

## STAMMZELLEN FÜR DIE SCHWACHE BLASE

- **Neues Konzept zur Behandlung der Belastungsinkontinenz**
- **Ursächliche Therapie mit autologen adulten Stammzellen**
- **Minimal invasives, schonendes Verfahren ohne Alloplastik**

Die Harninkontinenz zählt vor allem im Alter zu den häufigsten urologischen Erkrankungen. Sie beeinträchtigt die Lebensqualität auf physischer, psychischer und sozialer Ebene. Weltweit sind etwa 200 Millionen Menschen von unfreiwilligem Harnabgang betroffen. In Europa leidet daran jede vierte Frau und jeder zehnte Mann über 55 Jahren.

Normalerweise verhindert bei plötzlicher Erhöhung des intraabdominalen Drucks ein intakter Verschlussmechanismus der Harnröhre und des umgebenden Beckenbodens den unfreiwilligen Urinabgang. Wenn Husten, Niesen, Lachen oder körperliche Betätigungen wie Treppensteigen, Heben von Lasten und sportliche Aktivität zum Problem werden, handelt es sich in den meisten Fällen um eine sogenannte Belastungs- oder Stressinkontinenz. Leitsymptom ist ein unwillkürlicher Harnverlust bei körperlicher Belastung ohne Verspüren eines Harndrangs.

### Derzeitige Behandlungsoptionen

Konservative Therapieansätze zur Behandlung des Harnverlustes und der Beckenbodeninsuffizienz haben in den letzten Jahren stark an Bedeutung gewonnen. Physiotherapeutische Massnahmen, unterstützt durch ein Verhaltenstraining, haben zum Ziel, die Beckenbodenmuskulatur (auch vorbeugend) zu kräftigen und damit ihre Funktion zu verbessern. Bei leichteren Formen von Belastungsinkontinenz ist der Erfolg

dieses Therapieansatzes durch eine Meta-Analyse von 46 Studien aus den wichtigsten medizinischen Datenbanken belegt. Mit der Zulassung von Duloxetine, einem kombinierten Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, steht erstmals auch eine Substanz zur Verfügung, die kräftigend auf Beckenboden und Schliessmuskel wirkt.



Abb. 1  
Der Körper als Arzt: Um den Blasenverschlussapparat zu stärken, werden patienteneigene Myoblasten und Fibroblasten in den Rhabdosphinkter und unter die Harnröhrenschleimhaut eingebracht.

### Thema «Regenerative Medizin»

#### Inhalt

- 1 Stammzellen für die schwache Blase
- 4 Aufklapp-Osteotomie der Tibia: Modifizierte Operationstechnik und neue regenerative Ansätze
- 7 Stammzellen aus der Nabelschnur als Quelle der regenerativen Medizin
- 11 Neuer therapeutischer Ansatz zur Behandlung von Pigmentstörungen

#### Editorial

Aus autologen Zellen gezüchtete menschliche Harnblasen erfüllen ihre Funktion bei Patienten mit kongenitaler Blasendeformation – und zwar auch mehrere Jahre nach ihrer Implantation. Diesen Erfolg des Tissue Engineering konnte ein US-Forschungsteam im April dieses Jahres in der Zeitschrift «The Lancet» vermelden. Und was hier mit einem einfachen Hohlorgan gelang, hofft man dereinst auch mit komplexeren Organen zu erreichen. In der vorliegenden Ausgabe unserer Zeitschrift – gewidmet dem Thema «Regenerative Medizin» – finden Sie auf Seite 7 einen Beitrag, der diese Vision anhand eines Forschungsprojekts vorstellt. Für die In-vitro-Zucht von Herzklappen wird dabei eine ebenso leicht zugängliche wie bisher unterschätzte Quelle für autologe Stammzellen ausgeschöpft: Blut aus der Nabelschnur Neugeborener. Auf patienteneigene Zellen stützen sich auch zwei bereits praxisreife neue Therapieverfahren, die in diesem Heft zur Sprache kommen. Das erste – das Thema der Titelgeschichte – gilt der Belastungsinkontinenz, einem urologischen Problem, das in

unserer alternden Gesellschaft stetig an Bedeutung gewinnt. Hier werden die autologen Zellen zunächst labormässig vermehrt und dann in den geschwächten Blasenverschlussapparat injiziert. Dagegen verzichtet das zweite Verfahren (S. 11), mit dem sich Pigmentierungsstörungen der Haut behandeln lassen, auf eine In-vitro-Vermehrung der patienteneigenen Zellen. Die beiden neuen Behandlungsmodalitäten sind seit kurzem auch in der Schweiz verfügbar und werden in dieser Ausgabe der «aktuellen medizin» anhand erster Erfahrungen geschildert.

Mit einem ganz anderen Aspekt der regenerativen Medizin – der Stimulation der Geweberegeneration in vivo – befasst sich der Beitrag auf Seite 4. Mit Hilfe von Wachstumsfaktoren und bioaktiven Wirkstoffen, Materialien, die mit körpereigenen physiologischen Abläufen interagieren, versucht man heute, das Selbstheilungspotenzial des Körpers direkt vor Ort gezielt zu fördern. Exemplarisch wird diese Strategie am Beispiel eines neuartigen synthetischen Materials geschildert, das bei Knochendefekten kritischer Grösse, etwa als Folge sogenannter Aufklapp-Osteotomien der Tibia, zum Einsatz kommt.

Sibylle Wehner-v. Segesser

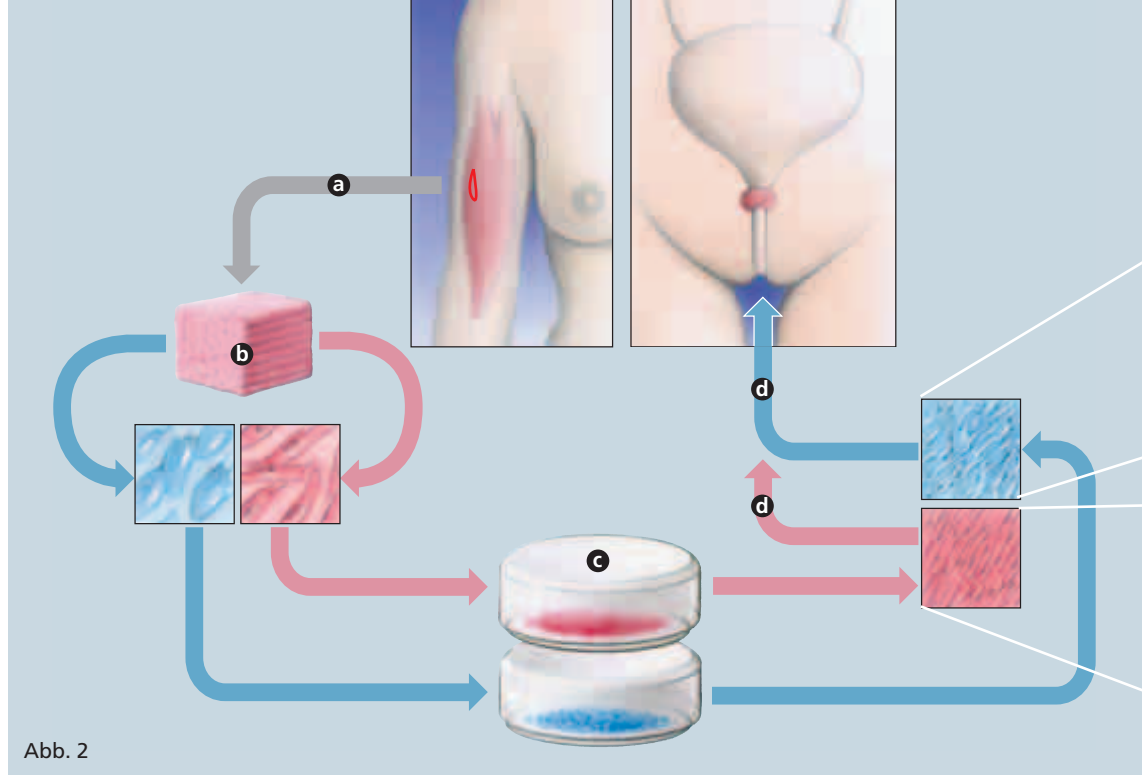


Abb. 2

Bringen die konservativen Massnahmen jedoch nicht den gewünschten Erfolg, ist ein operatives Vorgehen durch Suspensions- oder Schlingenoperation angezeigt. Die schnittchirurgische Kolposuspension (Burch) ist in den letzten Jahren zunehmend durch spannungsfrei um die Harnröhre gelegte Kunststoffbänder abgelöst worden. Periurethrale submuköse Injektionstechniken (bulking agents) können nur in ausgewählten Fällen eine Alternative bieten.

#### Altersbedingter Funktionsverlust

Beim Gesunden nimmt die Zahl funktionsfähiger quergestreifter Muskelfasern ab dem 30. Lebensjahr pro Jahr um zwei Prozent ab. Dies gilt auch für die quergestreifte Muskulatur im Rhabdosphinkter, für den im fortschreitenden Alter ein progredienter Funktionsverlust beschrieben wird. Sind bei Frauen im Alter zwischen 20 und 30 Jahren zwischen 35 000 und 40 000 Muskelfasern in der Urethra nachweisbar, liegt diese Zahl bei Frauen zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr um den Faktor sieben niedriger, also bei etwa 5 000 quergestreiften Fasern. Diese altersbedingte Abnahme der Muskelzellen ist eine der Hauptursachen für die der Belastungsinkontinenz zu Grunde liegende Dysfunktion des Harnröhrenverschlusses. Aber auch Muskelatrophien oder Narben nach Operationen im kleinen Becken oder nach Geburten können ein Funktionsdefizit im Bereich der Beckenbodenmuskulatur zur Folge haben. Beim Mann ist der Blasenverschlussapparat stabiler aus-

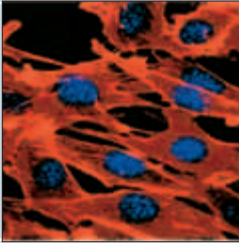
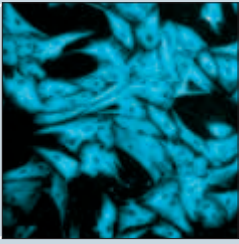
gebildet; hier führt in erster Linie eine vorangegangene Radikaloperation der Prostata zum unfreiwilligen Harnverlust.

#### Der Körper als Arzt – eigene Muskelzellen heilen

Es war naheliegend, das Funktionsdefizit bei der Belastungsinkontinenz direkt am Ort des Problems – am Harnröhrenverschluss – zu therapieren. Ein Forscherteam mit Sitz in Innsbruck (Österreich) entwickelte ein neues Konzept, bei dem unter Zuhilfenahme von adulten Stammzellen neues Muskelgewebe ausgebildet und so der Verschlussmechanismus wieder dauerhaft gestärkt wird.

Adulte Stammzellen können sich im Gegensatz zu embryonalen Stammzellen nur begrenzt vermehren. Sie werden aus körpereigenem Gewebe des Patienten gewonnen und ihre Anwendung ist ethisch unbedenklich. Zudem besteht nicht das Risiko der Abstossung. Experimentelle Studien haben gezeigt, dass Myoblasten aus Skelettmuskelbiopsien gewonnen und gezüchtet werden können. Diese Myoblasten aus der Skelettmuskulatur weisen gegenüber jenen vom Rhabdosphinkter keine Unterschiede auf.

Diese Erkenntnisse lieferten die Grundlage für die Entwicklung eines minimal invasiven und schonenden Verfahrens (Abb. 1, 2): Nach entsprechender Abklärung wird am Oberarm des Patienten (M. biceps) eine kleine Muskelbiopsie entnommen. Die Entnahme erfolgt in Lokalanästhesie über einen gut einen Zentimeter langen Hautschnitt. Nach dem Transport per Kurier werden aus



dieser Muskelbiopsie in Innsbruck, im spezialisierten Labor, autologe Myoblasten und Fibroblasten isoliert und in Zellkultur gezüchtet.

Sobald nach ca. sechs Wochen die gewünschten Zellzahlen erreicht sind, erfolgt der Rücktransfer nach Bern. Hier werden unter Sedoanalgesie (Sedierung und Lokalanästhesie) die Myoblasten – auf zahlreiche kleine Depots verteilt – in den Rhabdosphinkter eingespritzt und die Fibroblasten (mit Kollagen als Trägermaterial) unter die Harnröhrenschleimhaut eingebracht. Die Applikation erfolgt transurethral unter Kontrolle einer Miniatur-Ultraschallsonde mit Hilfe eines neu entwickelten Injektionsgerätes.

Parallel zur Injektion beginnt der Patient mit einem eigens entwickelten Trainingsprogramm; dieses beinhaltet ein drei bis vier Wochen dauerndes Sphinktertraining, unterstützt durch eine transrektale bzw. transvaginale Elektrostimulation. Dadurch soll die Integration der Zellen gefördert werden.

### Indikationen und Kontraindikationen

Die Methode ist vor allem für Patientinnen mit einer Belastungsinkontinenz geeignet, daneben aber auch für männliche Patienten, bei denen es als Folge einer Radikaloperation der Prostata zur Harninkontinenz kommt.

Nicht erfolgversprechend ist die Behandlung bei Vernarbungen oder Verengungen im Schliessmuskelbereich, bei einer neurogen gestörten Blasenentleerung, bei reiner

Dranginkontinenz und bei ausgeprägten Senkungsprozessen im Beckenbodenbereich.

### Diskussion

Die chirurgische Standardbehandlung der Belastungsinkontinenz hat die anatomische Rekonstruktion von Beckenboden und Schliessmuskel zum Ziel. Diese resultiert aber nicht automatisch in einer Wiederherstellung der Funktion. Die Heilungsraten sind begrenzt und Rezidive nicht zu verhindern. Die zur Implantation oder Injektion verwendeten alloplastischen Materialien können zu gravierenden Nebenwirkungen führen. Im Gegensatz dazu setzt dieses neue therapeutische Konzept direkt an der pathophysiologischen Ursache der Inkontinenz an. Schonend und minimal invasiv wird mit eigenen Stammzellen der Blasenverschluss gestärkt.

An der Urologischen Universitätsklinik in Innsbruck ist diese Therapie seit 2002 bei 243 Patienten (158 Frauen und 85 Männern) ohne Probleme und Komplikationen eingesetzt worden. Bei allen Behandelten resultierte eine Verbesserung der Inkontinenz. 91 Prozent der Patientinnen und 73 Prozent der Patienten konnten vollständig geheilt werden: Sie benötigen im täglichen Leben keine Einlagen mehr und berichten über einen deutlichen Anstieg ihrer Lebensqualität. Die Frage nach der Dauer des Therapieerfolgs lässt sich noch nicht abschliessend beantworten.

### Eigene Erfahrungen

Seit kurzem ist diese innovative Therapiemethode nun auch in der Schweiz zugelassen. Nach zwölf von mir selbst in Innsbruck durchgeführten Behandlungen sind zum Zeitpunkt der Drucklegung dieser Zeitschrift die ersten Behandlungen an der Klinik Beau-Site in Bern geplant. Die dazu notwendigen Stammzellen werden im europaweit führenden Hochreinlabor in Innsbruck gezüchtet und die behandelten Patientinnen und Patienten danach in enger Zusammenarbeit mit der dortigen Urologischen Universitätsklinik über längere Zeit nachkontrolliert.

PD Dr. med. Johannes Eberle  
UrologieZentrum  
Klinik Beau-Site, Bern

johannes.eberle@hirslanden.ch

Abb. 2

- a: Entnahme einer Muskelbiopsie aus dem Oberarm
- b: Isolation von Myoblasten und Fibroblasten
- c: Vermehrung in Zellkultur
- d: Ultraschallkontrollierte Injektion der Zellen: Die Myoblasten werden in den Rhabdosphinkter, die Fibroblasten unter die Harnröhrenschleimhaut eingebracht