

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Urologische Klinik und Poliklinik
am Klinikum rechts der Isar

Interstitielle Zystitis

-

**eigene Erfahrungen in der Behandlung mit
Electromotive-Drug Administration (EMDA)
am Klinikum rechts der Isar, München**

Sven Michels

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München
zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E.J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. J.E. Gschwend
2. apl. Prof. Dr. M. Retz

Die Dissertation wurde am 20.06.2013 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.10.2013 angenommen.

Für Kristof und meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Tabellen und Abbildungsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Interstitielle Zystitis – der Begriff	1
1.1.1 Historische Entwicklung und Definition.....	2
1.1.2 Epidemiologie, Alter und Geschlechterverteilung	4
1.1.3 Pathogenese	5
1.1.4 Symptome	7
1.1.5 Diagnostik	7
1.1.6 Therapie	9
1.1.6.1 First-line Therapie.....	10
1.1.6.2 Second-line Therapie.....	10
1.1.6.3 Third-line Therapie.....	11
1.1.6.4 Forth-line Therapie	11
1.1.6.5 Fifth-line Therapie.....	12
1.1.6.6 Sixth-line Therapie.....	12
1.1.7 Wahl der Therapie.....	12
1.2 Electromotive-Drug Administration (EMDA).....	13
1.3 Fragestellung	14
2 Material und Methoden	15
2.1 Allgemeines	15
2.2 Patientenkollektiv	15
2.3 Fragebogen	15
2.4 EMDA-Therapie	16

3	Ergebnisse	20
3.1	Allgemeines zum Patientenkollektiv.....	20
3.2	Vortherapien	21
3.3	Miktionsfrequenz.....	22
3.4	Schmerz.....	23
3.5	Harndrang.....	23
3.6	Soziale Beeinträchtigung	23
3.7	Gesamtansprechen auf EMDA-Therapie	24
3.8	Komplikationen	24
3.9	Subjektive Patientenzufriedenheit.....	25
4	Diskussion.....	26
4.1	Allgemeine Anmerkungen zur IC – Studienqualität.....	26
4.2	Eigene Daten	27
4.2.1	Schwächen und Stellenwert im Literaturvergleich	27
4.2.2	O’Leary Index	29
4.3	EMDA – Stellenwert in der (Blaseninstillations-)Therapie.....	30
4.4	Intravesikale Therapiealternativen	32
4.5	Ausblick	34
5	Zusammenfassung	37
	Literaturverzeichnis.....	39
	Anhang	IX

Tabellen und Abbildungsverzeichnis

Abbildungen

Abb. 1:	Schema der GAG-Schicht als protektiver Bestandteil der Blasenschleimhaut.....	6
Abb. 2:	Funktionsprinzip der EMDA mittels Iontophorese	13
Abb. 3:	Schematische Darstellung des EMDA-Systems	19

Figures

Fig. 1:	Vorbehandlungen der Patienten vor Beginn der EMDA-Therapie in unserem Hause.....	21
Fig. 2:	Einfluss der EMDA-Blaseninstillationstherapie auf die Miktionsfrequenz.....	22
Fig. 3:	Einfluss der EMDA-Therapie auf die Schmerzintensität, den Harndrang und die soziale Beeinträchtigung	23
Fig. 4:	Subjektives Ansprechen unter EMDA-Therapie.....	24
Fig. 5:	Patientenzufriedenheit unter EMDA-Instillationstherapie in unserem Hause.....	25

Tabellen

Tab. 1:	Diagnose- und Ausschlusskriterien der IC des National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) und des National Institute of Health (NIH)	3
---------	---	---

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
®	eingetragenes Warenzeichen
°C	Grad Celsius
µA	Mikroampere
µg	Mikrogramm
2nd	second
3rd	third
Abb.	Abbildung
Amp.	Ampulle
APF	Antiproliferativer Faktor
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
bds.	beidseits
BPS	Blasenschmerzsyndrom (bladder pain syndrome)
Ch	Charrière
chron.	chronisch
cm H ₂ O	Zentimeter Wassersäule
CyA	Cyclosporin A
DM	Diabetes mellitus
DMSO	Dimethylsulfoxid
e.V.	eingetragener Verein
EAU	European Association of Urology
EGF	epidermal growth factor

EMDA	elektromotorische Medikamentenapplikation (electromotive-drug administration)
ESSIC	International Society for the Study of BPS
ESWL	Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie
evtl.	eventuell
Fig.	Figur
GAG	Glykosaminoglykan
h	Stunde
HB-EGF	Heparin-binding EGF-like growth factor
HE	Hysterektomie
i.S.	im Sinne
IC	Interstitielle Zystitis
ICA	Interstitial Cystitis Association
ICPI	Interstitial Cystitis Problem Index
ICSI	Interstitial Cystitis Symptom Index
K ⁺	Kaliumionen
LAD	Left Anterior Descending (Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie)
lap.	laparoskopisch
LUTS	lower urinary tract symptoms
mA	Milliampere
Meds	Medikamente
met.	metastasiert

MF	Miktionsfrequenz
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
MMC	Mitomycin-C
Mw.	Mittelwert
NaCl 0,9%	Natriumchlorid-Lösung 0,9% (physiologische Kochsalzlösung)
NIDDK	National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases
NIH	National Institute of Health
OP	Operation
Pat.	Patient
PC	Prostatakarzinom
PNL	Perkutane Nephrolitholapaxie
PNS	Perkutane Nervenstimulation
PPS	Pentosanpolysulfat
PTCA	Perkutane Transluminale Coronar Angioplastie (Ballondilatation)
QoL	Quality of Life
rheum.	rheumatisch
s	Sekunde
SNM	Sakrale Neuromodulation
sog.	sogenannt

SP54	Pentosanpolysulfat
Stabw.	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
Tbl.	Tablette
TENS	Transkutane Elektrische Nervenstimulation
TUR	Transurethrale Resektion
TURB	Transurethrale Resektion der Blase
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
TVT	Tension-free Vaginal Tape (spannungsfreies transvaginales Band)
UC	Urethrozystoskopie
v.a.	vor allem
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
z.T.	zum Teil

1 Einleitung

Als Vorbemerkung sei darauf hingewiesen, dass in dieser retrospektiven statistischen Arbeit der Begriff „Patient“ im Maskulinum verwendet wird ohne Wert und Urteil. Er ist jederzeit gleichwertig durch die feminine Form ersetzbar.

1.1 Interstitielle Zystitis – der Begriff

Der Begriff der Interstitiellen Zystitis (IC) ist eine viel diskutierte Formulierung, die bis heute nicht einheitlich gehandhabt wird. Dabei gibt es nationale und internationale Unterschiede. Wir sprechen von einem komplexen Krankheitsbild, unter dem sich viele Facetten eines chronischen Beckenschmerzsyndroms mit unterschiedlichsten Symptomen zusammenfassen lassen (Abrams, Cardozo et al. 2002, Baranowski, Abrams et al. 2008). Da nicht bei allen Patienten eine entzündliche Komponente vorliegt, wird in der internationalen Nomenklatur der Begriff Bladder Pain Syndrome (BPS) vorgezogen. Die „Europäische Gesellschaft zum Studium der Interstitiellen Cystitis / Painful Bladder Syndrome“ (ESSIC) verwendet vornehmlich den Ausdruck des BPS, übersetzt als Blasenschmerzsyndrom (van de Merwe, Nordling et al. 2008). Dies hat auch Einzug in die Leitlinien der European Association of Urology (EAU) gefunden (Fall, Baranowski et al. 2010). In Deutschland jedoch weiterhin üblich und überwiegend zu finden ist der Begriff der IC. Insbesondere der Interstitial Cystitis Association (ICA)-Deutschland e.V. sieht den Namen BPS kritisch und betont in einer Stellungnahme seines Medizinischen Beirates, dass er auch in Zukunft den bestehenden Namen IC wählen wird (Oberpenning et al. (2011), Interstitielle Cystitis versus BPSXX-BPS33 (<http://www.ica-ev.de/downloads/ICA-D-Statement-deutsch.pdf>, Stand: 04/2013). Da zum Zeitpunkt der Datenerhebung für die hier abgehandelte Untersuchung ausschließlich der Name „Interstitielle Zystitis“ in Deutschland gebräuchlich war, haben wir uns auch für dessen Verwendung im folgenden Text entschieden.

1.1.1 Historische Entwicklung und Definition

Erstmals wurde das Krankheitsbild der IC vermutlich im Jahre 1836 durch den amerikanischen Chirurgen Joseph Parrish beschrieben (Persu, Cauni et al. 2010), der mit dem Ausdruck 'tic douloureux of the bladder' einen Schmerzzustand der Blase ohne ersichtliche Ursache bezeichnete. Sein Lehrer, Dr. Phillip Syng Physick, war vermutlich der erste Arzt, der 1808 einen entzündlichen Reizzustand der Blase beobachtete ohne Vorliegen von Blasensteinen, die zu dieser Zeit die wahrscheinlichste Ursache derartiger Beschwerden waren (Parsons and Parsons 2004). Skene verwendete dann 1887 erstmals den Begriff der Interstitiellen Zystitis als Umschreibung für eine Blasenentzündung, bei der die Schleimhaut der Blasenwand zerstört und muskulöse Schichten affektiert waren (Teichman, Thompson et al. 2000, Moutzouris and Falagas 2009, Persu, Cauni et al. 2010). 1914 dokumentierte Guy Hunner die von ihm beobachteten Ulzerationen der Blasenwand, die im Verlauf als charakteristisch für die IC eingestuft und nach ihm als Hunner'sche Ulzera benannt wurden (Bogart, Berry et al. 2007). Im Laufe des vergangenen Jahrhunderts wurden verschiedene weitere Entdeckungen hinsichtlich der Pathogenese gemacht und auch Therapieansätze entwickelt. Je mehr dabei geforscht wurde, desto unübersichtlicher wurde die Krankheit. Während in den 1980er Jahren die IC als ein multikausales Geschehen betrachtet wurde und dadurch eine Vielzahl von Symptomen und Charakteristika in die Erklärung der IC eingeflossen ist, beispielsweise durch das National Institute of Diabetes and Digestive Kidney Disease (Gillenwater and Wein 1988) (Tab.1), wurde in den Folgejahren die Definition vereinfacht.

Automatisches Einschlusskriterium	<ul style="list-style-type: none"> • Hunner´sches Ulcus
Positive Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> • Blasenfüllungsschmerz, Besserung nach Blasenentleerung • Schmerz (suprapubisch, pelvin, urethral, vaginal or perineal) • Glomerulationen in der Zystoskopie • Eingeschränkte Compliance in der Urodynamik
Automatische Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Alter < 18 Jahre • Benigne oder maligne Blasentumore • Strahlenzystitis, Tuberkulöse Zystitis, bakterielle Zystitis, Vaginitis, Cyclophosphamid-Zystitis • symptomatisches urethrales Divertikel • uterines, zervikales, vaginales oder urethrales Karzinom • Herpesinfektion • Dauer < 12 Monate • Miktionsfrequenz < 5x in 12 Stunden • Nykturie < 2x • Besserung nach Antibiotikagabe • unwillkürliche Blasenkontraktionen in der Urodynamik • Blasenkapazität > 400 ml • kein sensorischer Urge

Tab. 1: Diagnose- und Ausschlusskriterien der IC des National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases (NIDDK, 1988) und des National Institute of Health (NIH) (Gillenwater and Wein 1988)

Hanno PM et al. fanden 1999 heraus, dass die bis dato herangezogenen Kriterien die IC-Patienten nicht suffizient genug erfassten und zu komplex waren (Hanno, Landis et al. 1999). 2004 entstand schließlich die erste Fassung der EAU-Richtlinien zum chronischen Beckenschmerzsyndrom (Fall, Baranowski et al. 2004). Weiterhin wurden dabei neue Definitionsvorschläge von verschiedenen Arbeitsgruppen erarbeitet und in den Folgejahren veröffentlicht, wie z.B. im Jahre 2004 von Nordling et al (Nordling, Anjum et al. 2004) oder durch die bereits erwähnte ESSIC 4 Jahre später (van de Merwe, Nordling et al. 2008). In diesen Untersuchungen wurden vereinfachte Ansätze hervorgebracht und komplizierende Faktoren möglichst minimiert, um dem behandelnden Arzt eine plausible und anwendbare Definition der IC an die Hand zu geben. So gingen gerade diese zuletzt genannten Arbeiten auch in die aktuellen EAU-Leitlinien von 2010 ein. Demnach ist die Interstitielle Zystitis definiert als Schmerzen im Bereich der Blase - nach Ausschluss anderer Ursachen - mit mindestens einem weiteren Symptom wie:

- persistierendem Harndrang oder
- hoher Miktionsfrequenz am Tag oder in der Nacht.

Da die eigentliche Pathogenese der IC bis heute nicht vollständig geklärt ist (siehe hierzu 1.1.4), kann auch diese auf der Hauptsymptomatik basierende Definition nicht als abschließend und umfassend gelten, jedoch stellt sie eine vereinheitlichende Grundlage dar.

1.1.2 Epidemiologie, Alter und Geschlechterverteilung

Die Prävalenz der IC variiert von Studie zu Studie und wird mit einer breiten Spanne beziffert (van Ophoven and Oberpenning 2006). Grob kann man sagen, dass, je nach Datensatz, etwa 1 bis 510 pro 100.000 Menschen betroffen sind, abhängig vom Autor, Frauen dabei deutlich häufiger als Männer mit einem Verhältnis von etwa 9:1 (Roberts, Bergstralh et al. 2003, Burkman 2004, Berry, Elliott et al. 2011). Während eine finnische Arbeitsgruppe Zahlen von 300/100.000 angibt (Leppilahti, Sairanen et al. 2005), liegen die Angaben bei Roberts et al. weit darunter: Männer 0,6/100.000 und Frauen 1,6/100.000 (Roberts, Bergstralh et al. 2003), Kliesch berichtet über Prävalenzen von bis zu 510/100.000 (Kliesch 2000). Bei diesen Erhebungen

spielt sicherlich einerseits die Art der Befragung eine Rolle. Andererseits erscheint die über lange Zeit unklare Definition der IC ein Hauptgrund für die großen Unterschiede in der Benennung der Prävalenzraten (Jones and Nyberg 1997). Weiterhin sind Nebenerkrankungen ein weiterer Störfaktor für die Wahrnehmung der IC-Symptome bzw. sind IC-Symptome auch mit anderen Erkrankungen vergesellschaftet (Erickson, Morgan et al. 2001, Clemens, Meenan et al. 2008). Verschiedene Zusammenhänge sind in der Literatur zu finden, z.B. IC und Urethralesyndrom (Parsons, Zupkas et al. 2001), Verbindung zu Allergien, Lupus erythematodes, Fibromyalgie, Sjögren-Syndrom, Endometriose und Reizdarmsyndrom, um nur einige exemplarisch zu nennen (Alagiri, Chottiner et al. 1997, Clauw, Schmidt et al. 1997). Auffällig ist, dass all diese Krankheiten auf Grund chronischer Schmerzzustände sehr belastend für die Patienten sein können. Hinsichtlich der Altersverteilung sind typischerweise Frauen mittleren Lebensalters betroffen, der Durchschnitt wird mit 42 bis 52 Jahren bei Diagnosestellung benannt (Kliesch 2000). Die Inzidenz liegt bei 1,2 bis 2,6/100.000 Einwohner, wobei hier sehr unterschiedliche Angaben gemacht werden (Kliesch 2000). Bei Männern liegt der Altersgipfel um 67 Jahre, wobei auch beschrieben wurde, dass etwa 30% aller IC-Erkrankten unter 40 Jahre sind und Kinder ebenfalls betroffen sein können (Koziol 1994). An dieser Stelle sei bemerkt, dass nach NIDDK-Kriterien, wie oben bereits beschrieben, ein Patientenalter von jünger als 18 Jahren als Ausschlusskriterium der IC gilt, während in der aktuellen Literatur verschiedene Arbeiten vorliegen, die auch Kinder als Betroffene thematisieren (Schuster 2001, Yoost, Hertweck et al. 2012).

1.1.3 Pathogenese

In der Literatur lässt sich kein singulärer Pathomechanismus finden, auf den allein die IC-Symptomatik zurückzuführen ist (Brinkmann and Hertle 2000). Vielmehr erscheint die Interstitielle Zystitis ein multifaktorielles Krankheitsbild zu sein. Zu den vorherrschenden Hypothesen über die Ursachen zählen Infektionen, Entzündungsreaktionen, Autoimmunerkrankungen genauso, wie die Gewebhypoxie (Pontari, Hanno et al. 1999), Störungen im Zentralnervensystem (ZNS) oder Defekte im Aufbau der Blasenwand, hier insbesondere der Glykosaminoglykan(GAG)-Schicht mit konsekutiven Permeabilitätsstö-

rungen (van de Merwe, Nordling et al. 2008). Dieser letztgenannten Hypothese liegt zu Grunde, dass der GAG-Schicht eine Schutzfunktion vor irritativen Substanzen zugeordnet wird (Hurst, Roy et al. 1996, Hurst, Moldwin et al. 2007). Bei einem Defekt strömen beispielsweise vermehrt Kaliumionen (K^+) in die Blasenwand ein. Vereinfacht ausgedrückt kommt es dadurch zu einer andauernden Depolarisation in der Blasenmuskulatur und vermehrten Detrusorkontraktionen, somit zu einem erhöhten Harndrang der Patienten (Parsons, Greenberger et al. 1998, Hohlbrugger and Riedl 2000). Daneben können auch andere Urinnoxen in tiefere Schichten der Blasenwand eindringen (Abb.1), z.B. Proteasen, die dort eine chronische Entzündungsreaktion hervorrufen und die charakteristische Schmerzsymptomatik auslösen (Beier-Holgersen, Hermann et al. 1994, Parsons, Bautista et al. 2000).

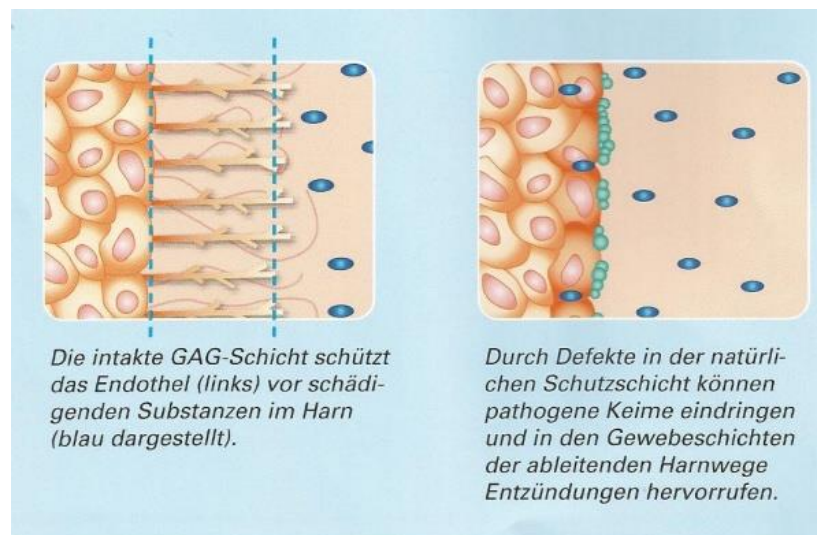


Abb. 1: Schema der GAG-Schicht als protektiver Bestandteil der Blaseschleimhaut (<http://web1063.webbox443.server-home.org/brb/images/gag-schicht.jpg>, Stand: 04/2013)

Den bereits erwähnten Entzündungsreaktionen kommt ebenfalls eine nicht zu unterschätzende Rolle in der Pathogenese der IC zu (Dasgupta and Tincello 2009). Hauptcharakteristikum und Ziel zahlreicher Untersuchungen ist hier die Mastzelle bzw. die Anzahl der Mastzellen in der Blasenwand und deren Aktivität oder auch Granulationszustand (Theoharides 1996, Peeker, Enerback et al. 2000, Theoharides, Kempuraj et al. 2001, Theoharides 2004). Andere Autoren finden weniger die Anzahl der Mastzellen auffällig, als vielmehr deren gesteigerte Degranulation (Sant and Theoharides 1994,

Pang, Cotreau-Bibbo et al. 1995). In diesem Zusammenhang liegt vermutlich auch die Entstehung der Hunner'schen Ulzerationen begründet (Johansson and Fall 1990). Die Entzündungs-Hypothese wird durch verschiedene Theorien hinsichtlich möglicher Autoimmunprozesse (Abdel-Mageed, Bajwa et al. 2003) oder einer neurogenen Komponente mit Sympathikusbeteiligung untermauert (Gonzalez, Fong et al. 2005).

1.1.4 Symptome

Wie bereits oben beschrieben, ist die Interstitielle Zystitis charakterisiert durch chronische oder chronisch rezidivierende Schmerzen im Bereich der Blase mit weiteren Symptomen wie persistierendem Harndrang und/oder hoher Miktionsfrequenz am Tag oder in der Nacht, wobei insbesondere die Nykturie als wichtiges Erkennungskriterium der IC genannt wird. Die Intensität der Beschwerden, insbesondere der Schmerzsymptomatik, korreliert dabei mit der Blasenfüllung: je mehr die Blase gefüllt ist, desto stärker ist die Schmerzsymptomatik (Erickson and Davies 1998). Sie ist besonders suprapubisch lokalisiert, jedoch strahlt sie oft ins gesamte kleine Becken aus: Vagina, Rektum, Sakrum, Leiste (Bjerklund Johansen and Weidner 2002). Nach Miktion tritt oft eine kurzzeitige Besserung auf, die sich jedoch mit der erneuten Blasenfüllung verschlechtert. Neben diesen als klassisch zu bezeichnenden Symptomen treten häufig weitere Beschwerden auf, die das Leiden der Patienten verstärken oder durch die IC selbst negativ beeinflusst werden. Als Beispiele seien hier psychische Beeinträchtigungen mit depressiver Verstimmung und Angstzustände oder auch sexuelle Funktionsstörungen genannt (Lutgendorf, Latini et al. 2004, Dell, Mokrzycki et al. 2009).

1.1.5 Diagnostik

Die IC gilt weiterhin als Ausschlussdiagnose. Daher kann die Diagnostik langwierig sein. Grundsätzlich gilt es, wichtige Differentialdiagnosen zunächst auszuschließen (van Ophoven and Oberpenning 2006). Zu diesen gehören neben urogenitalen Tumoren, Urolithiasis, Endometriose und Erregerbedingten gynäkologischen und/oder Harnwegsinfektionen auch anatomische Auffälligkeiten wie Urethraldivertikel, Fehlbildungen im Bereich des äußeren Genitale oder bei Männern insbesondere Harnröhrenstrikturen. Zusätzlich sollten durch eine eingehende Anamnese Voroperationen abgefragt

werden (Hysterektomie, Laparoskopie, Blasenband-OP, Prostata-OP etc.) oder medikamentöse Vortherapien, um beispielsweise psychiatrische Erkrankungen auszuschließen (Loch and Stein 2004). Zusätzlich müssen neurogene Blasenentleerungsstörungen exkludiert werden. Diese Aufzählung möglicher Differentialdiagnosen ist exemplarisch und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Entscheidend ist, dass man bei entsprechenden Beschwerden überhaupt an eine Interstitielle Zystitis denkt. Die Standarddiagnostik dieser sollte dann folgende Schritte, angelehnt an die aktuellen EAU-Richtlinien (Fall, Baranowski et al. 2010), umfassen:

- ausführliche Anamnese: IC-Symptome mit Blasenschmerz und Harn-drang- /Miktionsauffälligkeiten?
- Miktionsanamnese mit Miktionsprotokoll (mehrtägig)
- standardisierte Fragebögen: ICSI-Score, ICPI-Score (siehe I.1)
- körperliche Untersuchung: urologisch, neurologisch, bei Frauen auch gynäkologisch
- Urinuntersuchung (Einmalkatheter): Sediment, Kultur, ggf. spezielle Erreger (van Ophoven and Oberpenning 2006)
- Urodynamik, ggf. Kaliumchloridbelastungstest (Parsons 1996, Hohlbrugger 1999)
- Zystoskopie, ggf. mit Hydrodistension in Narkose und Biopsie

Durch die Zystoskopie lassen sich in der Diagnostik zwei Arten der IC unterscheiden, ulzerierend und nicht-ulzerierend, was eine Rolle hinsichtlich der Therapie spielt (siehe 1.1.7) (Koziol, Adams et al. 1996, Peeker and Fall 2002). Mittels der Blasen Spiegelung können differentialdiagnostisch andere Ursachen i.S. von Blasensteinen, Tumoren oder spezifischen Entzündungen ausgeschlossen werden. Durch eine Hydrodistension werden weiterhin Veränderungen der Blasenwand diagnostiziert bzw. kann das Auftreten von Glomerulationen provoziert werden. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass man von früheren Hypothesen abgerückt ist, Glomerulationen oder Hunner-Ulzera seien pathognomonisch für die IC (Messing and Stamey 1978, Hanno, Burks et al. 2011). In der Literatur sind verschiedene Arbeiten zu finden, die die Spezifität hinterfragen: Waxmann et al. beispielsweise konnten zeigen, dass 45% der untersuchten asymptomatischen Frauen Glo-

merulationen in der Blase aufwiesen (Waxman, Sulak et al. 1998). In einer anderen Studie ließen sich Veränderungen der Blasenwand bei Männern mit lower urinary tract symptoms (LUTS) i.R. einer TUR-P darstellen (Furuya, Masumori et al. 2007). 2005 veröffentlichte die Arbeitsgruppe um Erickson ihre Ergebnisse, nach denen ein Teil der untersuchten Patienten mit IC keine Glomerulationen nach Hydrodistension aufwiesen (Erickson, Tomaszewski et al. 2005). Im Rahmen einer Biopsie der Blasenschleimhaut kann einerseits ein malignes Geschehen ausgeschlossen, andererseits kann eine weitere immunhistochemische Aufarbeitung durchgeführt werden, um ggf. weitere Rückschlüsse auf die Ursache der Symptomatik ziehen zu können (Enerback, Fall et al. 1989, Peeker, Aldenborg et al. 1998). Zum aktuellen Zeitpunkt liegt kein spezifischer Biomarker vor, der charakteristisch für die IC ist. Verschiedene Forschungsprojekte wurden hierzu bereits durchgeführt, wobei die Relevanz für die Praxis aktuell eher gering erscheint (Neuhaus, Schwalenberg et al. 2011). Als Beispiele seien genannt: Phenylacetylglutamin als Marker für IC im Urin (Fukui, Kato et al. 2009), Antiproliferativer Faktor (APF) und Heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF) als Biomarker im Urin bei IC-Patienten (Keay, Zhang et al. 2004).

1.1.6 Therapie

Wenn die Diagnose der IC gesichert wurde, stehen eine Reihe von Therapiemöglichkeiten und –empfehlungen zur Verfügung. Dabei geht es auf Grund der derzeit ungeklärten Pathogenese meist weniger um eine Kausaltherapie, als vielmehr um eine symptomorientierte Behandlung. Man verfolgt unter Berücksichtigung der Wirksamkeit und des Patientenwunsches die Strategie von nicht-invasiven (psychisch/ physikalisch/ oral/ intravesikal) zu invasiven (chirurgischen) Therapieschritten (Hanno, Burks et al. 2011). Daneben unterscheidet die EAU im Therapieablauf auch zwischen den zwei bereits erwähnten Subtypen der IC, klassisch (ulzerierend) und nicht-ulzerierend (Fritjofsson, Fall et al. 1987, Fall and Lindstrom 1994, Peeker, Haghsheno et al. 2000). In den zitierten Arbeiten wurde jeweils ein Unterschied in der Symptomlinderung zwischen beiden IC-Typen gesehen. In den entsprechenden Richtlinien empfiehlt die EAU somit eher einen invasiven Ansatz bei der klassischen IC mittels TUR, während die nicht-ulzerierende

Erkrankung eher konservativ, nicht-invasiv angegangen werden sollte. Die Therapie ist in den meisten Fällen langwierig, wobei aber bei einigen Patienten ein gutes Ansprechen auf einzelne oder kombinierte Behandlungsmöglichkeiten beobachtet werden kann (Link, Pulliam et al. 2008). Andererseits kann bei symptomprogredienten Therapieversagern am Ende einer Kaskade von verschiedenen Therapieformen eine chirurgische Intervention als Ultima Ratio stehen. Nach den AUA-Richtlinien aus 2011 lassen sich Therapieregime sehr übersichtlich von first- bis sixth-line Therapie einteilen (Hanno, Burks et al. 2011), was für den behandelnden Arzt praktikabel erscheint.

1.1.6.1 First-line Therapie

Die grundlegende Stufe der Therapie beruht auf einer Änderung des Verhaltens bzw. von Lebensgewohnheiten. Dabei sollen Patienten in der Eigenwahrnehmung geschult werden und beispielsweise Biofeedback oder Entspannungstechniken erlernen. Patienten sollen auch erlernen, mögliche Noxen, diätetisch (Friedlander, Shorter et al. 2012) oder verhaltensbezogen, zu minimieren (Clemens, Nadler et al. 2000, Warren, Brown et al. 2008, Moutzouris and Falagas 2009).

1.1.6.2 Second-line Therapie

Diese zweite Stufe umfasst physikalische, orale und intravesikale Ansätze. Bei der manuellen physikalischen Therapie steht die Muskelrelaxation im Vordergrund durch spezielle physiotherapeutische Techniken (Oyama, Rejba et al. 2004, Anderson, Wise et al. 2011, Fitzgerald, Anderson et al. 2013). Dabei sollte eine klassische Beckenbodentherapie zur Stärkung der Beckenbodenmuskulatur vermieden werden, da hier eine Verstärkung der Symptome durch erhöhten Muskeltonus bewirkt werden kann. Die orale medikamentöse Therapie setzt auf verschiedenen Ebenen der Erkrankung an – in Anlehnung an die unklare Pathogenese. Hier werden unterschiedliche Medikamente eingesetzt, um insbesondere die Schmerzkomponente positiv zu beeinflussen, so z.B. Analgetika aller Wirkstoffgruppen. Die mastzellvermittelte Entzündungsreaktion der Blasenwand dagegen geht man mit Antihistaminika wie Cimetidin oder Hydroxyzin an (Moldwin, Evans et al. 2007). Daneben werden oral auch Antidepressiva wie Amitriptylin verabreicht, um eine neurogene Komponente therapeutisch beeinflussen zu können (van Ophoven and

Hertle 2005, Papandreou, Skapinakis et al. 2009). Wie bereits oben erwähnt, erscheint die Intaktheit der GAG-Schicht der Blasenwand von Bedeutung. Daher etablierte sich die orale Verabreichung von Pentosanpolysulfat (PPS) (Anderson and Perry 2006, Dimitrakov, Kroenke et al. 2007). Aber nicht nur dessen orale, sondern auch die intravesikale Anwendung i.S. eines Heparinoids gehört in das medikamentöse Therapieregime der 2nd-line (Parsons 2005, Davis, El Khoudary et al. 2008). Ebenso sind die Applikation des Anästhetikums Lidocain (Henry, Patterson et al. 2001, Nickel, Moldwin et al. 2009) und des anti-inflammatorisch wirkenden Dimethylsulfoxid (DMSO) (Perez-Marrero, Emerson et al. 1988, Rossberger, Fall et al. 2005) in die Blase etabliert. Daneben gibt es in der Literatur weitere Instillationstherapien mit beispielsweise Chondroitinsulfat oder Hyaluronsäure mit der Intention, die GAG-Defekte auszubessern (Cervigni, Natale et al. 2008, Shao, Shen et al. 2010, Porru, Leva et al. 2012).

1.1.6.3 Third-line Therapie

Die Drittlinientherapie beinhaltet ein invasiveres Vorgehen mittels Zystoskopie mit Anästhesieverfahren, in deren Rahmen eine therapeutische Hydrodistension (Ottem and Teichman 2005, Erickson, Kunselman et al. 2007) der Blase mit niedrigen Drücken (60-80 cm H₂O) oder auch die transurethrale Resektion/Exzision von Ulzerationen erfolgen kann. Dabei stehen neben klassischen Resektionsmethoden auch Laserverfahren (Rofeim, Hom et al. 2001) zur Verfügung. Die mit der 3rd-line Therapie beschriebene Therapie der Ulzerationen kann auch durch eine intravesikale Injektion von Glucocorticoiden durchgeführt werden (Cox, Klutke et al. 2009).

1.1.6.4 Forth-line Therapie

Die Neuromodulation ist in der 4th-line das Schlagwort. Mit Verfahren wie der transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS) oder auch perkutanen Nervenstimulation (PNS) wurde eine Behandlungsform entwickelt, die seit einigen Jahren Einzug in die klinische Praxis hält, in vielen Fällen jedoch als individuelles Therapiekonzept angesehen wird (Comiter 2003, Peters and Konstandt 2004, Peters, Feber et al. 2007, Fariello and Whitmore 2010). Durch elektrische Reize im Bereich der Sakral- oder Pudendusnervenfasern

wird eine Entspannung der Beckenmuskulatur und damit eine Schmerzlinde-
rung erzielt.

1.1.6.5 Fifth-line Therapie

Zur sogenannten Fünftlinientherapie werden nach der AUA einerseits die orale Einnahme von Cyclosporin A (CyA) gezählt (Sairanen, Forsell et al. 2004, Sairanen, Tammela et al. 2005). Als immunmodulierender Wirkstoff soll CyA einen positiven Einfluss auf die entzündlich veränderten Wand-
schichten der Blase ausüben (Forrest, Payne et al. 2012). Andererseits wird die Injektion von Botulinumtoxin A in den Detrusormuskel als optionale Be-
handlung hier genannt. Das Gift aus dem Bakterium *Clostridium botulinum* erzeugt durch seine anticholinerge Wirkung eine Entspannung bzw. Ent-
krampfung des Muskelapparats und damit in der Blase eine Verminderung
von Schmerz und Harndrang sowie eine Vergrößerung der Blasenkapazität
(Ramsay, Small et al. 2007, Giannantoni, Cagini et al. 2010).

1.1.6.6 Sixth-line Therapie

Diese operative Therapiestufe beinhaltet das chirurgische Vorgehen i.S. ei-
ner Blasenteilresektion oder Zystektomie mit Anlage einer Urinableitung wie
beispielsweise der kontinenten Form einer Ileum-Neoblase, eines inkontinen-
ten Ileum-Conduits oder eines kontinenten katheterisierbaren Ileum-
Pouches. Dabei erscheint diese Form der Therapie als Ultima Ratio in einem
Stadium, in dem die konservativen und weniger invasiven Therapieverfahren
keine Wirkung mehr zeigen (Linn, Hohenfellner et al. 1998, van Ophoven,
Oberpenning et al. 2002, Rossberger, Fall et al. 2007).

1.1.7 Wahl der Therapie

In Zusammenschau der hier aufgeführten Therapiemöglichkeiten ist in jedem
Fall eine Diskussion zwischen Arzt und Patient unabdingbar. Selbst optionale
Behandlungen und teilweise nicht explizit für die Behandlung der IC zugelas-
sene Formen können in den individuellen Therapieplan des Patienten Einzug
finden. Begleitend in allen Stufen, wie sie in Anlehnung an die AUA- und
EAU-Richtlinien hier erwähnt werden, sollte eine adäquate Schmerztherapie
erfolgen (van de Merwe, Nordling et al. 2008, Hanno, Burks et al. 2011).

1.2 Electromotive-Drug Administration (EMDA)

Im Rahmen der Blaseninstillationstherapie existiert mit der EMDA als Methode der Medikamentenapplikation eine Möglichkeit, die instillierten Wirkstoffe effizient in die verschiedenen Schichten der Blasenwand zu transportieren (Riedl, Knoll et al. 1998). Das Prinzip beruht auf einer Kombination aus Iontophorese und Elektrophorese in einem System, also auf dem aktiven Transport von ionisierten und nicht-ionisierten Molekülen entlang eines elektrischen Feldes (Abb.2). Dieses wird erzeugt, indem man einen speziellen EMDA-Katheter, der eine Elektrode als Anode enthält, in die Blase einbringt, gleichzeitig zwei Elektrodenkissen als Kathode auf die Haut des Unterbauchs auflegt. Im Gegensatz zur passiven Diffusion der herkömmlichen Blaseninstillation wird hier der aktive Transport angeregt, um das Eindringen des Wirkstoffs auch in tiefere Wandschichten zu bewirken. So kann mit der intravesikalen Gabe von Medikamenten, wie z.B. der eines Lokalanästhetikums zur Analgesie, von Adrenalin zur Detrusorelaxation und Glucocorticoiden als anti-inflammatorischer Komponente eine anhaltend beschwerdelindernde Behandlung durchgeführt werden (Rosamilia, Dwyer et al. 1997). Ergänzt wird diese Wirkung durch eine Hydrodistension unmittelbar nach Iontophorese im Zuge der EMDA. Damit wurde durch die EMDA eine Behandlung eingeführt, die in der Literatur als nahezu gleichwertig zur Hydrodistension in Allgemeinanästhesie gilt, jedoch einfacher und weniger belastend erscheint (Rose, Azevedo et al. 2005).

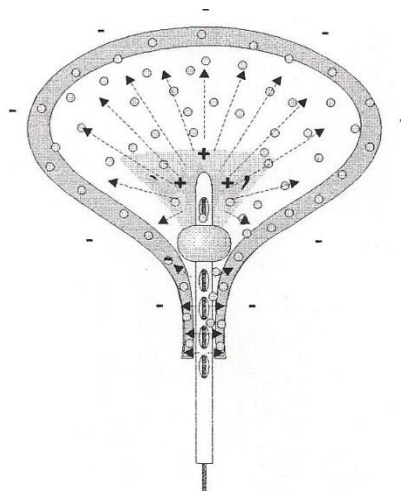


Abb. 2: Funktionsprinzip der EMDA mittels Iontophorese, elektrisches Feld. Aktive Diffusion der Wirkstoffe entlang des Ladungsgradienten (Pfeile) in die Blasenwand (aus Herstellerbroschüre der Firma UROMED Kurt Drews GmbH, Ostesteinbek)

1.3 Fragestellung

Es gibt in der Literatur eine Vielzahl von Studien zur Therapie der IC (Loch and Stein 2004, Turner and Stewart 2005, Hanno, Burks et al. 2011). Der Stellenwert der EMDA-Therapie ist dabei umstritten. In und um München existieren 2 universitäre und mehrere urologische Haupt- und Belegabteilungen in städtischen bzw. privaten Krankenhäusern, jedoch wird die EMDA-Therapie zur Behandlung der IC nicht in allen diesen Kliniken als Standardtherapie angeboten. Daher sollte mit dieser retrospektiven statistischen Studie der Stellenwert der EMDA-Therapie am eigenen Patientenkollektiv eruiert werden. Nicht zuletzt im Zuge der medizinischen Fortentwicklung und hinsichtlich der zunehmenden Bedeutung einer rentablen Patientenversorgung erwarteten wir uns bessere Erkenntnisse zur Qualität der Therapie. Dabei standen für uns im Vordergrund folgende Fragestellungen:

1. Welchen Vortherapien haben sich die Patienten bereits unterzogen?
2. Wie wirkt sich die EMDA-Therapie auf die Miktionsfrequenz aus?
3. Verändern sich Schmerz-, Harndrangsymptomatik sowie die soziale Beeinträchtigung durch die IC unter dem Einfluss der EMDA-Blaseninstillation?
4. Kann die EMDA-Therapie eine Verbesserung der Gesamtsituation der Patienten bewirken?

2 Material und Methoden

2.1 Allgemeines

In der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar, München, ist die EMDA-Instillationstherapie zur Behandlung der IC seit dem Jahr 2000 etabliert. Zur Evaluation der Wirksamkeit bzw. des subjektiven Therapieerfolgs im eigenen Patientengut wurde die vorliegende retrospektive Studie durchgeführt. Dazu wurden einerseits die vorhandenen Krankenakten herangezogen, andererseits wurde von uns ein Fragebogen mit Hilfe standardisierter Evaluationsmethoden, wie z.B. dem O'Leary-Sant Index für IC (O'Leary, Sant et al. 1997), entwickelt (siehe Anhang I.1). Die EMDA-Blaseninstillation wurde dabei standardisiert durchgeführt. Erhobene Daten wurden mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel 2003 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) erfasst und bearbeitet, die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SigmaPlot Version 9 (StatSoft Software, Inc., Chicago, IL, USA).

2.2 Patientenkollektiv

Von Herbst 2005 bis Anfang 2006 wurden die Patienten, die sich seit dem Jahr 2000 wegen Interstitieller Zystitis in unserer Behandlung befanden und es teilweise noch immer sind, mittels eines Fragebogens nach ihren Erfahrungen zur Therapie der IC mit Schwerpunkt der EMDA-Blaseninstillation befragt. Die Rücklaufquote betrug 88,5%. Eine erneute Befragung der Patienten im Herbst und Winter 2010 nach gleichen Kriterien erbrachte eine Rücklaufquote von weniger als 30%. Daher wurden diese aktualisierten Daten nicht in der weiteren Auswertung beachtet und nur für interne Zwecke archiviert.

2.3 Fragebogen

Zur Evaluation unseres Patientenkollektivs entwickelten wir einen Fragebogen mit insgesamt 10 Fragen mit Unterkategorien. Der gesamte Fragenkatalog kann dabei in drei Abschnitte eingeteilt werden. Der erste Abschnitt befasst sich mit den Fragen zu Vorgeschichte und Nebenerkrankungen sowie medikamentösen Vortherapien (Fragen 1 bis 3). Die folgenden Fragen be-

ziehen sich auf die EMDA-Therapie bzw. die Unterschiede hinsichtlich Miktionsfrequenz, Schmerz, Harndrang sowie Beeinträchtigung im sozialen Leben jeweils vor und nach der Blaseninstillation mittels EMDA. Dabei werden diese Angaben ergänzt durch die Fragen nach Häufigkeit der Instillationsbehandlung und Dauer der Beschwerdebesserung sowie Komplikationen und der Gesamtzufriedenheit der Patienten unter EMDA-Therapie (Fragen 4 bis 8). Der letzte Abschnitt (Frage 9 und 10) beinhaltet Informationen zu Folgetherapien sowie zum Krankheitszustand der Patienten zum Zeitpunkt der Bearbeitung des Fragebogens. Bei der Erarbeitung der Fragen und der Art und Weise der Darstellung stand im Vordergrund, möglichst einfach verständliche Formulierungen zu benutzen sowie eine klare Darstellung für eine unkomplizierte Bearbeitung durch die Patienten zu entwickeln. Außerdem wurde bei der Wahl des Antwortmodus versucht, visuelle Analogskalen zu verwenden, um den Patienten die Möglichkeit zu bieten, das subjektive Empfinden möglichst genau darstellen zu können. Der Fragebogen wurde so konzipiert, dass am Ende auch eine Ausformulierung von subjektiven Eindrücken und Wertungen Seitens der Befragten erfolgen konnte (siehe Anhang I.2).

2.4 EMDA-Therapie

Die EMDA-Instillationstherapie wurde und wird in unserem Hause nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt. Als Grundlage hierfür dient die Empfehlung der Firma Physion® sowie entsprechende Studien aus der Literatur (Riedl, Knoll et al. 1997, Rosamilia, Dwyer et al. 1997). Um diesen Standard unabhängig von der durchführenden Person zu sichern, gingen und gehen wir nach folgendem klinikinternen Schema vor (SOP EMDA-Therapie und EMDA-Material, Urologie Klinikum rechts der Isar, München):

EMDA - Therapie

1. Kontraindikationen: HWI, MHT, Schwangerschaft, Schrittmacher, Hörgeräte (rausnehmen), MAO-Inhibitoren, Allergie gegen Lokalanästhetika
2. Vorabend: salzarme Kost
3. Meds:
 - evtl. 7:00h 1 Tbl. Minirin, wenig trinken
 - EMDA-Lösung: 3 Ampullen (Amp.) Xylocain 4% je 30ml, 2 Amp. Adrenalin je 1ml, 40mg Dexamethason (Fortecortin; 5 Amp. je 8mg) und 100ml Aqua steril – wird in Apotheke hergestellt (rechtzeitig bestellen!)
 - 500ml Aqua steril
4. Patient:
 - Rückenlagerung, Katheter 16CH in Blase mit 3ml Luft blocken (Kathode +), über Konnektor an 3-Wegehahn anschließen
 - Bauchwandlektroden (Anoden -) in NaCl 0,9% und Elektrodengel auf Haut des Unterbauches (cave: können verrutschen! Verbrennungen!)
5. Physionizer:
 - Elektroden mit Physionizer verbinden
 - Kennung: 6 mal „3“ eingeben
 - Polarität: Plus
 - Stromanstiegszeit 50 μ A/s
 - Stromstärke 20mA
 - Zeitdauer 30min
6. EMDA-Lösung:
 - Blase mit EMDA-Lösung füllen (Lösung auf 37°C anwärmen)
 - durch Drücken von „ENT“ Programm starten
 - Nach Beendigung des Programms, Aqua instillieren (Lösung auf 37°C anwärmen) und Hydrodistension (wie weit Pat. toleriert) bis zu 30 min
7. Fibrenzym (SP54 flüssig):
 - Blase leerlaufen lassen
 - 1 Amp. Fibrenzym in 50ml Aqua steril in Blasenspritze aufziehen und in die Blase instillieren
 - Physionizer-Programm (gleiche Einstellungen, jedoch Polarität Minus, Zeitdauer 20min)
 - Dauerkatheter entfernen

Materialien:

1. Wagen
2. EMDA-Gerät mit Elektrodenkabel
3. EMDA-Katheter
4. Katheter-Set
5. Instillagel
6. Octenisept

7. 5ml-Spritze (zum Blocken mit Luft und Endblocken)
8. 20ml-Spritze
9. Adapter (zwischen EMDA-Katheter und 3-Wege-Hahn)
10. 3-Wege-Hahn
11. Infusionssystem
12. Infusionsständer
13. EMDA-Lösung
14. 500ml destilliertes Wasser
15. 1 Ampulle Fibrenzym
16. 5ml-Spritze und Kanüle (zum Aufziehen von Fibrenzym)
17. 50ml Blasenspritze
18. Elektroden
19. 100ml NaCl (zum Befeuchten der Elektroden)
20. Elektrodengel
21. Nierenschale
22. 1 Vorlage
23. 1 Moltex

Nach einer individuellen Aufklärung über die Therapie und mögliche Risiken und Begleiterscheinungen wird in bequemer Rückenlage des Patienten zunächst transurethral ein spezieller 16Ch-Blasenkatheter (40cm Schaftlänge) mit Lokalanästhesie (Instillagel® der Firma Farco Pharma®) eingelegt und mit 3ml Luft geblockt – hier ist zwischen Männer- und Frauenkatheter zu unterscheiden. Die Blase wird anschließend vollständig entleert. Nach Verbindung des Katheters mit dem sog. Physionizer® (Generator) werden die Bauchhautelektroden nach Wässerung mit NaCl 0,9% auf der Haut des Unterbauchs auf einer Schicht Elektrodengel fixiert. Vor Beginn der Therapie wird sichergestellt, dass die Elektroden nicht verrutschen können und allseitig genügend Elektrodengel unterliegt, um eine breite Kontaktfläche zu schaffen und Verbrennungen vorzubeugen. Im Anschluss daran werden in der ersten Behandlungsphase 202ml einer zuvor hergestellten Lösung bestehend aus Dexamethason (40mg Dexamethason: 5 Amp. Fortecortin® je 8mg), Adrenalin (2 Amp. zu je 1 ml), Xylocain (3 Amp. Xylocain 4% je 30ml) (Gurpinar, Wong et al. 1996) und 100ml Aqua steril intravesikal appliziert. Daraufhin erfolgt die Iontophorese (Stromstärke 20 mA, Stromanstieg 50 μ A/s, 30 min, Polarität positiv) mit anschließender Hydrodistension der Harnblase mit Aqua über etwa 30 Minuten als zweitem Schritt (Rosamilia, Dwyer

et al. 1997). Die erste Phase der Therapie dient der Analgesie sowie einer Prophylaxe inflammatorischer Reaktionen im Bereich der Blasenschleimhaut. An zweiter Stelle steht dann die Hydrodistension. Der folgende dritte Schritt beruht auf der Hypothese, dass der Aufbau der Glykosaminoglykanschicht der Blasenschleimhaut bei der IC gestört ist. Sofern keine wesentliche Makrohämaturie durch die Blasendehnung hervorgerufen wurde, instilliert man nach Ablauf des zur Blasendistension instillierten Aqua über den einliegenden Katheter 1 Amp. Fibrenzym® (SP54 flüssig), in 50ml Aqua steril in einer Blasenspritze aufgezogen, in die Blase. Durch erneute Iontophorese (Stromstärke 20 mA, Stromanstieg 50 μ A/s, 20 min, Polarität negativ) soll die defekte Schutzschicht der Blasenwand (Glykosaminoglykanschicht) repariert werden. Nach Beendigung dieser letzten Therapiestufe werden Elektroden und Blasenkatheeter wieder entfernt und der Patient hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen nachbeobachtet.

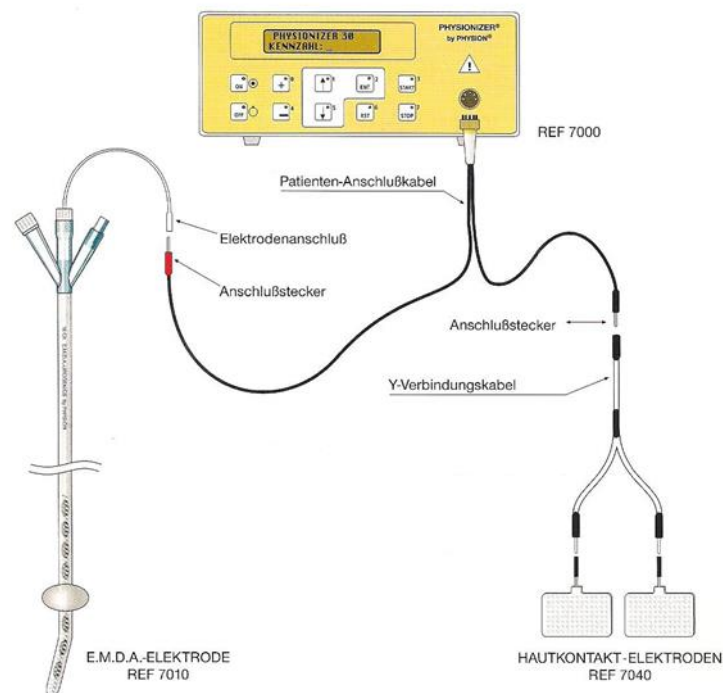


Abb. 3: Schematische Darstellung des EMDA-Systems (aus Broschüre der Firma Physion®)

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeines zum Patientenkollektiv

In die Auswertung dieser retrospektiven, statistischen Erhebung gingen die Daten von 26 Patienten (24 Frauen, 2 Männer) sowie die Daten aus einer Fragebogenerhebung im Zeitraum von Ende 2005 bis Anfang 2006 ein (Rücklaufquote 88,5%). Alle Patienten wurden zwischen den Jahren 2000 und 2006 mittels EMDA-Instillationstherapie in unserer Klinik behandelt. Das Patientenalter reichte von 38 bis 84 Jahren. Das mittlere Alter betrug 57 Jahre (± 22 Jahre). Vor der ersten EMDA berichteten die Patienten über eine durchschnittliche Beschwerdedauer von 147 Monaten (± 132 Monaten) und befanden sich seit etwa 114 Monaten (± 110 Monaten) in ärztlicher Behandlung. Insgesamt wurden 80 EMDA-Behandlungen bei diesem Kollektiv in unserer Klinik durchgeführt (1 bis 9 EMDA-Behandlungen je Patient). Bei den Patienten wurden zum Ausschluss anderer für die Symptomatik ursächliche Erkrankungen, insbesondere Malignome, entsprechende Untersuchungen (urolog.-gyn. Untersuchung, Urinuntersuchung, Sonographie, Zystoskopie, transurethrale Harnblasenbiopsie, urodynamische Untersuchung) durchgeführt (siehe Anhang I.3). Bei der Auswertung zeigen die Diagramme auf Grund teilweise unvollständig ausgefüllter Fragebogen variierende Gesamtpatientenzahlen, die jedoch die beobachteten Trends nicht signifikant beeinflussen.

3.2 Vortherapien

Vor der ersten bei uns durchgeführten EMDA-Therapie hatten sich die Patienten schon verschiedenen Vortherapien unterzogen (Figur (Fig.) 1 und I.3). Dabei handelt sich um Therapieansätze, wie sie bei der Behandlung der IC üblich und bereits in der Einleitung vorbeschrieben sind. Es zeigen sich hier alle Stufen – von der Erst- bis zur Fünftlinientherapie (Quillin and Erickson 2012). Während sich 6 Patienten bereits vor Beginn der EMDA-Behandlung durch uns einer solchen Instillationstherapie unterzogen hatten, berichteten 24 Patienten über eine vorhergehende medikamentöse Behandlung, 12 unterzogen sich einer Blaseninstillationstherapie (nicht EMDA) bzw. 13 einer Blasendistension.

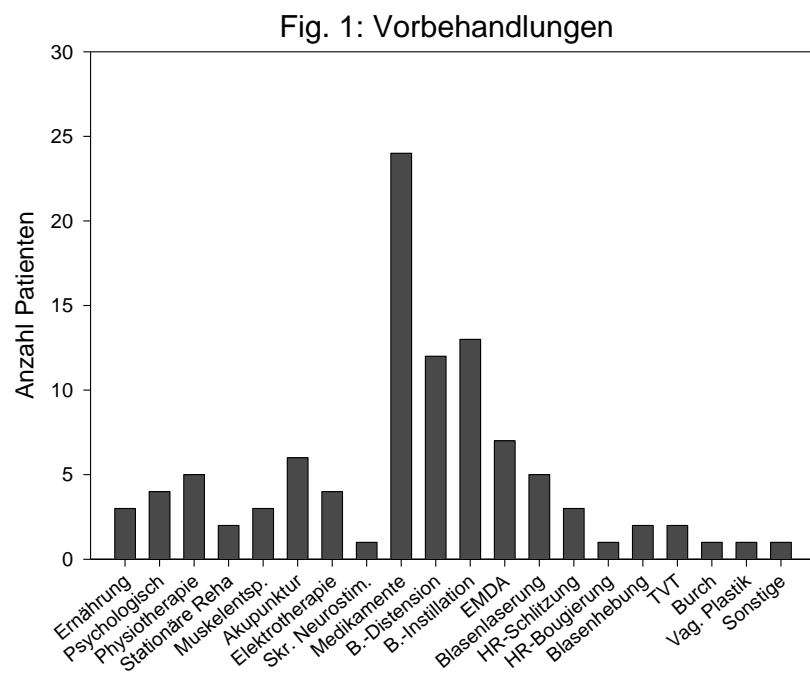


Fig. 1: Vorbehandlungen der Patienten vor Beginn der EMDA-Therapie in unserem Hause.

3.3 Miktionsfrequenz

Der Leidensdruck von IC-Patienten wird maßgeblich bestimmt durch die Miktionsfrequenz (Rothrock, Lutgendorf et al. 2001). In Fig. 2 ist der Einfluss der EMDA-Therapie auf die Häufigkeit der Miktion dargestellt. Hier wird deutlich, dass sowohl die Tages-, als auch die nächtliche Miktionsfrequenz positiv durch die Blaseninstillation mittels EMDA beeinflusst wird. Während vor der EMDA-Therapie 13 von den insgesamt 22 hier ausgewerteten Patienten eine Miktionshäufigkeit von mehr als 20-mal am Tag angaben, waren es nach der Therapie 4 der Befragten. 9 Patienten gaben sogar eine Reduzierung der Anzahl der Blasenentleerungen tagsüber auf 10 und weniger an; vor der Behandlung beschrieb dies lediglich 1 Patient.

Ein ähnliches Ergebnis zeigt sich bei der Auswertung der nächtlichen Miktionsfrequenz. Vor der EMDA-Behandlung mussten 16 der 22 Befragten und ausgewerteten Patienten häufiger als 5-mal miktionsieren, danach waren es lediglich 7 Patienten. Im Gegenzug berichteten vor EMDA nur 6 Personen über eine Häufigkeit des Urinierens in der Nacht von weniger als 5-mal, nach EMDA waren es immerhin 15 Personen.

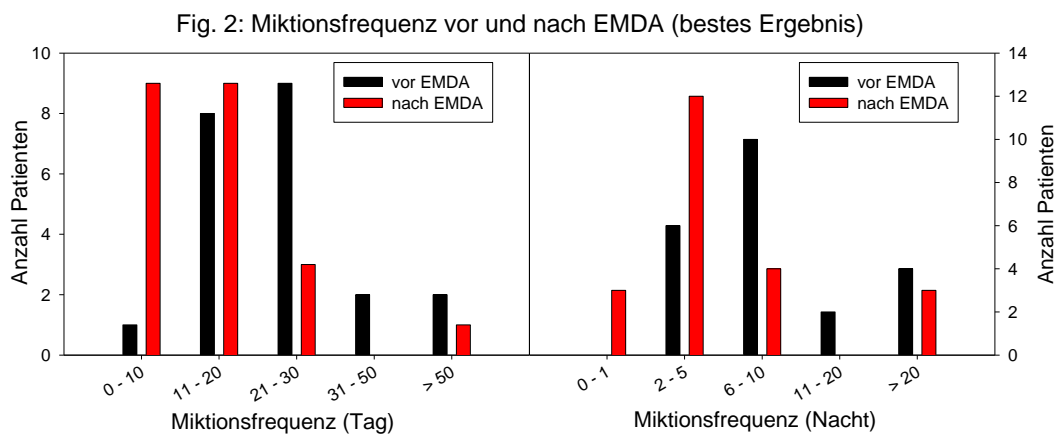


Fig. 2: Einfluss der EMDA-Blaseninstillationstherapie auf die Miktionsfrequenz: links am Tag, rechts in der Nacht. Schwarze Balken zeigen jeweils die Miktionsfrequenz vor EMDA, rote Balken danach an. Es gingen 22 Patienten in die Auswertung ein, missing data bei 4 von 26 Patienten.

3.4 Schmerz

Neben der Miktionsfrequenz ist der Unterbauch- und/oder Miktionschmerz das Hauptsymptom der IC (Tunitsky, Barber et al. 2012). Nach Auswertung der Daten zeigt sich, dass die Schmerzempfindung signifikant ($p < 0,001$) reduziert werden konnte. Dabei wurde eine Schmerzskala im Sinne einer visuellen Analogskala von 0 bis 10 zu Grunde gelegt, bei der „0“ kein Schmerz und „10“ die stärkste vorstellbare Schmerzintensität darstellt (Fig. 3 rot). Der Mittelwert (Mw.) lag bei 7,9 mit einer Standardabweichung (Stabw.) 2,2 vor Therapie, danach bei 2,5 im Mittel (Stabw. 3,0).

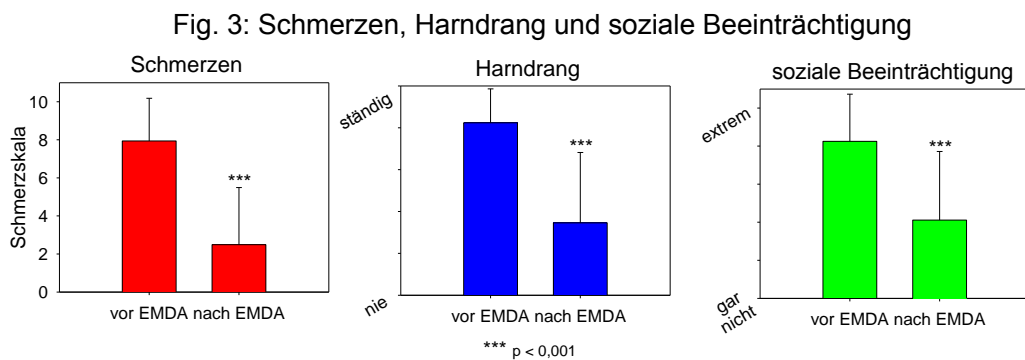


Fig. 3: Einfluss der EMDA-Therapie auf die Schmerzintensität (Boxplot-Diagramm rot, links), den Harndrang (Boxplot-Diagramm blau, Mitte) und die soziale Beeinträchtigung (Boxplot-Diagramm grün, rechts). In den drei Boxplot-Diagrammen ist jeweils links der Zustand vor und rechts nach EMDA dargestellt.

3.5 Harndrang

Der Harndrang – nicht gleichzusetzen mit der tatsächlichen Miktionsfrequenz – wurde ebenfalls durch den Einsatz einer visuellen Analogskala beurteilt. Bei einem Mw von 8,2 und einer Stabw von 1,6 vor EMDA, ist hier nach EMDA eine signifikante Verminderung des Harndrangs ($p < 0,001$) zu verzeichnen, Mw. 3,4 und Stabw. 3,3 (Fig.3 blau).

3.6 Soziale Beeinträchtigung

Aus den Angaben der Befragten abzuleiten ist, dass Schmerz, Miktionsfrequenz und Harndrang drei Parameter sind, die das Wohlbefinden der Patienten bestimmen. Daraus resultiert somit der gleiche Trend hinsichtlich der sozialen Beeinträchtigung. Im grünen Diagramm in Fig. 3 kommt dies zum Ausdruck. Der Mw. ist von 8,2 vor der Instillationstherapie auf danach 4,1 abgefallen und zeigt damit ebenfalls einen signifikanten Rückgang der subjektiv empfundenen sozialen Beeinträchtigung ($p < 0,001$).

3.7 Gesamtansprechen auf EMDA-Therapie

In Fig. 4 ist das Gesamtansprechen auf die EMDA-Instillationstherapie veranschaulicht. Dabei wurden die Patienten gebeten, ihr subjektives Empfinden einzuschätzen und der entsprechend vorgegebenen Dauer zuzuordnen. Hier konnten die Daten von insgesamt 23 Patienten eingebracht werden. 7 dieser Patienten sahen kein Ansprechen bzw. eine Verschlechterung des Zustands durch die Therapie, was einem Anteil von 30% der ausgewerteten Personen entspricht. 6 Befragte (26%) gaben eine Besserung der IC-Beschwerden von bis zu 4 Wochen an, 5 bis zu insgesamt 3 Monaten (22%). 3 Patienten (13%) sahen ihre Krankheitssymptome für bis zu 6 Monate verbessert. 2 Personen (9%) gaben an, eine Besserung der Krankheitszeichen durch die EMDA-Instillationstherapie für mehr als 6 Monate erfahren zu haben. Somit darf die Aussage abgeleitet werden, dass mehr als 2/3 (70%) der in die Auswertung einbezogenen Patienten eine Besserung der Krankheitssymptome bei Interstitieller Zystitis erfahren haben.

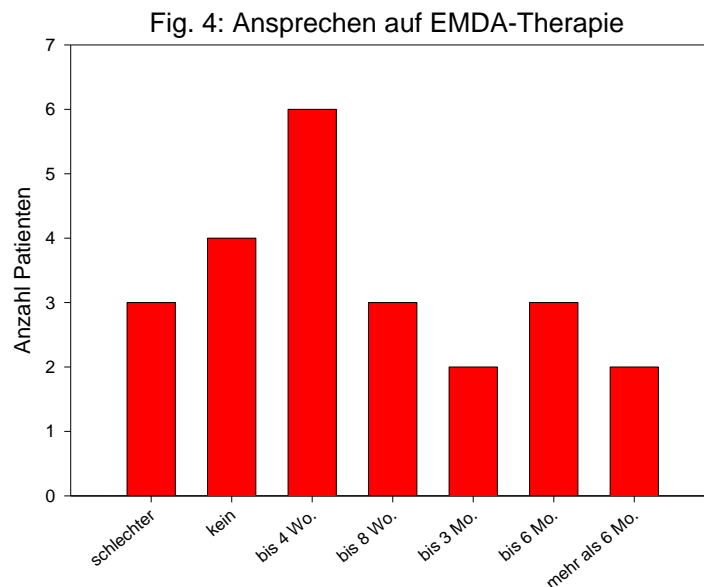


Fig. 4: **Subjektives Ansprechen unter EMDA-Therapie im Sinne eine Beschwerdelinderung bezogen auf die Zeit (Gesamtzahl ausgewerteter Patienten:23, missing data: 3).**

3.8 Komplikationen

Insgesamt wurden durch die retrospektive Erhebung unter unseren Patienten 80 EMDA-Behandlungen erfasst. Aus den eingegangenen Fragebögen wurden nur vereinzelt Komplikationen offenkundig. So traten neben transienter,

nicht-interventionspflichtiger Makrohämaturie und konservativ beherrschbaren Unterbauchschmerzen nur wenige weitere Komplikationen auf (operationspflichtige Makrohämaturie bzw. Spülkatheter-pflichtige Makrohämaturie bei jeweils 2 Patienten, bakterielle Zystitis bei einem Patienten - insgesamt somit in 5 von 80 (6%) der Behandlungsfälle).

Die Auswertung ergab, dass bei 4 der 26 Patienten im Verlauf des abgefragten Therapiezeitraums zwischen den Jahren 2000 bis 2006 eine operative Entfernung der Blase notwendig wurde.

3.9 Subjektive Patientenzufriedenheit

Die generelle Bereitschaft des Patienten, eine Therapie durchführen zu lassen und ggf. zu wiederholen oder eine Dauertherapie zu beginnen, hängt einerseits von der Beeinträchtigung durch die Krankheitssymptome ab. Andererseits muss die Therapie eine möglichst hohe Zufriedenheit bezüglich der Ergebnisse dieser Behandlung erbringen, also wirksam sein. In den vorhergehenden Diagrammen konnten wir bereits veranschaulichen, dass sowohl die Miktionsfrequenz (Fig. 2) als auch die Schmerzsymptomatik, der Harndrang und die soziale Beeinträchtigung durch die IC-Beschwerden (Fig. 3) bei den meisten Befragten positiv durch die EMDA-Therapie beeinflusst wurden. Zur Frage der Gesamtzufriedenheit der Patienten unter der in unserem Hause durchgeführten EMDA-Blaseninstillation konnten 23 Fragebögen ausgewertet werden. 8 Patienten (rund 35%) des ausgewerteten Kollektivs zeigten sich sehr unzufrieden, während die übrigen 15 (etwa 65%) mittelmäßig bis sehr zufrieden waren (Fig. 5).

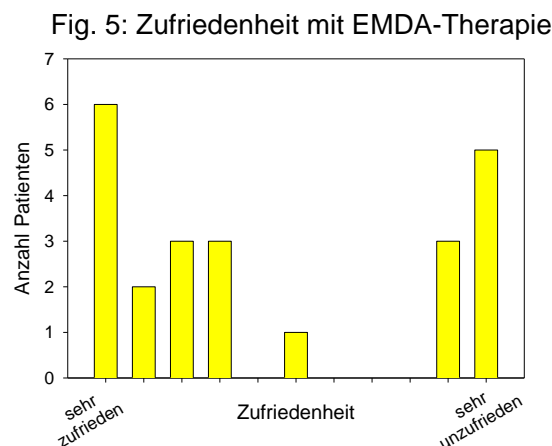


Fig. 5: Patientenzufriedenheit unter EMDA-Instillationstherapie in unserem Hause (ausgewertet 23 Fragebögen, missing data: 3).

4 Diskussion

4.1 Allgemeine Anmerkungen zur IC – Studienqualität

Wir haben bereits festgestellt, dass die Interstitielle Zystitis eine Erkrankung darstellt, deren Symptome letztlich einer ungeklärten Pathogenese entstammen. Die Definition ist daher rein klinisch auf die Beschwerden hin ausgerichtet: chronische Schmerzen im Bereich der Blase mit Miktionsstörungen i.S. von Pollakisurie, Nykturie und häufigem Harndrang – nach Ausschluss anderer Ursachen. Es handelt sich also nach wie vor um eine Ausschlussdiagnose (Fall, Baranowski et al. 2010, Hanno, Burks et al. 2011). Nach Meinung der EAU sollte IC diagnostiziert werden, wenn neben suprapubischen, vom Füllungszustand der Blase abhängigen Schmerzen eine gehäufte Tages- und/oder Nachtmiktion vorliegt und andere Ursachen der Symptome ausgeschlossen wurden (Baranowski, Abrams et al. 2008, van de Merwe, Nordling et al. 2008). Der Wortlaut der AUA beinhaltet übersetzt, dass es sich um ein unangenehmes Gefühl (Schmerz, Druck, Unwohlsein) im Bereich der Harnblase handelt, das mit lower urinary tract symptoms (LUTS) über mehr als 6 Wochen Dauer einhergeht ohne Nachweis einer Infektion oder anderer offensichtlicher Gründe (Hanno and Dmochowski 2009). In der Literatur lassen sich verschiedene solcher Definitionsversuche finden, einige charakterisieren die IC dabei mehr, andere weniger konkret. Daher kann man erahnen, dass durch differierende Definitionen auch die Patientenkollektive inhomogen sind und wie schwierig es ist, valide bzw. objektive Daten zu erheben, die krankheitsspezifisch sind.

Bei IC spielt die Lebensqualität der Patienten eine gewichtige Rolle. So beschreiben Suskind et al. in einer aktuellen Studie, dass Komorbiditäten in einem größeren Ausmaß zur Beurteilung der Lebensqualität (QoL) der Patienten mit IC berücksichtigt werden sollten (Suskind, Berry et al. 2012). Diese stellt nämlich im Allgemeinen eine maßgebliche Einflussgröße im circulus vitiosus dieser Erkrankung dar: je mehr Schmerzen der Patient hat, desto schlechter ist die Lebensqualität, und umso mehr wird die Schmerzsituation subjektiv als belastend empfunden (Keefe, Rumble et al. 2004, Cortes, Sahai et al. 2012). Nicht zuletzt konnten wir mit unseren Daten zeigen, dass eine

Linderung der Symptome eine Verbesserung der Gesamtzufriedenheit erbringt und damit eine mutmaßliche Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Patienten. Die Frage nach dem Einfluss von Komorbiditäten kann aus unserem Kollektiv jedoch nicht geklärt werden. Nebenerkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, wie exemplarisch Fibromyalgie oder Reizdarmsyndrom, sind bei IC häufig (Keller, Chen et al. 2012) und oft mit einer chronischen Schmerzsymptomatik verbunden, die zu einer zusätzlichen Einschränkung der Lebensqualität führt (Clemens, Meenan et al. 2008, Nickel, Tripp et al. 2010). Zudem gibt es Hinweise, dass Nebenerkrankungen generell die IC-Symptome verschlechtern bzw. im Langzeitverlauf ein schlechteres Outcome erbringen können, wie anhand des Chronic-Fatigue-Syndroms beobachtet wurde (Warren, Clauw et al. 2013). Wie auch in dieser zuletzt erwähnten Studie von Warren und seinen Kollegen, müssen wir in unserer Literaturrecherche immer wieder feststellen, dass zwar viele Arbeiten zum Thema IC vorliegen, jedoch die Aussagekraft zumeist als eher begrenzt beschrieben wird. Sehr treffend wird dies durch Hanno und die AUA-Arbeitsgruppe formuliert (Hanno, Burks et al. 2011). Die Studien zu IC umfassen zumeist nur kleine, heterogene Patientenkollektive und die Wirksamkeit von Therapieschemata wird oft zu positiv bewertet, zumal nur wenige Placebo-kontrollierte Daten vorliegen. In der Regel sind die Nachbeobachtungszeiträume kurz und die Messgrößen variieren von Arbeitsgruppe zu Arbeitsgruppe. Dies alles erschwert es den Expertenpanels, Metaanalysen für konkrete, allgemein gültige Richtlinien zu erarbeiten. So können auch unsere positiven Ergebnisse nur als eine individuelle Momentaufnahme aus den Erfahrungswerten der Urologie am Klinikum rechts der Isar, München, eingestuft werden.

4.2 Eigene Daten

4.2.1 Schwächen und Stellenwert im Literaturvergleich

Bei einer Rücklaufquote von 88,5% der Fragebögen im Zeitraum von Ende 2005 bis Anfang 2006 konnten letztlich 26 Patienten (24 Frauen, 2 Männer) in die Auswertung eingeschlossen werden, die sich zwischen den Jahren 2000 und 2006 in unserer Klinik zur EMDA-Behandlung wegen Interstitieller Zystitis befanden. Da hier jedoch in einigen Fällen Fragebögen nur inkom-

plett ausgefüllt wurden, mussten wir diese fehlenden Daten als missing data vermerken, was die Unterschiede in verschiedenen Patientenzahlen in den Ergebnisdiagrammen erklärt. Dieser Datenverlust zeigte sich am deutlichsten in der Bewertung der Miktionsfrequenz, in der 4 von 26 Patienten, somit gut 15% des Gesamtkollektives, keine Angaben machten.

Die Gesamtzahl von 26 Patienten unseres Kollektivs ist nicht groß, jedoch finden sich in der Literatur mehrere vergleichbare Arbeiten, die keine höheren Fallzahlen aufweisen (Riedl, Knoll et al. 1997, Rosamilia, Dwyer et al. 1997). Riedl und Kollegen werteten Daten von 17 Patienten aus, in der zweiten Gruppe waren es 21 (davon 6 mit einer Strahlenzystitis). In den beiden genannten Studien aus den späten 1990'er Jahren wurde ebenfalls die Wirksamkeit der Medikamentenapplikation mittels EMDA bei IC untersucht. Während Riedl in seiner Erhebung eine Zweifachkombination von Lidocain und Dexamethason mit folgender Hydrodistension durchführte, wurde durch die australische Arbeitsgruppe um Rosamilia zusätzlich (wie auch in unserer Klinik) Adrenalin verabreicht. Die Ergebnisse beider Gruppen sind dabei mit unseren vergleichbar: es konnte eine signifikante Verbesserung der Miktionsfrequenz und der Schmerzsymptomatik erzielt werden. Die einzelnen Studien gaben zwar unterschiedliche Endpunkte an, so dass eine exakte Vergleichbarkeit nicht gegeben ist, jedoch kann der Trend des Therapieansprechens wie in unserer Studie bestätigt werden: ein Ansprechen auf die Therapie über mindestens 4 Wochen bei etwa 65% bis 75% des jeweiligen Patientenkollektivs. Keine Besserung oder eine Verschlechterung gaben bei Riedl et al. 2 Patienten an (11%), bei Rosamilia lagen hierzu keine Angaben vor. In unserem Kollektiv gaben immerhin 4 von 23 Patienten (17%) - bei missing data von 3 Patienten des Gesamtkollektivs - keine Besserung und 3 Patienten (13%) gar eine Verschlechterung an.

Unsere Daten spiegeln insgesamt wider, was in der Literatur in nahezu jeder Arbeit als Fazit aufgeführt wird: die EMDA-Therapie ist eine wirksame IC-Behandlungsmethode, die jedoch in den meisten Fällen weder zu einer Heilung bzw. vollkommenen Beschwerdefreiheit führt, noch eine einmalige Intervention mit lang anhaltender Wirkung ist. Von den etwa 70% der auswertbaren Patienten, die laut unserer Ergebnisse auf diese Blaseninstillation an-

sprachen, gaben immerhin 63% eine Symptombesserung von bis zu 8 Wochen an, bis 6 Monate waren es noch 31%. Andererseits bedeutet dies für etwa zwei Drittel der 16 erfolgreich therapierten Patienten nur einen vorübergehenden Therapieerfolg bis maximal 6 Monate. Um die Ergebnisse ansatzweise einzuordnen sei hier angemerkt, dass ein subjektives Ansprechen nicht gleichzusetzen ist mit vollständiger Normalisierung. Das heisst, dass beispielsweise 13 von 22 ausgewerteten Patienten nach EMDA-Therapie weiterhin eine Miktionsfrequenz von mehr als 10mal am Tag angaben, 7 mussten in der Nacht trotz Behandlung häufiger als fünfmal die Toilette aufsuchen. Eine Normalmiktionsfrequenz zu beziffern ist sicher nicht sinnvoll, jedoch ist Nykturie in einem Normalkollektiv eher sporadisch. Wenn man unsere Ergebnisse jedoch in den aktuellen Kontext der gebräuchlichen Therapien einzuordnen versucht, wird die Zufriedenheit der Patienten durch die EMDA-Blaseninstillation bzw. die Wirksamkeit der Therapie bestätigt (Jocham, Froehlich et al. 2013).

4.2.2 O'Leary Index

In den meisten Studien zur IC wird heute der validierte ICSI und ICPI zur Evaluation der Symptomatik verwendet, in dessen Anlehnung auch unser Fragenbogen entwickelt wurde (O'Leary, Sant et al. 1997). Auch die internationalen Fachgesellschaften empfehlen die Verwendung dieser Indexbögen in der Diagnosefindung bei einem Verdacht auf Interstitielle Zystitis bzw. in der Beurteilung der klinischen Symptome bei der Durchführung von Studien (Fall, Baranowski et al. 2010, Hanno, Burks et al. 2011). Der im Anhang (siehe I.1) übersetzte Erhebungsbogen wurde neben dem eigenen Katalog von uns zusätzlich verwendet, um standardisiert die Beschwerden zu evaluieren. Allerdings konnten die Angaben dieses Fragebogens nur als Status zum aktuellen Zeitpunkt der Erhebung angesehen werden und flossen somit nicht in die Gesamtauswertung ein. Dafür hätten routinemäßig diese Symptom-Index-Bögen vor und nach EMDA-Behandlung ausgeteilt werden müssen, was unsererseits nicht konsequent durchgeführt wurde. Die Stuserhebung mittels ICSI/ICPI diente daher zur internen Qualitätssicherung. Mit diesen von O'Leary et al. entwickelten Scorelisten wurde sicherlich ein Schritt in die Richtung einer einheitlichen Diagnosefindung gemacht. In Zukunft sollte dies

jedoch durch weitere Fragebögen beispielsweise hinsichtlich QoL ergänzt werden. Ansätze hierzu findet man in der Literatur (Bogart, Suttorp et al. 2012).

4.3 EMDA – Stellenwert in der (Blaseninstillations-)Therapie

Die Electromotive-Drug Administration oder auch Iontophorese als deren physikalisches Grundprinzip ist nicht nur auf dem Gebiet der Blaseninstillation ein angewandtes Verfahren der Medikamentenapplikation. Es wird beispielsweise auch in der Dermatologie in der Behandlung von Hyperhidrosis eingesetzt (Hornberger, Grimes et al. 2004, Moreno-Lorenzo, Castro-Sanchez et al. 2010). Hier ist es in Form der Leitungswasser-Iontophorese in den Leitlinien als Therapiemethode der palmaren und plantaren Hyperhidrosis etabliert. Dieses extrakorporale Anwendungsverfahren ist im Vergleich zur EMDA jedoch nichtinvasiv. Die Iontophorese-Therapie der Harnblase, EMDA, wurde in der Vergangenheit nicht nur in der Behandlung der Interstiellen Zystitis eingesetzt. Jewett et al. untersuchten die perioperative Wirksamkeit von in die Blase mit EMDA applizierten Lokalanästhetika. Im Jahr 1999 veröffentlichten sie ihre Daten zu TUR unter Lidocain-Lokalanästhesie unter bzw. nach EMDA (Jewett, Valiquette et al. 1999). 94 Patienten wurden in diese Studie eingeschlossen, nachdem zuvor die Indikation zur TURB wegen eines Blasentumors oder zur TURP bei obstruierender Prostata gestellt worden war. Es zeigte sich bei den Blasenpatienten ein signifikant vermindertes Schmerzempfinden gegenüber der Kaltbiopsie ohne Anästhesie bzw. anderen Vortherapien. Die TURP-Patienten zeigten weniger gute Ergebnisse hinsichtlich einer Schmerzreduktion. So schlussfolgerten die Autoren, dass die EMDA-Lokalanästhesie mit Lidocain invasivere Anästhesieverfahren bei der Blasenbiopsie oder TURB ersetzen kann, nicht jedoch bei der TURP. Hier erscheint die größere Invasivität des Prostataeingriffs der limitierende Faktor zu sein.

Eine weitere Arbeit, die ähnliche Ergebnisse erbrachte, ist die aus der Arbeitsgruppe um Fontanella. Auch hier wurde EMDA erfolgreich zur intravesikalen Lokalanästhesie mit Lidocain und Adrenalin bei Blasenmapping, TURB, TUR-Blasenhals und TURP genutzt (Fontanella, Rossi et al. 1997). Weiterhin zeigte die Instillation von Lidocain und Epinephrin mit dem EMDA-

Verfahren vor der intravesikalen Applikation von Capsaicin im Rahmen der Therapie eines hyperreflexiven Detrusormuskels ebenfalls eine Schmerzreduktion und damit eine bessere Verträglichkeit von Capsaicin (Dasgupta, Fowler et al. 1998). Laut dieser Studie wurde die alleinige intravesikale Capsaicin-Behandlung von einigen Patienten schmerzbedingt nicht toleriert, erst nach EMDA-Lokalanästhesie war die Anwendung erfolgreich. Neben dem Einsatz der Electromotive-Drug Administration unter analgetischen Gesichtspunkten existieren weitere Anwendungen auf dem Gebiet der intravesikalen Chemoprophylaxe bei Harnblasenkarzinomen. Di Stasi et al. konnten in einer Studie mit mehr als 300 Patienten zwischen 1994 und 2003 mit einem oberflächlichen Urothelkarzinom der Harnblase (Patienten mit Carcinoma in situ und/oder muskelinvasiven Tumoren wurden ausgeschlossen) zeigen, dass eine Mitomycin-C(MMC)-Instillation zur Rezidivprophylaxe die niedrigste Rezidivrate erbrachte, wenn diese mittels EMDA unmittelbar vor TURB durchgeführt wurde (Di Stasi, Valenti et al. 2011). Diese Patientengruppe zeigte eine Rezidivrate von 38%, während es bei denen mit MMC-Instillation nach TURB 59% waren, die ohne MMC zeigten in 64% der Fälle ein Rezidiv. Die Forscher sehen hier ihre Vorstudien bestätigt, dass die MMC-EMDA-Therapie besser wirksam ist, als die passive Diffusion von Mitomycin-C ohne EMDA (Di Stasi, Liberati et al. 2008, Di Stasi and Riedl 2009). Iontophorese bzw. EMDA erscheint bei all diesen Anwendungen und auch in unserer eigenen Datenerhebung als eine wirksame Methode für den Wirkstofftransport. In der Literatur werden wenige Nebenwirkungen beschrieben. Neben nicht therapiebedürftiger Makrohämaturie und medikamentös behandelbaren Bauchschmerzen gab es im eigenen Kollektiv nur in 6% der EMDA-Behandlungen interventionspflichtige Komplikationen, die jedoch gut beherrscht werden konnten. Entgegen dieser positiven Erfahrungen gibt es auch kritische Stimmen, die in der EMDA-Therapie bzw. den bisherigen Studienergebnissen nicht das sehen, was man von einer effektiven und wirksamen Therapie erwartet und weitere Untersuchungen für eine breitere Anwendung fordern (Dhote, Bhatnagar et al. 2012, Neuhaus and Schwalenberg 2012). Oben wurde bereits beschrieben, dass sich auch in unserer Datenbank zwischen Beginn des abgefragten Zeitraumes im Jahr 2000 und der retrospektiven Datenerhebung 2005/6 Hinweise zeigten, dass EMDA nicht

für alle Patienten eine wirksame Behandlung darstellt. Immerhin unterzogen sich in diesem Zeitraum 4 von 26 (15%) in die retrospektive Analyse einbezogenen Patienten einem operativen Eingriff i.S. einer Zystektomie bei Therapieresistenz bzw. Wunsch nach einer möglichst definitiven Problemlösung.

4.4 Intravesikale Therapiealternativen

In der Einleitung wurde bereits ein Überblick über mögliche Therapieansätze der IC gegeben. Sicherlich würde eine eingehende Diskussion aller Optionen den Rahmen dieser Arbeit überschreiten und soll auch nicht das Ziel sein. Jedoch möchten wir einzelne Schemata als Alternative zur EMDA erwähnen. Als Behandlungsmethode der Fünftlinie der Interstitiellen Zystitis wurde die intravesikale Injektion von Botulinumtoxin A genannt. Diese stellt sich als eine Alternative mit längerer Wirkdauer dar. Pinto et al. brachten uns nach einer vorhergehenden Arbeit aus dem Jahre 2010 zur Wirksamkeit des Botulinumtoxin A (Pinto, Lopes et al. 2010) mit einer aktuellen Publikation aus 2013 nahe, dass die wiederholte intratrigonale Injektion von 100 Units des Wirkstoffs Botulinumtoxin A eine verlängerte Wirkdauer als EMDA von durchschnittlich 9,9 Monaten ($\pm 2,4$) bis zur Wiederholung bewirkte (Pinto, Lopes et al. 2013). Bei zwar geringen Nebenwirkungen ohne Hinweis auf Miktionsstörungen mit Indikation zur intermittierenden Blasenkatheterisierung sollten wir jedoch festhalten, dass für jede Injektionssitzung eine Allgemeinanästhesie nötig war. Diese birgt ihrerseits zusätzliche Risiken, die man im Rahmen der EMDA umgehen kann. Hier ist also ein Abwägen zwischen längerer Wirkdauer und Narkoserisiken ratsam im Dialog zwischen Behandelndem und Patienten. Eine taiwanesischen Arbeitsgruppe veröffentlichte 2012 ähnliche Ergebnisse wie Pinto et al. (Shie, Liu et al. 2012). Sie berichtet über ähnlich positive Erfahrungen in der Anwendung von Botulinumtoxin A intravesikal injiziert. Die IC-Symptome der Patienten wurden signifikant reduziert, ebenso zeigten sich auf Zellebene positive Veränderungen der inflammatorisch modulierten Blasenwandschichten in postinterventionellen Biopsaten. Die Autoren machten dabei deutlich, dass das Outcome bei wiederholter Injektion des Wirkstoffs deutlich besser war gegenüber einer Einmalgabe. In einer amerikanischen Studie wurde dagegen keine Wirkung einer periurethralen Injektion von 50 Units Botulinumtoxin A gegenüber Placebo gese-

hen (Gottsch, Miller et al. 2011). Ob dabei Injektionsort und/oder der Dosisunterschied zu Pinto et al. verantwortlich für die gegensätzliche Aussage sind, kann hier nicht sicher beurteilt werden. Jedoch konnten 100 Units Botulinumtoxin A bei intravesikaler Injektion auch durch Chung und Kollegen als wirksam beurteilt werden (Chung, Kuo et al. 2012). Weitere Therapien wurden ausgetestet, wie z.B. die Instillation von Bacillus Calmette-Guérin. Entgegen des Einsatzes in der Uroonkologie als Rezidivprophylaxe von oberflächlichen Blasen Tumoren hat Letzteres keinen Einzug in die Therapie der IC gehalten. Placebo-kontrollierte Studien hinsichtlich der Wirksamkeit von BCG konnten hier nicht überzeugen (Mayer, Propert et al. 2005, Keay, Reeder et al. 2007, Propert, Mayer et al. 2008).

Die bisher hier als wirksam beschriebenen Behandlungsmethoden erscheinen für den Patienten relativ aufwendig. Daher möchten wir hier die einfache Blaseninstillation von Wirkstoffen abschließend zumindest erwähnen. Der Einsatz von verschiedenen Wirkstoffen in der Zweitlinientherapie, wie auch des von uns verwendeten Pentosanpolysulfats, beruht auf der Hypothese der gestörten GAG-Schicht der Blasenwand. In Deutschland stehen mittlerweile verschiedene Wirkstoffe wie Chondroitinsulfat, Pentosanpolysulfat oder Hyaluronsäure bzw. Kombinationen daraus zur Verfügung. Während sowohl EMDA, als auch Botulinumtoxin A-Injektionen intravesikal für den Patienten in der Durchführung eher belastend sind, werden Aufbereitungen der genannten Pharmaka als Fertigpräparate zur Instillation in die Blase bereitgestellt. Hier kann sogar durch den geschulten Patienten selbst mittels sterilem Einmalkatheter das Medikament eingebracht werden. Entgegen der aktiven Diffusion der Wirkstoffe entlang eines Ladungsgradienten bei der Iontophorese (EMDA) beruht das Wirkprinzip hier auf der passiven Diffusion in die Blasenwand. Wenn eine medikamentöse Lokalthherapie ohne Hydrodistension der Blase, die in Verbindung mit der EMDA-Behandlung durchgeführt wird, ausreichend ist, erscheint diese Art der Blaseninstillation als eine sinnvolle Alternative zu invasiveren Maßnahmen. Wie bereits beschrieben, finden wir in der Literatur zwar Hinweise, dass das EMDA-Verfahren eine bessere Wirkstoffverteilung im Gewebe und damit eine verstärkte Wirkung zeigt (Rose, Payne et al. 2005). Allerdings lehrt uns die klinische Erfahrung im Umgang mit chronisch Kranken im Gegenzug, dass die Therapiebereitschaft

in vielen Fällen mit zunehmender Invasivität der Behandlung abnimmt. Daher sollten Behandelnde diese Art der Blaseninstillation ohne Hydrodistension für entsprechende Patienten nicht außer Acht lassen. Immerhin ist sie beispielsweise in der internationalen Richtlinie der EAU als empfohlene Therapie der IC verankert (Fall, Baranowski et al. 2010).

4.5 Ausblick

Interstitielle Cystitis oder auch bladder pain syndrome ist zwar längst in Urologie und Gynäkologie, die in der Hauptsache mit diesem Krankheitsbild in Berührung kommen, kein Chamäleon mehr. Allerdings konnten wir im Verlauf dieser Arbeit andeutungsweise zeigen, dass es keine oder nur wenige absolute Aussagen zur IC gibt. Ein „Richtig“ oder „Falsch“ in der Therapie scheint es nicht wirklich zu geben, da die unklare Pathogenese und die damit verbundene schwache klinische Definition die Bedingungen für einheitliche Studien erschweren. Die internationale Arbeitsgruppe um Giannantoni hat die Situation in ihrem Artikel: „Contemporary Management of the Painful Bladder: A Systematic Review“ (Giannantoni, Bini et al. 2012) sehr treffend charakterisiert und spiegelt damit die Situation in der Studienlandschaft der Interstitiellen Zystitis wider. Die Wirksamkeit der wenigen Therapieansätze für die IC konnte in der Literatur demnach bisher nur begrenzt belegt werden. Daher wurden 29 randomisierte und 57 nicht-randomisierte kontrollierte Studien zur IC aus den Jahren 1990 bis 2010 verglichen, in denen insgesamt 7709 Patienten erfasst wurden. Erhebliche Unterschiede in Methodik, Symptomerhebung, Therapiedauer und Nachbeobachtungszeit ließen es jedoch letztlich nicht zu, aus der umfangreichen Recherche der beteiligten Kollegen allgemeingültige Rückschlüsse hinsichtlich des richtigen Managements der Erkrankung zu ziehen. Die untersuchten Studien wurden durchgeführt im Hinblick auf Verbesserung des ICSI, Schmerz, Harndrang und Miktionsfrequenz. Dabei konnten im Review letztlich wenige Arbeiten herausgearbeitet werden, in denen sich die Therapie auf mehr als eines dieser vier Kriterien positiv auswirkte. Cyclosporin A, Amitriptylin und PPS oral erscheinen tendenziell als wirksam. Intravesikal nimmt die Zahl der Studien zur Injektion von Botulinumtoxin A zu, was erahnen lässt, dass hier eine gewisse Wirksamkeit zu verzeichnen ist. Die Autoren bemerkten, dass multimodale Therapieansätze

womöglich eine Trendwende erbringen könnten. In wenigen Untersuchungen zeigte der gleichzeitige Einsatz verschiedener Wirkstoffe nämlich, dass verschiedene Hypothesen der Pathophysiologie bedacht wurden: defekte GAG-Schicht, Neuroinflammation, Allergie und resultierender Schmerz. In diesem Kontext stellt sich uns für die Zukunft die Frage, wie die EMDA-Therapie mit der bei uns verwendeten Wirkstoffkombination aus Xylocain gegen Schmerz, Dexamethason gegen Entzündung sowie Adrenalin zur Relaxation des Detrusormuskels mit folgender Hydrodistension und abschließender PPS-Instillation wegweisend sein wird oder kann. Hier sind weitere Studien erforderlich. Grundsätzlich muss für neue Projekte jedoch eine bessere Vergleichbarkeit eingefordert werden. In Zukunft könnten Einschlusskriterien in Therapiestudien z.B. durch spezielle Fragebögen überprüft werden. Humphrey et al. entwickelten als eine Möglichkeit den sog. Bladder Pain/Interstitial Cystitis Symptom Score (BPIC-SS), um die Eignung von Patienten vor Studieneinschluss standardisiert zu ermitteln (Humphrey, Arbuckle et al. 2012).

Hinsichtlich neuer Therapiemethoden könnte eine intravesikale medikamentöse Dauertherapie einen interessanten Ansatz für zukünftige Forschungsprojekte darstellen. Es existieren erste Daten für eine intravesikale Lidocain-Dauerapplikation, die in 2012 veröffentlicht wurden (Nickel, Jain et al. 2012). 16 Frauen mit IC wurde ein kleines System in die Blase implantiert, das über zwei Wochen kontinuierlich Lidocain freisetzte und danach wieder entfernt wurde. Darunter war, laut der Autoren, eine Verbesserung der IC-Symptomatik zu sehen.

In der neueren Entwicklung ist das nicht-medikamentöse Modell der sakralen Nervenstimulation oder Neuromodulation (SNM) ins Blickfeld gerückt. Mit Hilfe elektrischer Stimulation werden dabei die sakralen Nervenfasern depolarisiert, um dadurch beispielsweise Muskeln zu tonisieren oder zu relaxieren. Dadurch können Symptome wie Harndrang, Miktionsfrequenz, aber auch Beckenschmerz positiv beeinflusst werden, wie es einige Autoren bereits zeigten. In einem Review verglichen van Kerrebroeck und Marcelissen dazu verschiedene Arbeiten über SNM mit dem Ergebnis, dass diese Therapieform einen sinnvollen Ansatz nach Versagen der konservativen Behand-

lungsmodi darstellt. Zwar wurde hier nicht explizit von IC als Indikation gesprochen, jedoch konnten in den Studien die wichtigsten Symptome dieses chron. Blasenschmerzsyndroms verbessert werden (Van Kerrebroeck and Marcelissen 2012). Die Beeinflussung der Beckenbodenmuskulatur und damit der Krankheitssymptome der IC durch physiotherapeutische Verfahren konnte unlängst auch von Fitzgerald et al. demonstriert werden (Fitzgerald, Anderson et al. 2013). Hier wurde statt SNM zwar eine manuelle Behandlung standardisiert durchgeführt, jedoch unterstützt diese Arbeit die These, dass der Spannungszustand der Beckenbodenmuskulatur eine Rolle bei IC spielt. Peters und Evans stritten sich in einem Artikel im Journal of Urology um die Effektivität und die Sinnhaftigkeit der SNM als Therapie bei IC (Evans 2012, Peters 2012). Während Evans zwar einen Einfluss auf die Miktionsbeschwerden der Patienten sah, jedoch nicht zwingend auf die gewichtige Schmerzkomponente, stellte Peters den Nutzen der SNM für bestimmte Patienten deutlich heraus. Allerdings gab er zu bedenken, dass diese Art der Behandlung bestimmten IC-Patienten vorbehalten bleiben sollte und dass die Patienten vor der Implantation eines SNM-Schrittmachers verstehen müssen, dass auch diese Therapie nicht bei jedem Patienten den gewünschten Erfolg erzielen kann. Bei gegebener Komplexität des Krankheitsbildes „Interstitielle Zystitis“ sind diese Aussagen des Autors eigentlich allgemeingültig auf die zukünftige Forschung übertragbar: es ist fraglich, ob die IC in Zukunft geheilt werden kann. Jedoch ist zu erwarten, dass neue Therapieansätze immer für bestimmte Patientengruppen wirksam sein werden – so, wie die EMDA-Therapie für 2/3 unseres Patientenkollektivs.

5 Zusammenfassung

Die interstitielle Zystitis ist ein multifaktorielles Krankheitsbild, das selbst durch die internationalen urologischen Fachgesellschaften bisher noch nicht einheitlich definiert wurde. In einer insgesamt eher inhomogenen Studienlandschaft finden sich verschiedene Therapieoptionen, um den chronischen Krankheitsverlauf mit erheblicher Einschränkung der Lebensqualität der Patienten anzugehen. Unter den konservativen, nicht-operativen Therapiemethoden stellt die elektromotorische Medikamentenapplikation (EMDA) eine der zahlreichen Möglichkeiten zur symptomatischen Behandlung dar. Ziel dieser Untersuchung war es, Effizienz und Komplikationsrate der EMDA im eigenen Krankengut retrospektiv zu evaluieren. Ausgewertet wurden die Krankenakten sowie die Angaben aus einer Fragebogenerhebung von 26 Patienten (24 Frauen, 2 Männer), die auf Grund einer interstitiellen Zystitis eine EMDA-Behandlung im Zeitraum der Jahre 2000 bis 2006 in unserer Klinik erhielten. Im Rahmen dieser Therapie erfolgt nach intravesikaler Applikation von Dexamethason, Adrenalin und Xylocain eine Iontophorese (Stromstärke 20 mA, Stromanstieg 50 μ A/s, 30 min, Polarität positiv) mit anschließender Hydrodistension. Anschließend führen wir bei fehlender Kontraindikation eine erneute Iontophorese (Stromstärke 20 mA, Stromanstieg 50 μ A/s, 20 min, Polarität negativ) mit intravesikal appliziertem Fibrenzym durch. Das Patientenalter unseres Kollektivs reichte von 38 bis 84 Jahren. Das mittlere Alter betrug 57 Jahre. Die Patienten berichteten über eine durchschnittliche Beschwerdedauer von 147 Monaten und befanden sich im Mittel seit ca. 114 Monaten in ärztlicher Behandlung, bevor erstmals eine Blaseninstillation mittels EMDA eingeleitet wurde. Insgesamt führten wir bei diesen Patienten 80 EMDA-Behandlungen durch (1 bis 9 EMDA-Behandlungen pro Patient). Bei den Patienten wurden zum Ausschluss von für die Symptomatik ursächlicher Erkrankungen, insbesondere von Malignomen, entsprechende Untersuchungen durchgeführt (urolog.-gyn. Untersuchung, Urinuntersuchung, Sonographie, Zystoskopie, transurethrale Biopsieentnahme der Harnblase, Urodynamik). Vor der ersten bei uns durchgeführten EMDA-Therapie hatten sich die Patienten schon verschiedensten Vortherapien unterzogen, die vom medikamentösen bis hin zum operativen Ansatz reichen. Die EMDA-Therapie be-

wirkte bei den meisten Patienten eine deutliche Abnahme der Miktionsfrequenz am Tage wie auch in der Nacht. Daneben konnte eine signifikante Reduktion der Unterbauchschmerzen, des Harndrangs und der daraus resultierenden sozialen Beeinträchtigung verzeichnet werden. Bei 3 Patienten (13%) kam es zu einer Verschlechterung der Symptomatik durch die EMDA-Therapie, bei 4 (17%) trat keine Änderung ein und 16 (70%) Patienten konnten über eine im Median 8 Wochen andauernde Beschwerdebesserung berichten. Nach 80 durchgeführten EMDA-Behandlungen traten neben transientser, nicht-interventionspflichtiger Makrohämaturie und konservativ beherrschbaren Unterbauchschmerzen in 6% weitere Komplikationen auf (2 x operationspflichtige Makrohämaturie, 2 x Spülkatheterpflichtige Makrohämaturie, 1 x bakterielle Zystitis). Bei 4 der 26 Patienten wurde im Laufe der Erkrankung eine operative Entfernung der Blase notwendig. Insgesamt waren 60% (14 von 23 Patienten) mit der EMDA-Therapie zufrieden bzw. sehr zufrieden. Die EMDA-Therapie zeichnet sich in unserem Kollektiv durch eine hohe objektive Ansprechrate und subjektive Zufriedenheit aus. Aufgrund der gleichzeitig geringen Komplikationsrate ist die EMDA-Behandlung für Patienten mit interstitieller Zystitis eine Therapieoption, die möglicherweise verstümmelnde Eingriffe (Zystektomie) verzögern oder unnötig machen kann. Dabei kann jedoch nicht der Anspruch erhoben werden, dass keine anderen Therapieregime zulässig oder wirksam sind.

Literaturverzeichnis

- Abdel-Mageed, A. B., A. Bajwa, B. B. Shenassa, L. Human and G. M. Ghoniem (2003). "NF-kappaB-dependent gene expression of proinflammatory cytokines in T24 cells: possible role in interstitial cystitis." *Urol Res* 31 (2003): 300-305.
- Abrams, P., L. Cardozo, M. Fall, D. Griffiths, P. Rosier, U. Ulmsten, P. van Kerrebroeck, A. Victor and A. Wein. "The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society." *Am J Obstet Gynecol* 187 (2002): 116-126.
- Alagiri, M., S. Chottiner, V. Ratner, D. Slade and P. M. Hanno. "Interstitial cystitis: unexplained associations with other chronic disease and pain syndromes." *Urology* 49 (1997): 52-57.
- Anderson, R., D. Wise, T. Sawyer and B. H. Nathanson. "Safety and effectiveness of an internal pelvic myofascial trigger point wand for urologic chronic pelvic pain syndrome." *Clin J Pain* 27 (2011): 764-768.
- Anderson, V. R. and C. M. Perry. "Pentosan polysulfate: a review of its use in the relief of bladder pain or discomfort in interstitial cystitis." *Drugs* 66 (2006): 821-835.
- Baranowski, A. P., P. Abrams, R. E. Berger, C. A. Buffington, C. W. A. C. de, P. Hanno, J. D. Loeser, J. C. Nickel and U. Wessermann. "Urogenital pain--time to accept a new approach to phenotyping and, as a consequence, management." *Eur Urol* 53 (2008): 33-36.
- Beier-Holgersen, R., G. G. Hermann, S. O. Mortensen and K. Steven. "The in vitro cytotoxicity of urine from patients with interstitial cystitis." *J Urol* 151 (1994): 206-207.

- Berry, S. H., M. N. Elliott, M. Suttorp, L. M. Bogart, M. A. Stoto, P. Eggers, L. Nyberg and J. Q. Clemens. "Prevalence of symptoms of bladder pain syndrome/interstitial cystitis among adult females in the United States." *J Urol* 186 (2011): 540-544.
- Bjerklund Johansen, T. E. and W. Weidner. "Understanding chronic pelvic pain syndrome." *Curr Opin Urol* 12 (2002): 63-67.
- Bogart, L. M., S. H. Berry and J. Q. Clemens. "Symptoms of interstitial cystitis, painful bladder syndrome and similar diseases in women: a systematic review." *J Urol* 177 (2007): 450-456.
- Bogart, L. M., M. J. Suttorp, M. N. Elliott, J. Q. Clemens and S. H. Berry. "Validation of a quality-of-life scale for women with bladder pain syndrome/interstitial cystitis." *Qual Life Res* 21 (2012): 1665-1670.
- Brinkmann, O. A. and L. Hertle. "The pathogenesis of interstitial cystitis--many hypotheses, but etiology remains uncertain." *Urologe A* 39 (2000): 520-526.
- Burkman, R. T.. "Chronic pelvic pain of bladder origin: epidemiology, pathogenesis and quality of life." *J Reprod Med* 49 (2004): 225-229.
- Cervigni, M., F. Natale, L. Nasta, A. Padoa, R. L. Voi and D. Porru. "A combined intravesical therapy with hyaluronic acid and chondroitin for refractory painful bladder syndrome/interstitial cystitis." *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 19 (2008): 943-947.
- Chung, S. D., Y. C. Kuo and H. C. Kuo. "Intravesical onabotulinumtoxinA injections for refractory painful bladder syndrome." *Pain Physician* 15 (2012): 197-202.
- Clauw, D. J., M. Schmidt, D. Radulovic, A. Singer, P. Katz and J. Bresette. "The relationship between fibromyalgia and interstitial cystitis." *J Psychiatr Res* 31 (1997): 125-131.
- Clemens, J. Q., R. T. Meenan, M. C. O'Keeffe Rosetti, T. A. Kimes and E. A. Calhoun. "Case-control study of medical comorbidities in women with interstitial cystitis." *J Urol* 179 (2008): 2222-2225.

- Clemens, J. Q., R. B. Nadler, A. J. Schaeffer, J. Belani, J. Albaugh and W. Bushman. "Biofeedback, pelvic floor re-education, and bladder training for male chronic pelvic pain syndrome." *Urology* 56 (2000): 951-955.
- Comiter, C. V.. "Sacral neuromodulation for the symptomatic treatment of refractory interstitial cystitis: a prospective study." *J Urol* 169 (2003): 1369-1373.
- Cortes, E., A. Sahai, M. Pontari and C. Kelleher. "The psychology of LUTS: ICI-RS 2011." *Neurourol Urodyn* 31 (2012): 340-343.
- Cox, M., J. J. Klutke and C. G. Klutke. "Assessment of patient outcomes following submucosal injection of triamcinolone for treatment of Hunner's ulcer subtype interstitial cystitis." *Can J Urol* 16 (2009): 4536-4540.
- Dasgupta, J. and D. G. Tincello. "Interstitial cystitis/bladder pain syndrome: an update." *Maturitas* 64 (2009): 212-217.
- Dasgupta, P., C. J. Fowler and R. L. Stephen. "Electromotive drug administration of lidocaine to anesthetize the bladder before intravesical capsaicin." *J Urol* 159 (1998): 1857-1861.
- Davis, E. L., S. R. El Khoudary, E. O. Talbott, J. Davis and L. J. Regan. "Safety and efficacy of the use of intravesical and oral pentosan polysulfate sodium for interstitial cystitis: a randomized double-blind clinical trial." *J Urol* 179 (2008): 177-185.
- Dell, J. R., M. L. Mokrzycki and C. J. Jayne. "Differentiating interstitial cystitis from similar conditions commonly seen in gynecologic practice." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 144 (2009): 105-109.
- Dhote, V., P. Bhatnagar, P. K. Mishra, S. C. Mahajan and D. K. Mishra. "Iontophoresis: a potential emergence of a transdermal drug delivery system." *Sci Pharm* 80 (2012): 1-28.
- Di Stasi, S. M., E. Liberati, L. Dutto and C. Verri. "Intravesical electromotive drug administration of mitomycin-C for non-muscle invasive bladder cancer." *Arch Ital Urol Androl* 80 (2008): 157-161.

- Di Stasi, S. M. and C. Riedl. "Updates in intravesical electromotive drug administration of mitomycin-C for non-muscle invasive bladder cancer." *World J Urol* 27 (2009): 325-330.
- Di Stasi, S. M., M. Valenti, C. Verri, E. Liberati, A. Giurioli, G. Leprini, F. Masedu, A. R. Ricci, F. Micali and G. Vespasiani. "Electromotive instillation of mitomycin immediately before transurethral resection for patients with primary urothelial non-muscle invasive bladder cancer: a randomised controlled trial." *Lancet Oncol* 12 (2011): 871-879.
- Dimitrakov, J., K. Kroenke, W. D. Steers, C. Berde, D. Zurakowski, M. R. Freeman and J. L. Jackson. "Pharmacologic management of painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a systematic review." *Arch Intern Med* 167 (2007): 1922-1929.
- Enerback, L., M. Fall and F. Aldenborg. "Histamine and mucosal mast cells in interstitial cystitis." *Agents Actions* 27 (1989): 113-116.
- Erickson, D. R. and M. F. Davies. "Interstitial cystitis." *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 9 (1998): 174-183.
- Erickson, D. R., A. R. Kunselman, C. M. Bentley, K. M. Peters, E. S. Rovner, L. M. Demers, M. A. Wheeler and S. K. Keay. "Changes in urine markers and symptoms after bladder distention for interstitial cystitis." *J Urol* 177 (2007): 556-560.
- Erickson, D. R., K. C. Morgan, S. Ordille, S. K. Keay and S. X. Xie. "Nonbladder related symptoms in patients with interstitial cystitis." *J Urol* 166 (2001): 557-561.
- Erickson, D. R., J. E. Tomaszewski, A. R. Kunselman, C. M. Bentley, K. M. Peters, E. S. Rovner, L. M. Demers, M. A. Wheeler and S. K. Keay. "Do the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases cystoscopic criteria associate with other clinical and objective features of interstitial cystitis?" *J Urol* 173 (2005): 93-97.

- Fall, M., A. P. Baranowski, S. Elneil, D. Engeler, J. Hughes, E. J. Messelink, F. Oberpenning, C. W. A. C. de and U. European Association of. "EAU guidelines on chronic pelvic pain." *Eur Urol* 57 (2010): 35-48.
- Fall, M., A. P. Baranowski, C. J. Fowler, V. Lepinard, J. G. Malone-Lee, E. J. Messelink, F. Oberpenning, J. L. Osborne, S. Schumacher and European Association of Urology. "EAU guidelines on chronic pelvic pain." *Eur Urol* 46 (2004): 681-689.
- Fall, M. and S. Lindstrom. "Transcutaneous electrical nerve stimulation in classic and nonulcer interstitial cystitis." *Urol Clin North Am* 21 (1994): 131-139.
- Fariello, J. Y. and K. Whitmore. "Sacral neuromodulation stimulation for IC/PBS, chronic pelvic pain, and sexual dysfunction." *Int Urogynecol J* 21 (2010): 1553-1558.
- Fitzgerald, M. P., R. U. Anderson, J. Potts, C. K. Payne, K. M. Peters, J. Q. Clemens, R. Kotarinos, L. Fraser, A. Cosby, C. Fortman, C. Neville, S. Badillo, L. Odabachian, A. Sanfield, B. O'Dougherty, R. Halle-Podell, L. Cen, S. Chuai, J. R. Landis, K. Mickelberg, T. Barrell, J. W. Kusek, L. M. Nyberg and N. Urological Pelvic Pain Collaborative Research. "Randomized multicenter feasibility trial of myofascial physical therapy for the treatment of urological chronic pelvic pain syndromes." *J Urol* 189 (2013): 75-85.
- Fontanella, U. A., C. A. Rossi and R. L. Stephen. "Bladder and urethral anaesthesia with electromotive drug administration (EMDA): a technique for invasive endoscopic procedures." *Br J Urol* 79 (1997): 414-420.
- Forrest, J. B., C. K. Payne and D. R. Erickson. "Cyclosporine A for refractory interstitial cystitis/bladder pain syndrome: experience of 3 tertiary centers." *J Urol* 188 (2012): 1186-1191.
- Friedlander, J. I., B. Shorter and R. M. Moldwin. "Diet and its role in interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS) and comorbid conditions." *BJU Int* 109 (2012): 1584-1591.

- Fritjofsson, A., M. Fall, R. Juhlin, B. E. Persson and M. Ruutu. "Treatment of ulcer and nonulcer interstitial cystitis with sodium pentosanpolysulfate: a multicenter trial." *J Urol* 138 (1987): 508-512.
- Fukui, Y., M. Kato, Y. Inoue, A. Matsubara and K. Itoh. "A metabonomic approach identifies human urinary phenylacetylglutamine as a novel marker of interstitial cystitis." *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 877 (2009): 3806-3812.
- Furuya, R., N. Masumori, S. Furuya, T. Oda, S. Takahashi and M. Takeuchi. "Glomerulation observed during transurethral resection of the prostate for patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia is a common finding but no predictor of clinical outcome." *Urology* 70 (2007): 922-926.
- Giannantoni, A., V. Bini, R. Dmochowski, P. Hanno, J. C. Nickel, S. Proietti and J. J. Wyndaele. "Contemporary management of the painful bladder: a systematic review." *Eur Urol* 61 (2012): 29-53.
- Giannantoni, A., R. Cagini, M. Del Zingaro, S. Proietti, R. Quartesan, M. Porena and M. Piselli. "Botulinum A toxin intravesical injections for painful bladder syndrome: impact upon pain, psychological functioning and Quality of Life." *Curr Drug Deliv* 7 (2010): 442-446.
- Gillenwater, J. Y. and A. J. Wein. "Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, August 28-29, 1987." *J Urol* 140 (1988): 203-206.
- Gonzalez, R. R., T. Fong, N. Belmar, M. Saban, D. Felsen and A. Te. "Modulating bladder neuro-inflammation: RDP58, a novel anti-inflammatory peptide, decreases inflammation and nerve growth factor production in experimental cystitis." *J Urol* 173 (2005): 630-634.
- Gottsche, H. P., J. L. Miller, C. C. Yang and R. E. Berger. "A pilot study of botulinum toxin for interstitial cystitis/painful bladder syndrome." *Neurourol Urodyn* 30 (2011): 93-96.

- Gurpinar, T., H. Y. Wong and D. P. Griffith. "Electromotive administration of intravesical lidocaine in patients with interstitial cystitis." *J Endourol* 10 (1996): 443-447.
- Hanno, P. and R. Dmochowski. "Status of international consensus on interstitial cystitis/bladder pain syndrome/painful bladder syndrome: 2008 snapshot." *Neurourol Urodyn* 28 (2009): 274-286.
- Hanno, P. M., D. A. Burks, J. Q. Clemens, R. R. Dmochowski, D. Erickson, M. P. Fitzgerald, J. B. Forrest, B. Gordon, M. Gray, R. D. Mayer, D. Newman, L. Nyberg, Jr., C. K. Payne, U. Wesselmann, M. M. Faraday, E. Interstitial Cystitis Guidelines Panel of the American Urological Association and I. Research. "AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome." *J Urol* 185 (2011): 2162-2170.
- Henry, R. A., L. Patterson, C. Nickel and A. Morales. "Alkalinized intravesical lidocaine to treat interstitial cystitis: absorption kinetics in normal and interstitial cystitis bladders." *Urology* 57 (2001): 119.
- Hohlbrugger, G.. "Urinary potassium and the overactive bladder." *BJU Int* 83 (1999): 22-28.
- Hohlbrugger, G. and C. Riedl. "Non-bacterial cystitis." *Curr Opin Urol* 10 (2000): 371-380.
- Hornberger, J., K. Grimes, M. Naumann, D. A. Glaser, N. J. Lowe, H. Naver, S. Ahn, L. P. Stolman, D. Multi-Specialty Working Group on the Recognition and H. Treatment of Primary Focal. "Recognition, diagnosis, and treatment of primary focal hyperhidrosis." *J Am Acad Dermatol* 51 (2004): 274-286.
- Hurst, R. E., R. M. Moldwin and S. G. Mulholland. "Bladder defense molecules, urothelial differentiation, urinary biomarkers, and interstitial cystitis." *Urology* 69 (2007): 17-23.

- Hurst, R. E., J. B. Roy, K. W. Min, R. W. Veltri, G. Marley, K. Patton, D. L. Shackelford, P. Stein and C. L. Parsons. "A deficit of chondroitin sulfate proteoglycans on the bladder uroepithelium in interstitial cystitis." *Urology* 48 (1996): 817-821.
- Jewett, M. A., L. Valiquette, H. A. Sampson, J. Katz, Y. Fradet and D. A. Redelmeier. "Electromotive drug administration of lidocaine as an alternative anesthesia for transurethral surgery." *J Urol* 161 (1999): 482-485.
- Jocham, D., G. Froehlich, F. Sandig and A. Ziegler. "The care situation of patients with interstitial cystitis in Germany : Results of a survey of 270 patients." *Urologe A* 52 (2013): 691-702.
- Johansson, S. L. and M. Fall. "Clinical features and spectrum of light microscopic changes in interstitial cystitis." *J Urol* 143 (1990): 1118-1124.
- Jones, C. A. and L. Nyberg (1997). "Epidemiology of interstitial cystitis." *Urology* 49 (1997): 2-9.
- Keay, S., J. E. Reeder, K. Koch, C. O. Zhang, D. Grkovic, K. Peters, Y. Zhang, J. W. Kusek, L. M. Nyberg, C. K. Payne and K. J. Probert. "Prospective evaluation of candidate urine and cell markers in patients with interstitial cystitis enrolled in a randomized clinical trial of Bacillus Calmette Guerin (BCG)." *World J Urol* 25 (2007): 499-504.
- Keay, S., C. O. Zhang, T. Chai, J. Warren, K. Koch, D. Grkovic, H. Colville and R. Alexander. "Antiproliferative factor, heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor, and epidermal growth factor in men with interstitial cystitis versus chronic pelvic pain syndrome." *Urology* 63 (2004): 22-26.
- Keefe, F. J., M. E. Rumble, C. D. Scipio, L. A. Giordano and L. M. Perri. "Psychological aspects of persistent pain: current state of the science." *J Pain* 5 (2004): 195-211.

- Keller, J. J., Y. K. Chen and H. C. Lin. "Comorbidities of bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a population-based study." *BJU Int* 110 (2012): 903-909.
- Kliesch, S.. "Epidemiology of interstitial cystitis." *Urologe A* 39 (2000): 527-529.
- Koziol, J. A.. "Epidemiology of interstitial cystitis." *Urol Clin North Am* 21 (1994): 7-20.
- Koziol, J. A., H. P. Adams and A. Frutos. "Discrimination between the ulcerous and the nonulcerous forms of interstitial cystitis by noninvasive findings." *J Urol* 155 (1996): 87-90.
- Leppilahti, M., J. Sairanen, T. L. Tammela, S. Aaltomaa, K. Lehtoranta, A. Auvinen and G. Finnish Interstitial Cystitis-Pelvic Pain Syndrome Study. "Prevalence of clinically confirmed interstitial cystitis in women: a population based study in Finland." *J Urol* 174 (2005): 581-583.
- Link, C. L., S. J. Pulliam, P. M. Hanno, S. A. Hall, P. W. Eggers, J. W. Kusek and J. B. McKinlay. "Prevalence and psychosocial correlates of symptoms suggestive of painful bladder syndrome: results from the Boston area community health survey." *J Urol* 180 (2008): 599-606.
- Linn, J. F., M. Hohenfellner, S. Roth, S. E. Dahms, R. Stein, L. Hertle, J. W. Thuroff and R. Hohenfellner. "Treatment of interstitial cystitis: comparison of subtrigonal and supratrigonal cystectomy combined with orthotopic bladder substitution." *J Urol* 159 (1998): 774-778.
- Loch, A. and U. Stein. "Interstitial cystitis. Current aspects of diagnosis and therapy." *Urologe A* 43 (2004): 1135-1146.
- Lutgendorf, S. K., J. M. Latini, N. Rothrock, M. B. Zimmerman and K. J. Kreder, Jr.. "Autonomic response to stress in interstitial cystitis." *J Urol* 172 (2004): 227-231.

- Mayer, R., K. J. Propert, K. M. Peters, C. K. Payne, Y. Zhang, D. Burks, D. J. Culkin, A. Diokno, P. Hanno, J. R. Landis, R. Madigan, E. M. Messing, J. C. Nickel, G. R. Sant, J. Warren, A. J. Wein, J. W. Kusek, L. M. Nyberg, H. E. Foster and G. Interstitial Cystitis Clinical Trials. "A randomized controlled trial of intravesical bacillus calmette-guerin for treatment refractory interstitial cystitis." *J Urol* 173 (2005): 1186-1191.
- Messing, E. M. and T. A. Stamey. "Interstitial cystitis: early diagnosis, pathology, and treatment." *Urology* 12 (1978): 381-392.
- Moldwin, R. M., R. J. Evans, E. J. Stanford and M. T. Rosenberg. "Rational approaches to the treatment of patients with interstitial cystitis." *Urology* 69 (2007): 73-81.
- Moreno-Lorenzo, C., A. M. Castro-Sanchez, R. Guisado-Barrilao, J. Linares-Solano, R. Ruiz-Villaverde and C. Villaverde-Gutierrez. "Dermatologic iontophoresis in palmar hyperhidrosis: immunohistochemical study." *Eur J Dermatol* 20 (2010): 235-236.
- Moutzouris, D. A. and M. E. Falagas. "Interstitial cystitis: an unsolved enigma." *Clin J Am Soc Nephrol* 4 (2009): 1844-1857.
- Neuhaus, J. and T. Schwalenberg. "Intravesical treatments of bladder pain syndrome/interstitial cystitis." *Nat Rev Urol* 9 (2012): 707-720.
- Neuhaus, J., T. Schwalenberg, L. C. Horn, H. Alexander and J. U. Stolzenburg. "New aspects in the differential diagnosis and therapy of bladder pain syndrome/interstitial cystitis." *Adv Urol* (2011): 639479.
- Nickel, J. C., P. Jain, N. Shore, J. Anderson, D. Giesing, H. Lee, G. Kim, K. Daniel, S. White, C. Larrivee-Elkins, J. Lekstrom-Himes and M. Cima. "Continuous intravesical lidocaine treatment for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: safety and efficacy of a new drug delivery device." *Sci Transl Med* 4 (2012): 143ra100.

- Nickel, J. C., R. Moldwin, S. Lee, E. L. Davis, R. A. Henry and M. G. Wyllie. "Intravesical alkalinized lidocaine (PSD597) offers sustained relief from symptoms of interstitial cystitis and painful bladder syndrome." *BJU Int* 103 (2009): 910-918.
- Nickel, J. C., D. A. Tripp, M. Pontari, R. Moldwin, R. Mayer, L. K. Carr, R. Doggweiler, C. C. Yang, N. Mishra and J. Nordling. "Interstitial cystitis/painful bladder syndrome and associated medical conditions with an emphasis on irritable bowel syndrome, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome." *J Urol* 184 (2010): 1358-1363.
- Nordling, J., F. H. Anjum, J. J. Bade, K. Bouchelouche, P. Bouchelouche, M. Cervigni, S. Elneil, M. Fall, T. Hald, T. Hanus, H. Hedlund, G. Hohlbrugger, T. Horn, S. Larsen, M. Leppilahti, S. Mortensen, M. Nagendra, P. D. Oliveira, J. Osborne, C. Riedl, J. Sairanen, M. Tinzi and J. J. Wyndaele. "Primary evaluation of patients suspected of having interstitial cystitis (IC)." *Eur Urol* 45 (2004): 662-669.
- O'Leary, M. P., G. R. Sant, F. J. Fowler, Jr., K. E. Whitmore and J. Spolarich-Kroll. "The interstitial cystitis symptom index and problem index." *Urology* 49 (1997): 58-63.
- Ottum, D. P. and J. M. Teichman. "What is the value of cystoscopy with hydrodistension for interstitial cystitis?" *Urology* 66 (2005): 494-499.
- Oyama, I. A., A. Rejba, J. C. Lukban, E. Fletcher, S. Kellogg-Spadt, A. S. Holzberg and K. E. Whitmore. "Modified Thiele massage as therapeutic intervention for female patients with interstitial cystitis and high-tone pelvic floor dysfunction." *Urology* 64 (2004): 862-865.
- Pang, X., M. M. Cotreau-Bibbo, G. R. Sant and T. C. Theoharides. "Bladder mast cell expression of high affinity oestrogen receptors in patients with interstitial cystitis." *Br J Urol* 75 (1995): 154-161.
- Papandreou, C., P. Skapinakis, D. Giannakis, N. Sofikitis and V. Mavreas. "Antidepressant drugs for chronic urological pelvic pain: an evidence-based review." *Adv Urol* (2009): 797031.

- Parsons, C. L.. "Potassium sensitivity test." *Tech Urol* 2 (1996): 171-173.
- Parsons, C. L.. "Successful downregulation of bladder sensory nerves with combination of heparin and alkalized lidocaine in patients with interstitial cystitis." *Urology* 65 (2005): 45-48.
- Parsons, C. L., S. L. Bautista, P. C. Stein and P. Zupkas. "Cyto-injury factors in urine: a possible mechanism for the development of interstitial cystitis." *J Urol* 164 (2000): 1381-1384.
- Parsons, C. L., M. Greenberger, L. Gabal, M. Bidair and G. Barme. "The role of urinary potassium in the pathogenesis and diagnosis of interstitial cystitis." *J Urol* 159 (1998): 1862-1867.
- Parsons, C. L., P. Zupkas and J. K. Parsons. "Intravesical potassium sensitivity in patients with interstitial cystitis and urethral syndrome." *Urology* 57 (2001): 428-432.
- Parsons, J. K. and C. L. Parsons. "The historical origins of interstitial cystitis." *J Urol* 171 (2004): 20-22.
- Peeker, R., F. Aldenborg, K. Haglid, S. L. Johansson, L. Rosengren and M. Fall. "Decreased levels of S-100 protein in non-ulcer interstitial cystitis." *Scand J Urol Nephrol* 32 (1998): 395-398.
- Peeker, R., L. Enerback, M. Fall and F. Aldenborg. "Recruitment, distribution and phenotypes of mast cells in interstitial cystitis." *J Urol* 163 (2000): 1009-1015.
- Peeker, R. and M. Fall. "Toward a precise definition of interstitial cystitis: further evidence of differences in classic and nonulcer disease." *J Urol* 167 (2002): 2470-2472.
- Peeker, R., M. A. Haghsheno, S. Holmang and M. Fall. "Intravesical bacillus Calmette-Guerin and dimethyl sulfoxide for treatment of classic and nonulcer interstitial cystitis: a prospective, randomized double-blind study." *J Urol* 164 (2000): 1912-1916.
- Perez-Marrero, R., L. E. Emerson and J. T. Feltis. "A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis." *J Urol* 140 (1988): 36-39.

- Persu, C., V. Cauni, S. Gutue, I. Blaj, V. Jinga and P. Geavlete. "From interstitial cystitis to chronic pelvic pain." *J Med Life* 3 (2010): 167-174.
- Peters, K. M.. "Interstitial cystitis-is it time to look beyond the bladder?" *J Urol* 187 (2012): 381-382.
- Peters, K. M., K. M. Feber and R. C. Bennett. "A prospective, single-blind, randomized crossover trial of sacral vs pudendal nerve stimulation for interstitial cystitis." *BJU Int* 100 (2007): 835-839.
- Peters, K. M. and D. Konstandt. "Sacral neuromodulation decreases narcotic requirements in refractory interstitial cystitis." *BJU Int* 93 (2004): 777-779.
- Pinto, R., T. Lopes, B. Frias, A. Silva, J. A. Silva, C. M. Silva, C. Cruz, F. Cruz and P. Dinis. "Trigonal injection of botulinum toxin A in patients with refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis." *Eur Urol* 58 (2010): 360-365.
- Pinto, R., T. Lopes, J. Silva, C. Silva, P. Dinis and F. Cruz. "Persistent therapeutic effect of repeated injections of onabotulinum toxin a in refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis." *J Urol* 189 (2013): 548-553.
- Pontari, M. A., P. M. Hanno and M. R. Ruggieri. "Comparison of bladder blood flow in patients with and without interstitial cystitis." *J Urol* 162 (1999): 330-334.
- Porru, D., F. Leva, A. Parmigiani, D. Barletta, D. Choussos, B. Gardella, M. D. Dacco, R. E. Nappi, M. Allegri, C. Tinelli, C. M. Bianchi, A. Spinillo and B. Rovereto. "Impact of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate on bladder pain syndrome/interstitial cystitis." *Int Urogynecol J* 23 (2012): 1193-1199.

- Propert, K. J., R. Mayer, J. C. Nickel, C. K. Payne, K. M. Peters, V. Teal, D. Burks, J. W. Kusek, L. M. Nyberg, H. E. Foster and G. Interstitial Cystitis Clinical Trials. "Followup of patients with interstitial cystitis responsive to treatment with intravesical bacillus Calmette-Guerin or placebo." *J Urol* 179 (2008): 552-555.
- Quillin, R. B. and D. R. Erickson. "Management of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a urology perspective." *Urol Clin North Am* 39 (2012): 389-396.
- Ramsay, A. K., D. R. Small and I. G. Conn. "Intravesical botulinum toxin type A in chronic interstitial cystitis: results of a pilot study." *Surgeon* 5 (2007): 331-333.
- Riedl, C. R., M. Knoll, E. Plas and H. Pfluger. "Electromotive drug administration and hydrodistention for the treatment of interstitial cystitis." *J Endourol* 12 (1998): 269-272.
- Riedl, C. R., M. Knoll, E. Plas, R. L. Stephen and H. Pfluger. "Intravesical electromotive drug administration for the treatment of non-infectious chronic cystitis." *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 8 (1997): 134-137.
- Roberts, R. O., E. J. Bergstralh, S. E. Bass, D. J. Lightner, M. M. Lieber and S. J. Jacobsen. "Incidence of physician-diagnosed interstitial cystitis in Olmsted County: a community-based study." *BJU Int* 91 (2003): 181-185.
- Rofeim, O., D. Hom, R. M. Freid and R. M. Moldwin. "Use of the neodymium: YAG laser for interstitial cystitis: a prospective study." *J Urol* 166 (2001): 134-136.
- Rosamilia, A., P. L. Dwyer and J. Gibson. "Electromotive drug administration of lidocaine and dexamethasone followed by cystodistension in women with interstitial cystitis." *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 8 (1997): 142-145.

- Rose, A. E., K. J. Azevedo and C. K. Payne. "Office bladder distention with electromotive drug administration (EMDA) is equivalent to distention under general anesthesia (GA)." *BMC Urol* 5 (2005): 14.
- Rose, A. E., C. K. Payne and K. Azevedo. "Pilot study of the feasibility of in-office bladder distention using electromotive drug administration (EMDA)." *Neurourol Urodyn* 24 (2005): 254-260.
- Rossberger, J., M. Fall, O. Jonsson and R. Peeker. "Long-term results of reconstructive surgery in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis: subtyping is imperative." *Urology* 70 (2007): 638-642.
- Rossberger, J., M. Fall and R. Peeker. "Critical appraisal of dimethyl sulfoxide treatment for interstitial cystitis: discomfort, side-effects and treatment outcome." *Scand J Urol Nephrol* 39 (2005): 73-77.
- Rothrock, N. E., S. K. Lutgendorf, K. J. Kreder, T. L. Ratliff and B. Zimmerman. "Daily stress and symptom exacerbation in interstitial cystitis patients." *Urology* 57 (2001): 122.
- Sairanen, J., T. Forsell and M. Ruutu. "Long-term outcome of patients with interstitial cystitis treated with low dose cyclosporine A." *J Urol* 171 (2004): 2138-2141.
- Sairanen, J., T. L. Tammela, M. Leppilahti, M. Multanen, I. Paananen, K. Lehtoranta and M. Ruutu. "Cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study." *J Urol* 174 (2005): 2235-2238.
- Sant, G. R. and T. C. Theoharides. "The role of the mast cell in interstitial cystitis." *Urol Clin North Am* 21 (1994): 41-53.
- Schuster, G. A.. "Interstitial cystitis in children: not a rare entity." *Urology* 57 (2001): 107.

- Shao, Y., Z. J. Shen, W. B. Rui and W. L. Zhou. "Intravesical instillation of hyaluronic acid prolonged the effect of bladder hydrodistention in patients with severe interstitial cystitis." *Urology* 75 (2010): 547-550.
- Shie, J. H., H. T. Liu, Y. S. Wang and H. C. Kuo. "Immunohisto-chemical evidence suggests repeated intravesical application of botulinum toxin A injections may improve treatment efficacy of interstitial cystitis/bladder pain syndrome." *BJU Int.* 111 (2013): 638-646.
- Suskind, A. M., S. H. Berry, M. J. Suttorp, M. N. Elliott, R. D. Hays, B. A. Ewing and J. Q. Clemens. "Health-related quality of life in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome and frequently associated comorbidities." *Qual Life Res.* (2012).
- Teichman, J. M., I. M. Thompson and N. S. Taichman. "Joseph Parrish, tic douloureux of the bladder and interstitial cystitis." *J Urol* 164 (2000): 1473-1475.
- Theoharides, T. C.. "The mast cell: a neuroimmunoendocrine master player." *Int J Tissue React* 18 (1996): 1-21.
- Theoharides, T. C.. "Panic disorder, interstitial cystitis, and mast cells." *J Clin Psychopharmacol* 24 (2004): 361-364.
- Theoharides, T. C., D. Kempuraj and G. R. Sant. "Mast cell involvement in interstitial cystitis: a review of human and experimental evidence." *Urology* 57 (2001): 47-55.
- Tunitsky, E., M. D. Barber, P. C. Jeppson, B. Nutter, J. E. Jelovsek and B. Ridgeway. "Bladder pain syndrome/interstitial cystitis in twin sisters." *J Urol* 187 (2012): 148-152.
- Turner, K. J. and L. H. Stewart. "How do you stretch a bladder? A survey of UK practice, a literature review, and a recommendation of a standard approach." *Neurourol Urodyn* 24 (2005): 74-76.

- van de Merwe, J. P., J. Nordling, P. Bouchelouche, K. Bouchelouche, M. Cervigni, L. K. Daha, S. Elneil, M. Fall, G. Hohlbrugger, P. Irwin, S. Mortensen, A. van Ophoven, J. L. Osborne, R. Peeker, B. Richter, C. Riedl, J. Sairanen, M. Tinzi and J. J. Wyndaele. "Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal." *Eur Urol* 53 (2008): 60-67.
- van Ophoven, A. and L. Hertle. "Long-term results of amitriptyline treatment for interstitial cystitis." *J Urol* 174 (2005): 1837-1840.
- van Ophoven, A. and F. Oberpenning. "Interstitial cystitis. An important differential diagnosis." *Urologe A* 45 (2006): 451-452, 454-456.
- van Ophoven, A., F. Oberpenning and L. Hertle. "Long-term results of trigone-preserving orthotopic substitution enterocystoplasty for interstitial cystitis." *J Urol* 167 (2002): 603-607.
- Warren, J. W., J. Brown, J. K. Tracy, P. Langenberg, U. Wesselmann and P. Greenberg. "Evidence-based criteria for pain of interstitial cystitis/painful bladder syndrome in women." *Urology* 71 (2008): 444-448.
- Warren, J. W., D. J. Clauw and P. Langenberg (2013). "Prognostic factors for recent-onset interstitial cystitis/painful bladder syndrome." *BJU Int* 111 (2013): 92-97.
- Waxman, J. A., P. J. Sulak and T. J. Kuehl. "Cystoscopic findings consistent with interstitial cystitis in normal women undergoing tubal ligation." *J Urol* 160 (1998): 1663-1667.
- Yoost, J. L., S. P. Hertweck and M. Loveless. "Diagnosis and treatment of interstitial cystitis in adolescents." *J Pediatr Adolesc Gynecol* 25 (2012): 162-171.

Anhang

I.1 O'Leary-Sant Index für IC

O-Leary-Sant-Problem- und Symptomindex (Urology 49, Sup. 5a, pp. 58-63, 5/1997)

Interstitielle Zystitis Symptom-Index

Während des letzten Monats:

1. Wie oft hatten Sie mit geringer Vorwarnung oder ohne Vorwarnung das starke Gefühl, Wasserlassen zu müssen?
 0. ___ gar nicht
 1. ___ weniger als bei einem von fünf Malen
 2. ___ weniger als bei der Hälfte
 3. ___ bei der Hälfte
 4. ___ mehr als bei der Hälfte
 5. ___ beinahe immer
2. Wie oft mußten Sie nochmals innerhalb von 2 Stunden nach der letzten Miktions-Wasserlassen?
 0. ___ gar nicht
 1. ___ weniger als bei einem von fünf Malen
 2. ___ weniger als bei der Hälfte
 3. ___ bei der Hälfte
 4. ___ mehr als bei der Hälfte
 5. ___ beinahe immer
3. Wie oft mußten Sie durchschnittlich nachts zum Wasserlassen aufstehen?
 0. ___ gar nicht
 1. ___ einmal
 2. ___ zweimal
 3. ___ dreimal
 4. ___ viermal
 5. ___ fünfmal oder öfters
4. Hatten Sie Schmerzen oder Brennen in der Blase?
 0. ___ gar nicht
 2. ___ einige Male
 3. ___ manchmal
 4. ___ oft
 5. ___ meistens

Bitte zählen Sie die Punkte der Antworten zusammen. Gesamtsumme: _____

Interstitielle Zystitis Problem-Index

Was von dem Aufgezählten stellte für Sie während des letzten Monats ein Problem dar?

1. Häufiges Wasserlassen untertags?
 0. ___ kein Problem
 1. ___ sehr kleines Problem
 2. ___ kleines Problem
 3. ___ mittleres Problem
 4. ___ großes Problem
2. Nächtliches Aufstehen zum Wasserlassen?
 0. ___ kein Problem
 1. ___ sehr kleines Problem
 2. ___ kleines Problem
 3. ___ mittleres Problem
 4. ___ großes Problem
3. Plötzlicher Harndrang?
 0. ___ kein Problem
 1. ___ sehr kleines Problem
 2. ___ kleines Problem
 3. ___ mittleres Problem
 4. ___ großes Problem
4. Brennen, Schmerzen, Unwohlsein oder Druck in der Blase?
 0. ___ kein Problem
 1. ___ sehr kleines Problem
 2. ___ kleines Problem
 3. ___ mittleres Problem
 4. ___ großes Problem

Bitte zählen Sie die Punkte der Antworten zusammen. Gesamtsumme: _____

I.2 Originalfragebogen

Fragebogen für Patienten mit interstitieller Zystitis nach EMDA-Therapie

Aktuelles Datum (bitte eintragen): _____ Pat.-Nr.: _____

Bitte beantworten Sie die nachfolgenden Fragen durch „Ankreuzen“ der zutreffenden Aussage oder durch freie Beschreibung.

1. Seit wann befinden Sie sich aufgrund Ihrer Beschwerden in ärztlicher Behandlung?

seit _____ / _____ (Monat / Jahr)

Seit wann bestehen bei Ihnen die Beschwerden? _____ Jahre _____ Monate

2. Welche weiteren Erkrankungen (neben der chronischen Blasenentzündung) wurden bei Ihnen festgestellt (insbesondere Allergien, Autoimmunerkrankungen, Darmerkrankungen, Migräne, Endometriose)?

3. Welche Behandlungen haben Sie vor der ersten bei uns durchgeführten EMDA-Behandlung durchführen lassen?

<input type="checkbox"/> Keine Behandlung <input type="checkbox"/> Ernährungsumstellung <input type="checkbox"/> Psychologische Betreuung <input type="checkbox"/> Physiotherapie (z.B. Beckenbodentraining) <input type="checkbox"/> Stationäre Rehabilitation <input type="checkbox"/> Muskelentspannung <input type="checkbox"/> Akupunktur <input type="checkbox"/> Elektrotherapie, TENS <input type="checkbox"/> Sakrale Neurostimulation	<input type="checkbox"/> Medikamentöse Behandlung (bitte Präparate angeben) <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <input type="checkbox"/> Blasendistension (Blasendehnung durch Flüssigkeitsfüllung) <input type="checkbox"/> Blaseninstillation (Einbringen von Medikamenten in die Blase) <input type="checkbox"/> EMDA-Therapie (Einbringen von Medikamenten in die Blase in einem elektrischen Feld)	<u>Operative Behandlungen:</u> <input type="checkbox"/> Blasenmapping / -biopsien <input type="checkbox"/> Operative Blasenvergrößerung <input type="checkbox"/> Blasenentfernung <input type="checkbox"/> Sonstige Operationen (bitte angeben): <hr/> <hr/> <hr/> <input type="checkbox"/> Sonstige Behandlungen (bitte angeben): <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>
---	--	--

5. Wie oft haben Sie schon eine EMDA-Therapie durchführen lassen?

_____ mal, davon bei uns: _____ mal.

6. Wie lange haben Sie insgesamt eine Verbesserung Ihrer Symptome durch die EMDA-Therapie bemerkt?

<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Verschlechterung	kein Ansprechen	bis zu 4 Wochen	bis zu 8 Wochen	bis zu 3 Monate	bis zu 6 Monate	mehr als 6 Monate

7. Traten im Verlauf nach der EMDA-Therapie bei Ihnen Komplikationen auf?

nein ja, und zwar: _____

8. Waren Sie insgesamt mit dem Ergebnis der EMDA-Therapie zufrieden?

 sehr unzufrieden sehr zufrieden

9. Welche Behandlungen haben Sie nach der ersten bei uns durchgeführten EMDA-Behandlung durchführen lassen?

- | | | |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Keine Behandlungen <input type="radio"/> Ernährungsumstellung <input type="radio"/> Psychologische Betreuung <input type="radio"/> Physiotherapie (z.B. Beckenbodentraining) <input type="radio"/> Stationäre Rehabilitation <input type="radio"/> Muskelentspannung <input type="radio"/> Akupunktur <input type="radio"/> Elektrotherapie, TENS <input type="radio"/> Sakrale Neurostimulation | <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Medikamentöse Behandlungen (bitte Präparate angeben) _____ _____ _____ _____ _____ <input type="radio"/> Blasendistension (Blasendehnung durch Flüssigkeitsfüllung) <input type="radio"/> Blaseninstillation (Einbringen von Medikamenten in die Blase) <input type="radio"/> EMDA-Therapie (Einbringen von Medikamenten in die Blase in einem elektrischen Feld) | <ul style="list-style-type: none"> Operative Behandlungen: <input type="radio"/> Blasenmapping / -biopsien <input type="radio"/> Operative Blasenvergrößerung <input type="radio"/> Blasenentfernung <input type="radio"/> Sonstige Operationen (bitte angeben): _____ _____ _____ <input type="radio"/> Sonstige Behandlungen (bitte angeben): _____ _____ _____ _____ |
|--|---|--|

10. Falls bei Ihnen eine / mehrere der oben genannten Behandlung(en) durchgeführt wurde(n): Wie beurteilen Sie das Ergebnis dieser Behandlung (setzen Sie bitte an entsprechender Stelle einen Strich):

Behandlung:	Ergebnis:

10.1 Wie würden Sie Ihren derzeitigen Krankheitszustand beschreiben?

○ sehr gut	○ gut	○ mäßig	○ schlecht	○ sehr schlecht	○ _____
---------------	----------	------------	---------------	--------------------	------------

An dieser Stelle ist Platz für Anmerkungen oder Fragen Ihrerseits:

Vielen Dank für Ihre Zeit, die Sie sich genommen haben, diesen Fragebogen auszufüllen!

I.3 Patientendaten

Alter	Sex	Vorerkrankungen	Zystoskopie	Histologie Blase	EMDA
38	F	Z.n. lap. Sterilisation	Petechiale Einblutungen, vulnerable Schleimhaut, hypokapazitär	Von Urothel entblößte Blasen-schleimhaut, Hyperämie, gering-gradig chron. unspezif. Zystitis	3 x
72	F	Z.n. Colonteilresektion nach Darmläsion bei Blasenlasierung, Allergien	Diffuse Schleimhautrötung, hypokapazitär (110 ml)	Fokal erosive Cystitis follicularis mit z.T. Urothel-Abschilferung und Transitionalzell dysplasie	9 x
82	F	Met. Mammakarzinom, DM Typ IIb, Z.n. Myokardinfarkt 1993, Z.n. Stenteinlage der LAD 02/1999 Z.n. Lungenembolie bds. 04/2000, Z.n. vorderer Vaginalplastik wegen Senkung 1955, Z.n. HE (Myom), Allergien	Sehr vulnerable Schleimhaut mit deutlich vermehrter Gefäßzeichnung z. T. mit Glomerulationen nach Hydrodistension	Mittelgradig chron. Zystitis	1 x
43	F	---	(nicht bekannt)	Keine Malignität	1 x
64	F	Z.n. Mammakarzinom, Z.n. HE (Myom), Allergien	Extrem vulnerable Schleimhaut mit multiplen petechialen Einblutungen, hypokapazitär (<70ml)	Ausgeprägte chron. Zystitis, keine eindeutige Mastzellvermehrung, Urothel z.T. abgehoben	5 x
59	F	Z.n. HE	Hypokapazitär (50 ml), multiple hämorrhagische Areale	Mittelgradig chron. Zystitis, z.T. Urothel abgeschilfert, Mastzellen	5 x
66	F	Z.n. PTCA bei Nierenarterienstenose bds.	(nicht bekannt)	Chron. Zystitis	3 x
66	F	Z.n. HE (Myome), Heuschnupfen, Migräne	Ulzerationen (Hunner) und Granulationen	Ausgeprägte chron., teils folliculäre Zystitis	3 x
63	F	Z.n. Total-OP mit Kolposuspension (Tuboovarialabszess), rez. Symptome aus dem rheum. Formenkreis	Vulnerable Schleimhaut, diffuse Rötung, Kapazität 250 ml	Ausgeprägte chron. Zystitis mit intestinaler Metaplasie, Mastzellen, Urotheldefekte	2 x
50	F	Z.n. Urethrotomia interna und Blasenhalssinzision	Vulnerable Schleimhaut mit diffuser Rötung und Granulationen, hypokapazitär (150 ml)	Ulzerierende interstitielle Zystitis (Hunner) meist ohne Urothel	2 x
79	F	Z.n. extrauteriner Gravidität, DM Typ I, Z.n. PNL und ESWL bei Nierenbeckenstein	(nicht bekannt)	Mittelgradige chron. Urozystitis, Mastzellen	1 x
78	F	Herzrhythmusstörungen mit impl. Schrittmacher, Z.n. HE (Myom)	Sehr vulnerable diffus gerötete Schleimhaut	Hochgradig chron., mittelgradig floride und fokal erosive Cystitis follicularis, teils Urotheldefekte, Mastzellen	4 x
43	F	Z.n. lap. Exploration bei Ovarialzysten, Z.n. Sectio, Migräne	Vulnerable Harnröhrenschleimhaut, Blase hypokapazitär (200 ml)	Teils Plattenepithelmetaplasie, keine Malignität	1 x
58	M	Z.n. Urethrotomia interna, Z.n. Blasenhalsskerbung	Diffus gerötete Schleimhaut, hypokapazitär (150 ml)	Chron. granulierende Zystitis, Hämorrhagien, Urotheldefekte	1 x
68	F	Hypokapazitäre Blase, Z.n. Gyn-Tot-OP, Z.n. TVT (Inkontinenz)	Blase trabekuliert	Chron. Zystitis, Urotheldefekte, Blasenwandfibrose	6 x
68	F	Z.n. Total-OP, Z.n. Diskusprolaps L4/5, Z.n. Burch (Inkontinenz), Neuromodulator (Urgeinkontinenz), Z.n. TVT-OP, Allergien	Deutliche Trabekulierung, Pseudodivertikel, hypokapazitär	(nicht durchgeführt)	2 x
74	F	Z.n. Blasen- und Gebärmutterhebung (Stress-/Urgeinkontinenz), Z.n. stielgedrehter Ovarialzyste, Z.n. Total-OP, Adipositas per magna, rheumatische Beschwerden, Allergien	Kleinere Ulzera, vermehrt gefäßinjizierte Blasen-schleimhaut	Chron. Zystitis mit fokaler lymphatischer Hyperplasie	2 x
42	F	Migräne, chron. Reizdarmsyndrom	(nicht bekannt)	Keine Malignität	1 x
79	F	Z.n. offener Ovariectomie, Adipositas, Z.n. Sigmakarzinom	Fokale Rötung, vermehrte Vaskularisation	Chron. Zystitis mit Granulationsgewebe, teils Plattenepithelmetaplasie	8 x
84	F	Z.n. vag. HE (Descensus), Adipositas per magna, Allergien	fokal samtartige Rötung, Epithel abschilfernd, hypokapazitär (150 ml)	Fokal erosive chron. Cystitis mit Venektasien	3 x
79	M	Z.n. Urothelkarzinom der Blase vor 20 Jahren, Z.n. inzidentellem PC vor 15 Jahren, Z.n. 2 x TURB (keine Malignität)	Multifokale Rötungen, samtartige Schleimhautveränderungen	Ausgeprägte chron. Entzündung	1 x
78	F	Z.n. Total-OP (Myom), Z.n. vaginaler Plastik (Rektozystozele)	Multifokale Rötung	Floride Zystitis mit Urotheldefekt, teils Plattenepithelmetaplasie	4 x
40	F	Z.n. Harnröhrenbougieung und Meatoplastik, Fibromyalgie, Allergien	Diffuse Rötungen mit netzförmigen Streifen und Fibrin-auflagerungen, hypokapazitär (70 ml)	Geringgradige Zystitis mit geringen Mastzellinfiltraten	3 x
66	F	Met. Mammakarzinom, Z.n. PTCA und Stenting, Allergien	Fokal gerötete Areale, hypokapazitär (90 ml)	mittelgradig fokal erosive, fibrosierende chron. Zystitis, Mastzellen	7 x
71	F	Z.n. Blasenhebungs-OP, Z.n. Ovarialzysten-OP 2003, Allergien	(verweigert)	(verweigert)	1 x
38	F	Migräne, einseitige Nierenagenese, Allergien	(nicht bekannt)	Mittelgradige chron. Zystitis, Mastzellen, Urotheldefekte, Plattenepithelmetaplasie	1 x

Danksagung

Mein tiefer Dank gilt Herrn Professor Doktor med. Jürgen E. Gschwend für die Möglichkeit, diese retrospektive Arbeit in seiner Klinik durchführen zu können und für sein mir gegenüber stets faires und kollegiales Entgegenkommen. Seine Ermutigung und Leitung hat meinen medizinischen Werdegang erfolgreich geprägt.

Besonderer Dank gilt Herrn Professor Doktor med. Uwe Treiber, ohne den die EMDA-Therapie wahrscheinlich nie den Weg in unsere Klinik gefunden hätte, sowie Herrn Privatdozent Doktor med. Niko Zantl und Herrn Doktor med. Tobias Maurer für die Vorarbeit und ihr Angebot, das Thema dieser Dissertation auszuarbeiten. Dabei wäre ich ohne die Aufmunterung, die Hilfe in Statistik sowie Formulierung und die eloquente Betreuung durch Herrn Doktor med. Tobias Maurer nicht so zügig ans Ziel gelangt. Danke dafür.

Doktor med. Konrad Stock hat mir mit seiner unkomplizierten und stets hilfsbereiten Art manche Zweifel austreiben und mich tatkräftig unterstützen können. Ich danke ihm an dieser Stelle.

Die urologische Abteilung des Klinikums rechts der Isar hat mir den nötigen zeitlichen Freiraum zugestanden, ohne den ich nicht so zügig hätte arbeiten können. Daher gilt meinen Kollegen großer Dank für ihre Kollegialität. Ganz besonders Privatdozent Doktor med. Hubert Kübler, Herrn Doktor med. Thomas Horn, Frau Doktor med. Anna Seitz, Herrn Doktor med. Mark Thalgott und seiner Frau, Doktor med. Verena Thalgott, möchte ich für ihr offenes Ohr und die strategische Hilfe danken. Daneben gibt es viele andere Mitarbeiter der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar, die mir Hilfe und Ratschläge angeboten und gegeben haben. Ich danke allen sehr für Ihre Bemühungen.

Drei Menschen in meinem Leben möchte ich mit dieser Dissertation aus tiefstem Herzen meinen Dank aussprechen, weil sie immer an mich geglaubt haben und dies auch weiterhin tun: meinen Eltern und Kristof. Ohne sie wäre ich nicht das, was ich bin.

Zuletzt gilt mein Dank den Patienten, ohne deren Zusammenarbeit diese Dissertation gar nicht existieren würde.

