

Aktueller Stand und Zukunftsperspektiven

# Das Blasenschmerzsyndrom / die Interstitielle Zystitis (BPS/IC)

Die Interstitielle Zystitis (BPS/IC) ist eine chronische, schmerzhafte und relativ seltene Blasenerkrankung mit unklarer Ursache, deren Symptome mit anderen Krankheitsbildern überlappen. Deshalb wird sie oft erst spät diagnostiziert und richtig therapiert. Erschwerend kommt hinzu, dass Definitionen, Nomenklatur und Terminologie bisher nicht klar geregelt sind und es noch keine allgemein akzeptierte Biomarker für diese Krankheit gibt. Dieser Beitrag stützt sich auf die Richtlinien der «European Society for the Study of Interstitial Cystitis» (ESSIC) und weitere wichtige Publikationen.

**+** Le syndrome de la vessie douloureuse / La cystite interstitielle (anglais «BPS/IC») est une maladie de la vessie chronique, relativement rare, d'origine inconnue. Les symptômes se chevauchent avec d'autres tableaux cliniques. Ainsi, le diagnostic n'est souvent posé et le traitement instauré que tardivement. De plus, la définition, la nomenclature et la terminologie n'ont pas été clairement établies à ce jour et des marqueurs biologiques généralement reconnus n'existent pas (encore). Le présent article s'appuie sur les lignes de conduite de la Société Européenne pour l'Etude de la cystite interstitielle (anglais: ESSIC) et sur quelques autres publications importantes.

Das Blasenschmerzsyndrom/die Interstitielle Zystitis (BPS/IC) ist eine chronische, schmerzhafte Blasenerkrankung mit unklarer Ursache. Da die Krankheit relativ selten ist (1) und die Symptome auch mit anderen Krankheitsbildern überlappen, wird sie oft erst in einem fortgeschrittenen Stadium spät diagnostiziert und richtig therapiert. Erschwerend zur Diagnose kommt dazu, dass sich auch offizielle Gremien über Definitionen, Nomenklatur und Terminologie seit Jahren uneinig sind (2, 3), und es bis heute keine allgemein akzeptierten Biomarker für diese Krankheit gibt (4). In diesem Beitrag stützen wir uns auf die Richtlinien der «European Society for the Study of Interstitial Cystitis» (ESSIC) (5) mit Ergänzungen aus anderen essentiellen Publikationen.

## Diagnose der BPS/IC – Unterschiede zur Reizblase

Die Leitsymptome für BPS/IC sind der **chronische Beckenschmerz** und ein Druckgefühl oder Unbehagen im Zusammenhang mit der **Blase**. Typischerweise lässt der Schmerz beim Wasserlösen nach, steigt aber mit zunehmender Blasenfüllung wieder stark an (3). Begleitet werden diese Symptome von mindestens einem weiteren Harnwegssymptom, wie **persistierendem Harndrang** oder **erhöhter Miktionsfrequenz** (Tab. 1) (5). Ausgeschlossen werden müssen Krankheiten mit ähnlichen Symptomen (Tab. 1) (2,5). Weiter kann die BPS/IC aufgrund von Zystoskopie- und Blasenbiopsie-Befunden klassifiziert werden (Tab. 2) (5). Da «nicht gemachte»



Dr. sc. nat. Marianne Gamper  
Frauenfeld



Prof. Dr. med. Volker Viereck  
Frauenfeld

(«not done») oder «nicht eindeutige» («inconclusive») Befunde für die Klassifikation unbrauchbar sind, bleiben für die Zystoskopie drei und für die Biopsie zwei Kriterien übrig (die nicht rot hinterlegten Kriterien in Tab.2). Gemäss ESSIC genügt allein eine hohe Mastzellkonzentration im Detrusor für eine positive Beurteilung der Biopsie (5). Allerdings ist die Detrusormastozytose, wie unten beschrieben, kein gutes Diagnosekriterium (6). Signifikant häufig treten begleitend zur BPS/IC auch andere, nicht blasen-assoziierte Schmerzsyndrome auf, wie zum Beispiel das Reizdarmsyndrom, die Fibromyalgie, das chronische Erschöpfungssyndrom, das Reiz-

**TAB. 1 BPS/IC-Symptome (nach ESSIC)**

chronischer Beckenschmerz über 6 Monate
Druckgefühl oder unangenehme Empfindung im Zusammenhang mit der Blase
begleitet von mindestens einem weiteren Harnwegssymptom, wie <ul style="list-style-type: none"> <li>• persistierender Harndrang</li> <li>• erhöhte Miktionsfrequenz (Pollakisurie; ≥ 8x/Tag)</li> </ul>
Ausschluss von <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blasenkarzinom</li> <li>• Infektion (Bakterien, Viren, Pilze)</li> <li>• Strahlenzystitis</li> <li>• Chemotherapie, wie Immuntherapie mit Cyclophosphamid</li> <li>• Blasen- oder Uretersteine</li> <li>• Blasenhalsostruktion</li> <li>• Divertikel in der Urethra</li> <li>• Urogenital-Prolaps</li> <li>• Endometriose</li> <li>• vaginale Candidose</li> <li>• Zervix-, Uterus oder Eierstockkrebs</li> <li>• Blasenentleerungsstörung</li> <li>• überaktive Blase (OAB), Reizblase</li> <li>• Schmerzen der Beckenbodenmuskulatur</li> </ul>

TAB. 2 Klassifizierung der BPS/IC aufgrund von Zystoskopie und Blasenbiopsie (ESSIC)				
Biopsie	Zystoskopie mit Hydrodistension			
	nicht gemacht	normal	Glomerulationen	Hunnersche Läsionen
nicht gemacht	XX	1X	2X	3X
normal	XA	1A	2A	3A
nicht eindeutig	XB	1B	2B	3B
positiv*	XC	1C	2C	3C

\*positiv = Histologie mit Entzündungsinfiltraten und/oder Detrusormastozytose und/oder Granulationsgewebe und/oder intrafaszikulärer Fibrose  
Nicht eindeutige Kriterien sind in der Tabelle rot hinterlegt.

darmsyndrom, Kopfschmerzen oder der chronische Vulvaschmerz (3,7). Oft wurde auch eine Verbindung von BPS/IC und Autoimmunerkrankungen festgestellt, wobei die stärkste Assoziation mit dem Sjögren-Syndrom gefunden wurde (8).

Patientinnen mit einer Reizblase, auch «überaktive Blase» oder «OAB» genannt, haben keine blasenbedingten Schmerzen. Da die weiteren Symptome aber gleich wie bei BPS/IC sind, kann eine

Unterscheidung klinisch oft schwierig sein. Per Definition ist die OAB charakterisiert durch einen **persistierenden Harndrang**, in der Regel begleitet von einer erhöhten Miktionsfrequenz ( $\geq 8$  Mal während der Wachphase) und Nykturie ( $\geq 1$  Mal pro Nacht), mit oder ohne Dranginkontinenz, in der Abwesenheit eines Harnwegsinfekts, und ohne eine offensichtliche andere Pathologie (9). Bei OAB und BPS/IC erfolgt der dringende Toilettengang aus verschiedenen Gründen, einerseits wegen eines plötzlichen Bedürfnisses, Wasser zu lösen, um eine Inkontinenz zu vermeiden (OAB), und andererseits wegen der Vermeidung von Schmerzen bei Blasenfüllung (BPS/IC) (10).

### Unterscheidung von BPS/IC und OAB

Eine adäquate Therapie setzt die klare Unterscheidung zwischen BPS/IC und OAB voraus. Gemäss der oben beschriebenen Diagnose nach ESSIC ist dazu die Beurteilung des Schmerzes zentral. Das Schmerzempfinden ist aber individuell verschieden und manche Patientinnen umschreiben Unbehagen und Druck viel eher mit Drang als mit Schmerz. Um Fehldiagnosen aufgrund von subjektiven Symptomen zu vermeiden, sind robustere, objektive klinische Kriterien oder molekulare Marker erwünscht.

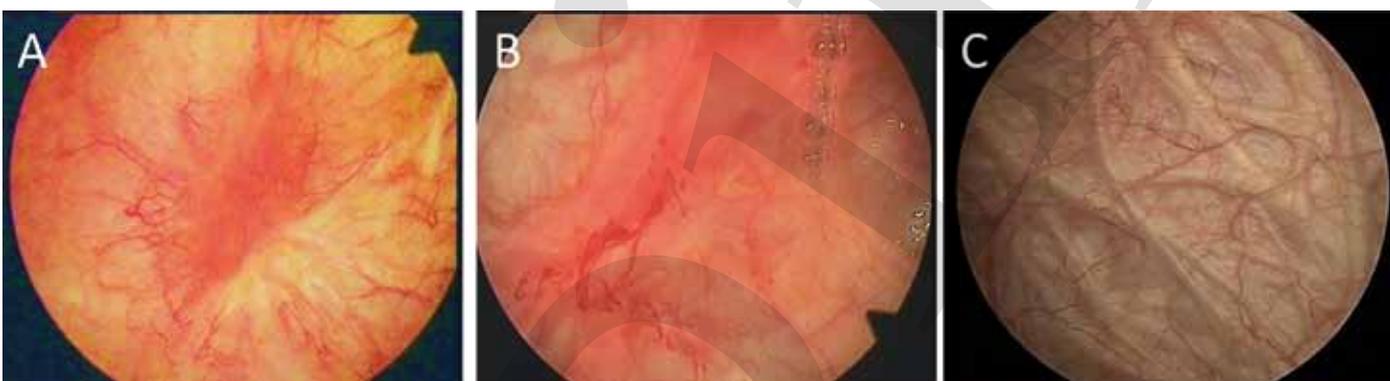


Abb. 1: Zystoskopiebilder (A) BPS/IC mit Hunnerscher Läsion, (B) BPS/IC mit Glomerulationen, (C) OAB mit Balkenblase

TAB. 3 Histologische Kriterien für BPS/IC				
	BPS/IC mit Hunnerschen Läsionen	BPS/IC ohne Hunnersche Läsionen	OAB	gesunde Kontrollen
Hämatoxylin-Eosin-Färbung				
• Entzündungsinfiltrat	+++	+++	+	-
• Lymphfollikel oder Lymphozytenaggregat	+++	++	-	-
• Ulzeration/Erosion mit Granulationsgewebe	+++	-	-	-
• fehlendes oder defektes Urothel	+++	+++	+	+
p75NTR, Immunhistochemie				
• Färbung basaler Urothelzellen im defekten Urothel oder Regeneratepithel	+++	+	-	-
PGP9.5, Immunhistochemie				
• Färbung von feinen sensorischen, subepithelialen Nervenfasern	+++	+++	+	-
Mastzelltryptase, Immunhistochemie				
• subepitheliale Lokalisation von Mastzellen	+++	+	++	-

+++ fast immer vorhanden (bei 67-100% der Biopsien); ++ häufig vorhanden (bei 34-66% der Biopsien); + manchmal vorhanden (bei 18-33% der Biopsien); - nicht bis selten vorhanden (bei 0-17% der Biopsien)  
Daten aus Gamper et al. 2015 (6) und Regauer et al. 2017 (11); in diesen beiden Publikationen wurde dasselbe Patientenkollektiv untersucht

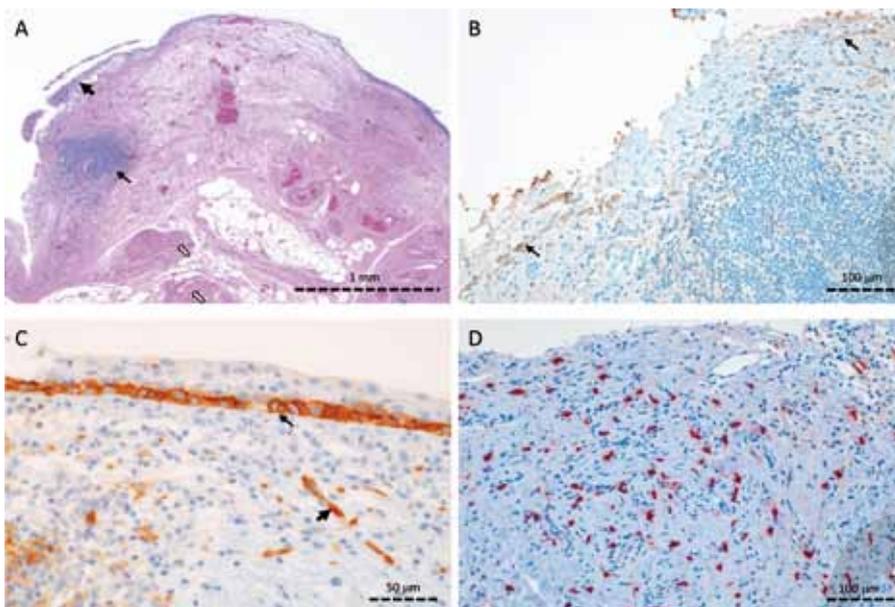


Abb. 2: Histopathologie und Immunhistochemie einer Blasenbiopsie einer BPS/IC Patientin mit Hunnerschen Läsionen bestehend aus (A) Urothel, subepitheliales Bindegewebe und Detrusormuskel (offene Pfeile). In der Hämatoxylin-Eosin-Färbung sieht man defektes und zum Teil ulzeriertes Urothel (dicker Pfeil), im subepithelialen Bindegewebe zahlreiche erweiterte, mit Erythrozyten gefüllte Blutgefäße und ein Lymphozytenaggregat (Pfeil). (B) In einer immunhistochemischen Färbung mit Antikörper gegen PGP9.5 werden sensorische Nervenfasern (braun, Pfeile) im Granulationsgewebe identifiziert. (C) Mit Antikörpern gegen p75NTR färben sich Nervenfasern (dicker Pfeil) und es zeigt sich eine membranöse p75NTR-Expression in den basalen Urothelzellen des Regeneraturthels (Pfeil). (D) Die immunhistochemische Untersuchung mit einem Antikörper gegen Mastzelltryptase zeigt viele gleichmäßig verteilte, überwiegend nicht degranulierte Mastzellen im Granulationsgewebe und in der Submukosa. In (B) und (D) ist kein Urothel vorhanden.

TAB. 4 Therapie bei BPS/IC und OAB		
nur bei BPS/IC	bei BPS/IC und OAB	nur bei OAB
Konservative Therapie		
	Blasentraining, Miktionstagebuch	
	Hormoncremen, Intimpflegeberatung	evtl. Pessar
	Ernährungsumstellung, Ernährungstagebuch	
Triggerpunktbehandlung	Physiotherapie, Akupunktur	Vibrationstherapie
	Psychotherapie, lokale Wärme, Phytotherapie, Naturheilverfahren, Komplementärmedizin	
Pharmakotherapie		
Analgetika, Antiepileptika, Antidepressiva, Antihistaminika, Pentosanpolysulfat, Chondroitinsulfat, Glucosamin		Anticholinergika, Beta3-Adrenozeptor-Agonisten
Instillationstherapie mit Pentosanpolysulfat, Chondroitinsulfat, Glucosamin, Hyaluronsäure, Lidocain, Glukokortikoiden	auch mit Elektro-Motive-Drug-Administration (E.M.D.A)	Instillationstherapie mit Oxybutynin, Heparin, Lidocain, Glukokortikoiden, Dimethylsulfoxid
Operative Therapie		
fokale intravesikale Injektion von Botulinumtoxin um die Läsionsherde und Verödung der Hunnerschen Läsionen		intravesikale Injektion von Botulinumtoxin, submukös, an 20 Stellen
	Neuromodulation	
Blasenaugmentation Zystektomie		

Gewisse Formen der BPS/IC und der OAB können anhand der Zystoskopie mit Blasenhydrodistension identifiziert werden. Hunnersche Läsionen (Abb. 1A) und Glomerulationen (Abb. 1B) sind Indizien für BPS/IC, Trabekel/Balken (= charakteristische Muskelstränge, Abb. 1C) sind ein Zeichen für OAB. Zystoskopisch nicht unterscheidbar sind jedoch BPS/IC ohne Hunnersche Läsionen und OAB ohne die charakteristischen Muskelstränge. Hier kann die histopathologische Analyse von Blasenbiopsien helfen, konkret, eine Hämatoxylin-Eosin-Färbung und die Immunhistochemie mit Antikörpern gegen PGP9.5 und p75NTR. Tabelle 3 zeigt die histopathologischen Resultate von vier Patientengruppen, bestehend aus zwölf BPS/IC-Patientinnen mit und 19 BPS/

IC-Patientinnen ohne Hunnersche Läsionen, 13 Patientinnen mit OAB und zwölf Kontrollen (6, 11). Eine erhöhte Dichte von Entzündungsinfiltraten, oft in Lymphozytenaggregaten (Abb. 2A), Urotheldefekte (Abb. 2A) und eine subepitheliale sensorische Hyperinnervierung (Abb. 2B) sind für BPS/IC mit und ohne Hunnersche Läsionen charakteristisch (Tab. 3) (11). Ebenfalls ein Indiz für BPS/IC ist die Anwesenheit von p75NTR-positiven basalen Urothelzellen (Abb. 2C) (11). Wir postulieren, dass p75NTR, der «low affinity» Rezeptor für Nervenwachstumsfaktor und andere Neurotrophine, eine Rolle bei der Regeneration des Epithels spielt und nur während der Wundheilungsphase nachweisbar ist (12).

Eine erhöhte Anzahl Mastzellen im Detrusor hat sich allerdings, entgegen den Empfehlungen der ESSIC, als kein gutes Diagnosekriterium für BPS/IC herausgestellt. Denn auch bei OAB und sogar bei gesunden Kontrollen waren die Mastzellzahlen im Detrusor hoch (6). Zudem konnten 32% der Biopsien gar nicht evaluiert werden, da dort gar keine Muskulatur vorhanden war (6). Einzig bei der Verteilung der Mastzellen innerhalb der Biopsie gab es Unterschiede (Tab. 3) (6). Während bei BPS/IC mit Hunnerschen Läsionen die Mastzellen unmittelbar subepithelial lokalisiert sind (Abb. 2D) (6), sind sie bei den anderen drei Gruppen meist tiefer in der Submucosa zu finden.

### Ist BPS/IC ohne Hunnersche Läsionen eine Frühform der BPS/IC mit Hunnerschen Läsionen und OAB eine Vorstufe beider BPS/IC-Formen?

Untersuchungen von Blasenbiopsien zeigten, dass der Grad der Lymphozyteninfiltration und der Urotheldefekte progressiv zunimmt, und zwar von gesunden Kontrollen <OAB <BPS/IC ohne Hunnersche Läsionen <BPS/IC mit Hunnerschen Läsionen (Tab. 3) (6, 11, 13). Entsprechend zeigte auch die Expression einiger Gene im Biopsiematerial, gemessen mit RT-qPCR, einen ähnlich graduellen Verlauf (13). Möglich ist deshalb, dass BPS/IC ohne Hunnersche Läsionen eine Frühform der BPS/IC mit Hunnerschen Läsionen, und die OAB eine Vorstufe beider BPS/IC-Formen ist (11). Weitere klinische Studien sind nötig, um den Zusammenhang von BPS/IC und OAB zu prüfen.

### Therapie der BPS/IC und der OAB

Essentiell für die Therapie ist die genaue Anamnese. Mögliche Begleiterkrankungen der BPS/IC und mögliche Ursachen der OAB, wie z.B. Harnwegsinfekt, Fremdkörper in der Blase oder Blasentumor, müssen erkannt und gezielt behandelt werden. Ohne offensichtliche Ursache zielen die Therapien bei OAB auf das Entspannen der Blase und bei BPS/IC auf das Lindern der Schmerzsymptome. In beiden Fällen kommen zuerst konservative Behandlungen zum Zug (Tab. 4). Bleibt der Therapieerfolg aus, werden später medikamentöse und operative Behandlungen angewendet (Tab. 4) (14–16). Die Zystektomie, als Ultima Ratio, wird beim Vollbild der BPS/IC erst nach erfolglosen konservativen und medikamentösen Thera-

pien eingesetzt, allerdings besteht eine gewisse Wahrscheinlichkeit, dass die störenden Symptome auch nachher noch bestehen.

### Fazit

Bei gewissen Formen der OAB könnte es sich um Vorstufen der BPS/IC handeln. Wünschenswert ist die Erkennung dieser Formen, um frühzeitig eine Therapie einzuleiten und um ein Fortschreiten der Krankheit zu verhindern. Die histopathologische Analyse von Blasenbiopsien bietet eine Möglichkeit dazu. Wenn also bei Patientinnen mit OAB Symptomen histopathologische Merkmale der BPS/IC gefunden werden, sollten diese wie BPS/IC behandelt werden. Noch besser für die Diagnose wären allerdings nicht invasive Urinmarker. Ein Marker, der Nervenwachstumsfaktor, der lange als möglicher Biomarker im Urin gehandelt worden war, zeigte aber nicht die gewünschten Ergebnisse (17). Andere, einfach bestimmbarer Biomarker stehen für die Routinediagnose heute leider nicht zur Verfügung (4).

### Dank

Unterstützt durch die Astellas European Foundation, Functional Urology/Uro-Gynaecology Grant 2014 und Prize Fund in Urology 2007. Die Forschungsgelder stehen für die Grundlagenforschung frei zur Verfügung. Es wurden keinerlei Vorschriften hinsichtlich Studiendesign, Datenerfassung, -analyse und -interpretation, oder dem Verfassen von Manuskripten erhoben.

**Dr. sc. nat. Marianne Gamper**

**Prof. Dr. med. Volker Viereck**

Blasen- und Beckenbodenzentrum

Frauenklinik, Kantonsspital Frauenfeld, 8501 Frauenfeld

marianne.gamper@stgag.ch

**Prof. Dr. med. Sigrid Regauer**

Institut für Pathologie

Medizinische Universität Graz, 8036 Graz, Österreich

**Interessenskonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Take-Home Message

- ◆ BPS/IC und OAB haben überlappende Symptome und sind schwierig zu differenzieren
- ◆ In der Zystoskopie sind Hunnersche Läsionen und Glomerulationen für BPS/IC typisch, die Trabekel oder Balken für die OAB
- ◆ BPS/IC und OAB ohne diese charakteristischen Merkmale können in der Zystoskopie nicht unterschieden werden
- ◆ Histopathologische Merkmale, wie Entzündungsinfiltrate, Lymphozytenaggregate, Urotheldefekte, subepitheliale sensorische Nervenfasern und p75NTR-positive Urothelzellen, unterscheiden BPS/IC von der OAB
- ◆ Für die Diagnose und Therapie sollten neben den subjektiven Symptomen auch die histopathologischen Merkmale berücksichtigt werden
- ◆ Ideal für die Diagnose wären nicht invasive Urinmarker. Heute stehen solche aber noch nicht zur Verfügung

#### Messages à retenir

- ◆ BPS/IC et vessie hyperactive (anglais : OAB) présentent des symptômes qui se chevauchent ce qui explique pourquoi leur différenciation est difficile
- ◆ A la cystoscopie, les lésions de Hunner et les glomérulations sont typiques pour BPS/IC et les trabécules pour OAB
- ◆ En cas d'absence de ces lésions caractéristiques, BPS/IC et OAB ne peuvent pas être différenciés à la cystoscopie
- ◆ Le BPS/IC se distingue de l'OAB par les marqueurs histopathologiques suivants: infiltrats inflammatoires, agrégats de lymphocytes, défauts dans l'urothélium, présence de fibres nerveuses sous-épithéliales et cellules urothéliales positives pour p75NTR
- ◆ Pour établir le diagnostic et choisir le traitement, il conviendrait de considérer non seulement la symptomatologie subjective, mais aussi des marqueurs histopathologiques
- ◆ Il serait idéal de disposer de marqueurs urinaires non-invasifs pour établir le bon diagnostic. Malheureusement, ils font encore défaut à ce jour

**Literatur:**

1. Patnaik SS, Lagana AS, Vitale SG, et al. Etiology, pathophysiology and biomarkers of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295:1341-1359.
2. Binder I, van Ophoven A. Die Komplexität chronischer Beckenschmerzen am Beispiel der Interstitiellen Zystitis. Teil 1: Theoretische Grundlagen. *Aktuelle Urol.* 2008;39:205-214.
3. McLennan MT. Interstitial cystitis: epidemiology, pathophysiology, and clinical presentation. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014;41:385-395.
4. Belknap S, Blalock E, Erickson D. The challenges of interstitial cystitis: current status and future prospects. *Drugs.* 2015;75:2057-2063.
5. van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol.* 2008;53:60-67.
6. Gamper M, Regauer S, Welter J, et al. Are mast cells still good biomarkers for bladder pain syndrome/interstitial cystitis? *J Urol.* 2015;193:1994-2000.
7. Nickel JC, Tripp DA, Pontari M, et al. Interstitial cystitis/painful bladder syndrome and associated medical conditions with an emphasis on irritable bowel syndrome, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Urol.* 2010;184:1358-1363.
8. van de Merwe JP. Interstitial cystitis and systemic autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Urol.* 2007;4:484-491.
9. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2010;29:4-20.
10. Castro-Diaz D, Cardozo L, Chapple CR, et al. Urgency and pain in patients with overactive bladder and bladder pain syndrome. What are the differences? *Int J Clin Pract.* 2014;68:356-362.
11. Regauer S, Gamper M, Fehr MK, et al. Sensory hyperinnervation distinguishes bladder pain syndrome/interstitial cystitis from overactive bladder syndrome. *J Urol.* 2017;197:159-166.
12. Di Marco E, Cutuli N, Guerra L, et al. Molecular cloning of trkE, a novel trk-related putative tyrosine kinase receptor isolated from normal human keratinocytes and widely expressed by normal human tissues. *J Biol Chem.* 1993;268:24290-24295.
13. Gamper M, Viereck V, Eberhard J, et al. Local immune response in bladder pain syndrome/interstitial cystitis ESSIC type 3C. *Int Urogynecol J.* 2013;24:2049-2057.
14. Thiagamorthy G, Cardozo L, Robinson D. Current and future pharmacotherapy for treating overactive bladder. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17:1317-1325.
15. White N, Iglesia CB. Overactive Bladder. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2016;43:59-68.
16. Homma Y, Ueda T, Tomoe H, et al. Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder updated in 2015. *Int J Urol.* 2016;23:542-549.
17. Gamper M, Moser R, Viereck V. Have we been led astray by the NGF biomarker data? *Neurourol Urodyn.* 2017;36:203-204.