidbrücke wird gespalten und die leichte Kette geht ins Zytosol über. Diese zinkabhängige Metalloprotease spaltet ausgewählte Proteine, die für die Fusion der acetylcholinhaltigen präsynaptischen Vesikel mit der präsynaptischen Membran entscheidend sind, wie z. B. im Falle des BoNT/A das SNAP-25 („synaptosome associated protein“) am SNARE-Proteinkomplex („soluble NSF“, „N-ethyl-maleimide-sensitive factor“, „attachment receptors“, „proteins essential for regulated exocytosis“), und verhindert damit das Andocken der Vesikel und die Exozytose von Acetylcholin. Innerhalb weniger Tage nach Injektion von BoNT/A in den Skelettmuskel können die betroffenen Nervenendigungen kein Acetylcholin mehr freisetzen, wodurch die Muskelkontraktion verhindert wird. Nach einer Latenzphase sprießen neue Endigungen aus, die das Acetylcholin wieder zur Endplatte transportieren und freisetzen. Nach 3 Monaten regeneriert sich die primäre Endplatte, die Sprossen bilden sich zurück und die Chemodenervation ist behoben.

Das Botulinumneurotoxin hemmt nicht nur die Neurotransmitterfreisetzung an der Skelettmuskulatur, sondern wirkt auch an der glatten Muskulatur oder glandulär und vermag die afferenten Nervenendigungen in der Blase zu blockieren. Nach intravesikaler Injektion nimmt die Blasenkontraktilität aufgrund des efferenten Effektes ab. An der Skelettmuskulatur wirkt Botulinumneurotoxin auf die Spindelafferenzen, was eine Modulation der Muskelaktivierung bewirkt. Es unterdrückt die neurogene Inflammation und inhibiert Substanz P, Glutamat und andere Peptide und Neurotransmitter, die bei der Schmerzmediation involviert sind. Bei Patienten mit überaktiver Blase fand sich nach intravesikaler BoNT-Injektion eine signifikante Reduktion der zunächst erhöhten suburothelialen sensorischen Rezeptoren TRPV1 („capsaicin receptor“) und P2X3 („adenosine-triphosphate-gated purinergic receptor“) [1, 2].

Die Injektion von BoNT in den Detrusor zur Therapie der neurogenen überaktiven Blase bei rückenmarkverletzten Patienten wurde erstmals im Jahre 2000 publiziert [3]. Damals ein Durchbruch für Patienten mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber oralen anticholinergen Medikamenten, wird die Therapie mittlerweile in vielen Zentren in Europa angewendet. Dabei positioniert sich die

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Brigitte Schurch, Neurourologie, Paraplegikerzentrum, Uniklinik Balgrist, CH-8008 Zürich, Forchstraße 340, E-Mail: bschurch@paralab.balgrist.ch

Anwendung von BoNT als minimal-invasive Therapieoption zwischen einer nicht effektiven oder unverträglichen oralen anticholinergen Medikation auf der einen und operativen Maßnahmen wie der Blasenaugmentation auf der anderen Seite. Das Toxin wird zystoskopisch mit Hilfe einer flexiblen Nadel in den Detrusor injiziert, wobei 30 Injektionen über die Blase verteilt werden und das Trigonum ausgespart bleibt. Nach der beschriebenen Technik werden je 10 Injektionen in die rechte und linke Seitenwand bis in das Blasendach und weitere 10 Injektionen in den Blasenboden, in die Hinterwand und – wenn technisch möglich – in die Vorderwand appliziert. Hierbei kann ein Albarran-Hebel hilfreich sein. Die total zu injizierende Dosis von 300 Einheiten Botox® wird vorher in insgesamt 30 ml Kochsalzlösung verdünnt und pro Injektion ein Depot von 10 IU Botox® à 1 ml gesetzt.

Die Wirkung einer einzelnen Injektion von 300 IU Botox® in den glattmuskulären Detrusor hält wesentlich länger an als die der Injektion in den quergestreiften Urethral-sphinkter. Durch die Injektion von 300 Einheiten Botox® wird der neuromuskuläre Übergang in der Regel für einen Zeitraum von 6 bis 12 Monaten blockiert und die Blase durch intermittierenden Katheterismus entleert. Eine Reihe von Studien konnte eine erhebliche Verbesserung der Kontinenzsituation der Patienten sowie der urodynamischen Parameter nachweisen. In den vorliegenden Studien wurde jeweils Botox® verwendet, Ergebnisse zur Anwendung von BoNT/B (Myobloc®) bei neurogener Detrusor-übererregbarkeit wurden vor kurzem publiziert. Die Wirkungsdauer mit 3 Monaten zeigt sich jedoch als sehr kurz [4].

In einigen Zentren liegen mittlerweile Erfahrungen über einen Zeitraum von 7 Jahren vor, in denen Patienten mit bis zu 8 Wiederholungen der Injektionen behandelt wurden. Auch nach mehrmaliger Injektion stellt sich eine nahezu konstante Wirkung ein, sodaß ein Management der neurogenen Inkontinenz über Jahre möglich erscheint [5]. Um die Effektivität und Sicherheit der Behandlung mit BoNT auf der Grundlage evidenzbasierter Daten nachzuweisen, wurde in den letzten 2 Jahren eine randomisierte, placebokontrollierte und doppelblinde Studie durchgeführt, in der die Injektion von Kochsalz mit der von 200 bzw. 300 Einheiten Botox® verglichen wurde. In diese Studie eingeschlossen wurden 59 Patienten mit neurogener Inkontinenz nach Rückenmarkverletzung. In bezug auf die Kontinenzsituation, die urodynamischen Parameter und die Lebensqualität wurde in den Behandlungsgruppen eine im Vergleich zur Placebogruppe signifikante Verbesserung nachgewiesen. Wie bereits in den vorangegangenen Studien wurden auch in dieser Untersuchung keine Nebenwirkungen des Toxins oder Komplikationen der Injektion beobachtet [6].

In den letzten Jahren konnte die Indikation zur Injektion von BoNT in den Detrusor erweitert werden, wobei vielversprechende Ergebnisse bei Kindern mit einer angeborenen Malformation des Rückenmarks und neurogener Blasenstörung berichtet wurden [7]. In einer ersten Studie aus dem Jahre 2002 wurden durch die Berliner Arbeitsgruppe um Schulte-Baukloh Kinder mit Myelomeningocele (MMC) behandelt und nachuntersucht [8]. Alle Kinder entleerten die Blase durch intermittierenden Katheterismus und standen unter hohen Dosen oraler anticholinergischer Medikamente. Mit BoNT behandelt wurden 17 Kinder im Alter zwischen 1 und 16 Jahren mit therapieresistenter Detrusorüberaktivität oder Anticholi-

nergikaunverträglichkeit. In den Detrusor injiziert wurden 85–300 Einheiten BoNT Typ A (12 Einheiten Botox® pro kg Körpergewicht).

Urodynamische Kontrollen wurden 2 und 4 Wochen nach der Behandlung durchgeführt. Das Reflexvolumen, die Blasenkapazität und die Compliance stiegen signifikant an, während der maximale Detrusordruck in den Kontrolluntersuchungen nach 2 und 4 Wochen ebenso signifikant sank. Diese vorläufigen Ergebnisse wurden von der gleichen Arbeitsgruppe in einem größeren Patientenkollektiv mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten bestätigt [9]. Eine weitere Studie an 15 Kindern mit MMC bestätigte diese Resultate und beschrieb eine mittlere Wirkdauer einer einmaligen Injektion von 10 Einheiten BoNT Typ A (Botox®) pro kg Körpergewicht (Höchstdosis 360 Einheiten) von über 10,5 Monaten [10].

Zunehmend rückt auch die überaktive Blase idiopathischer (nicht neurogener) Genese in den Mittelpunkt des Interesses. Loch et al. berichteten, daß eine Injektion von 200 Einheiten Botox® bei 20 von insgesamt 30 behandelten Patienten eine Verbesserung der Dranginkontinenz bewirkte, die für 8 Monate anhielt [11]. Kein Effekt wurde bei Patienten mit Interstitieller Zystitis beobachtet. Hohe Restharmengen und eine akute Retention wurden beobachtet. In einer Studie bei 12 Patienten mit idiopathischer Detrusorüberaktivität wurde nach einer Injektion von 300 Einheiten Dysport® eine erhebliche Verbesserung der Dranginkontinenz berichtet [12]. Schmid et al. injizierten bei 100 Patienten mit einer Detrusorüberaktivität nicht neurogenen Ursprungs 100 Einheiten Botox® verteilt auf 30 Injektionsorte in die Detrusormuskulatur [13]. Die Therapie zeigte bei 88 % der Patienten eine signifikante Verbesserung sowohl der subjektiven als auch der urodynamisch meßbaren Kriterien. So sank die mittlere Miktionsfrequenz tagsüber von initial 13,5 auf 4,5 und nachts von 4 auf 1,6; die mittlere funktionelle Blasenkapazität stieg nach der Behandlung von 246 ml auf 381 ml. Die mittlere Wirkungsdauer betrug  $9 \pm 2$  Monate. Die 8 Patienten ohne einen klinisch oder urodynamisch meßbaren Benefit der Behandlung hatten bereits vor der Injektion eine erheblich eingeschränkte Compliance der Blasenwand. Erste Ergebnisse der Behandlung mit BoNT bei idiopathischer Detrusorüberaktivität sind vielversprechend. Gerade bei Patienten, die auf eine orale anticholinerge Therapie nicht ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigen, bietet die Botox®-Injektion eine interessante Alternative. Allerdings steht für die Anwendung bei nicht neurogener OAB der Nachweis einer Überlegenheit gegenüber Placebo ebenso aus, wie auch die Bestimmung der optimalen Dosis, welche ausreichend wirksam ist, ohne größere Restharmengen zu erzeugen. Trotz der vielversprechenden Ergebnisse bei der Anwendung in der glattmuskulären Detrusormuskulatur bleiben bezüglich Toxindosis und Technik noch viele Fragen offen. Die Anzahl der Injektionsorte in der Blase, die Verdünnung und zum Teil auch die zur Zeit verwendeten Dosierungen sind empirisch bestimmt und bedürfen einer weiteren Überprüfung.

#### Literatur:

1. Apostolidis A, Popat R, Yiangou Y, Cockayne D, Ford AP, Davis JB, Dasgupta P, Fowler CJ, Anand P. Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. *J Urol* 2005; 174: 977–82; discussion 982–3.

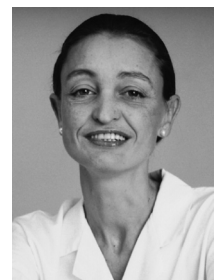
2. Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler CJ. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *Eur Urol* 2006; 49: 644–50.
3. Schurch B, Stohrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 2000; 164: 692–7.
4. Ghei M, Maraj BH, Miller R, Nathan S, O'Sullivan C, Fowler CJ, Shah PJ, Malone-Lee J. Effects of botulinum toxin B on refractory detrusor overactivity: a randomized, double-blind, placebo controlled, crossover trial. *J Urol* 2005; 174: 1873–7; discussion 1877.
5. Karsenty G, Reitz A, Lindemann G, Boy S, Schurch B. Persistence of therapeutic effect after repeated injections of botulinum toxin type A to treat incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Urology* 2006; 68: 1193–7.
6. Schurch B, de Seze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, Plante P, Perrouin-Verbe B, Kumar C, Fraczek S, Brin MF. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol* 2005; 174: 196–200.
7. Schurch B, Corcos J. Botulinum toxin injections for paediatric incontinence. *Curr Opin Urol* 2005; 15: 264–7.
8. Schulte-Baukloh H, Michael T, Schobert J, Stolze T, Knispel HH. Efficacy of botulinum-a toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: preliminary results. *Urology* 2002; 59: 325–7; discussion 327–8.
9. Schulte-Baukloh H, Michael T, Sturzebecher B, Knispel HH. Botulinum-a toxin detrusor injection as a novel approach in the treatment of bladder spasticity in children with neurogenic bladder. *Eur Urol* 2003; 44: 139–43.
10. Riccabona M, Koen M, Schindler M, Goedele B, Pycha A, Lusuardi L, Bauer SB. Botulinum-A toxin injection into the detrusor: a safe alternative in the treatment of children with myelomeningocele with detrusor hyperreflexia. *J Urol* 2004; 171: 845–8; discussion 848.
11. Loch A, Loch T, Osterhage J, Alloussi S, Stockle M. Botulinum-A toxin detrusor injections in the treatment of non-neurologic and neurologic cases of urge incontinence. *Eur Urol* 2003; 2 (Suppl): 172 (abstract).
12. Radziszewski P, Borkowski A. Botulinum toxin type A intravesical injections for instable bladder overactivity. *Eur Urol* 2002; 1 (Suppl): 134.
13. Schmid DM, Sauermann P, Werner M, Schuessler B, Blick N, Muentener M, Strebelt RT, Perucchini D, Scheiner D, Schaer G, John H, Reitz A, Hauri D, Schurch B. Experience with 100 cases treated with botulinum-A toxin injections in the detrusor muscle for idiopathic overactive bladder syndrome refractory to anticholinergics. *J Urol* 2006; 176: 177–85.

---

**Prof. Dr. med. B. Schurch**

*Leitende Ärztin für Neuro-Urologie am Paraplegikerzentrum der Universitätsklinik Balgrist in Zürich, Schweiz.*

*Nach ihrem Hochschulabschluß an der medizinischen Fakultät der Universität Strasbourg (Frankreich) absolvierte Frau Prof. Schurch eine Ausbildung in Neurorehabilitation, zunächst in Strasbourg, später in Los Angeles (USA) und Genf (Schweiz). Seit 1998 ist sie leitende Ärztin der Neuro-Urologie im Spinal Cord Injury Center der Universitätsklinik Balgrist in Zürich (Schweiz). Ihr klinisches Hauptinteresse liegt in der Diagnostik und Therapie von neurogenen Harnblasenstörungen.*



*Frau Prof. Schurch ist Mitglied in mehreren internationalen Gesellschaften (ICS/International Continence Society, International Spinal Cord Society, EAU/European Association of Urology). Ihre wissenschaftliche Forschung konzentriert sich auf die Neurophysiologie, Neuropathophysiologie und neuronale Bildgebung des unteren Harntraktes sowie neue therapeutische Ansätze zur Behandlung der neurogenen Blasendysfunktion. Frau Prof. Schurch befaßte sich umfangreich mit diesem Thema und hat dazu mehr als 100 wissenschaftliche Artikel, darunter in zahlreichen internationalen Wissenschaftsmagazinen und Büchern, veröffentlicht. Sie hat die Anwendung von Botulinumtoxin Typ A zur Behandlung der neurogenen überaktiven Blase entwickelt und hat als erste diese Therapieform mit großem Erfolg am Patienten eingesetzt.*

*In den letzten 10 Jahren ist Frau Prof. Schurch immer wieder für ihre Forschung sowohl von nationalen als auch internationalen Förderkomiteen, privaten Stiftungen und Pharmaunternehmen ausgezeichnet und mit Forschungsgeldern unterstützt worden.*

# 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](#)