

Ultrastrukturelle Veränderungen der Altersblase

Die geriatrische Inkontinenz stellt ein großes gesundheitspolitisches und sozio-ökonomisches Problem dar, von dem 15–30% der in häuslicher Umgebung lebenden älteren Menschen und mehr als 50% der Patienten im Altersheim betroffen sind [19]. Die Inkontinenz geht bei diesen Patienten selten auf eine einzelne Ursache zurück, sondern ist in der Regel multifaktoriell bedingt. Dabei sind aber Funktionsstörungen des unteren Harntrakts von wesentlicher Bedeutung. Beim geriatrischen Patienten kommen weitere die Inkontinenz begünstigende Faktoren hinzu, wie z. B. mentale Defizite, Mobilitätseinschränkungen oder andere Erkrankungen. [23]

Folgende Funktionsstörungen des unteren Harntrakts können Ursache für eine geriatrische Inkontinenz sein: Detrusorinstabilität (DO), Sphinkterschwäche, Blasenauflassobstruktion (BOO) und Detrusorhypokontraktilität bis hin zur Akontraktilität. [17, 18, 19, 20].

Die Detrusorinstabilität stellt die häufigste geriatrische Dysfunktion der Harnblase sowohl beim weiblichen als auch beim männlichen Geschlecht dar. Sie kommt bei etwa 50–67% der geriatrischen Patienten mit Inkontinenz vor, unabhängig von ihrem mentalen Status, ihrer Mobilität oder ihrer häuslichen Umgebung [20].

Bei Frauen ist die Blasenauflassobstruktion sehr selten, bildet aber bei Männern die zweithäufigste Ursache der geriatrischen Blasenfunktionsstörung. Sie

geht in der Regel auf ein prostatatisches Enlargement zurück [4, 5, 10, 11].

Die Sphinkterschwäche, die sich klinisch als Belastungsinkontinenz präsentiert, ist die zweithäufigste Ursache der geriatrischen Inkontinenz bei Frauen [19].

Eine Detrusorhypokontraktilität bis hin zur Akontraktilität ist im geriatrischen inkontinenten Patientenkollektiv bei weniger als 10% die Ursache der Inkontinenz. Die Patienten präsentieren sich in der Regel mit einer Überlaufinkontinenz [18].

In mehreren prospektiven Querschnittstudien [7, 8, 9, 10, 11, 15] und in einer Longitudinalstudie [12] an einem geriatrischen Patientenkollektiv versuchten Elbadawi et al. in den 1990er Jahren die klinischen/urodynamischen Befunde der Blasenfunktionsstörungen mit strukturellen Blasenwandveränderungen zu korrelieren. Die Arbeitsgruppe untersuchte die Detrusorbiopsien mit Hilfe der Elektronenmikroskopie, da alle wesentlichen strukturellen Veränderungen, wie z. B. die glatten Muskelzellen, ihre Zellverbindungen, die intrinsischen Nervenendigungen und das Interstitium, makroskopisch nicht beurteilt werden können und auch unterhalb der Auflösung der Lichtmikroskopie liegen [6].

Elbadawi et al. [2] wandten zur elektronenmikroskopischen Untersuchung das „MIN“-Konzept an, bei dem alle Kompartimente des Detrusors (die glatte Muskulatur, das Interstitium und die intrinsischen Nerven) untersucht werden. Insgesamt wurden 71 Detrusorbiopsien von 44 Patienten im Alter zwischen 65 und

96 Jahren untersucht, wobei an den ersten 35 Biopsien ultrastrukturelle Kriterien erarbeitet wurden, die mit den klinisch/urodynamischen Daten korrelierten. An den folgenden 36 Biopsien wurden die ultrastrukturellen Kriterien überprüft und validiert.

Folgende methodische Vorgehensweisen wurden angewandt:

Klinische/urodynamische Untersuchung

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden detailliert klinisch und urodynamisch untersucht. Ihr mentaler Status wurde mittels „Folstein's Minimal-Mental State Examination“ beurteilt. Die urodynamische Untersuchung beinhaltete bei mehr als 90% der Patienten eine Druck-Fluss-Studie mit zusätzlichen isovolumetrischen Tests, einer Miktionszysturethrographie sowie Urethradruckprofilmessungen, inklusive eines Miktionsurethradruckprofils. Medikamente, die die Detrusorfunktion beeinträchtigen können, wurden 1 Woche vor der urodynamischen Untersuchung abgesetzt. Diese detaillierten Untersuchungen dienten dazu, das Vorhandensein einer Detrusorinstabilität, einer Blasenauflassobstruktion oder einer Detrusorhypokontraktilität einzeln oder in Kombination nachzuweisen [10, 11].

Zur Beurteilung der eingeschränkten Detrusorkontraktilität wurden Restharnmessungen verwendet. Die Kontraktilität wurde als normal definiert, wenn die Rest-

Urologe [A] 2004 · 43:527–534
DOI 10.1007/s00120-004-0566-x
© Springer-Verlag 2004

A. Haferkamp · A. Elbadawi

Ultrastrukturelle Veränderungen der Altersblase

Zusammenfassung

Mehrere prospektive vergleichende urodynamisch/ultrastrukturelle Studien zur geriatrischen Blasendysfunktion und ihrer natürlichen Entwicklung konnten zeigen, dass urodynamische Veränderungen der Detrusorfunktion ein spezifisches Korrelat in der Mikrostruktur des Detrusors aufweisen, gekennzeichnet durch klar definierte ultrastrukturelle Erscheinungsbilder. Jedes dieser elektronenmikroskopischen Erscheinungsbilder beinhaltet Veränderungen in mindestens 2 der 3 Kompartimente der Detrusorwand (glatte Muskulatur, Interstitium und intrinsische Nerven).

Die elektronenmikroskopischen Erscheinungsbilder sind geschlechtsunabhängig und kommen bei Patienten mit kombinierten Blasenfunktionsstörungen, wie beispielsweise der ob-

struktiven Detrusorinstabilität, additiv vor. Die verschiedenen klinischen Blasenfunktionsstörungen können qualitativ eindeutig an endoskopischen Detrusorbiopsien nachgewiesen werden.

Diese Beobachtungen führten zu einer klinisch/ultrastrukturellen Definition des normalen geriatrischen Detrusors ohne Blasendysfunktion und erlaubten die Entwicklung eines Algorithmus zur pathologischen Diagnostik der geriatrischen Blasendysfunktion.

Schlüsselwörter

Elektronenmikroskopie · Geriatrische Blasenfunktionsstörung · Blasenaustrittsobstruktion · Detrusorinstabilität · Detrusorkontraktilität

Ultrastructural changes in geriatric bladder dysfunction

Abstract

Recent prospective, comparative ultrastructural/urodynamic studies on geriatric voiding dysfunction, including its natural evolution, have revealed that abnormalities of detrusor behavior have specific correlates in detrusor microstructure represented by distinctive electron-microscopic patterns. Each electron-microscopic pattern comprises a constellation of features in two or all three tissue compartments of the detrusor (smooth muscle, interstitium, intrinsic nerves). The pattern characteristic of each dysfunction is the same in detrusors of men and women. The electron-microscopic patterns are additive when multiple abnormalities coexist. All distinctive patterns of various clinical voiding dysfunctions

can readily be defined qualitatively in endoscopic biopsies of the detrusor.

These observations, including those on material studied for the natural evolution of geriatric voiding dysfunction, have led to the proposal of a clinical/structural definition of the normal aging detrusor and the development of an algorithm for pathologic diagnosis of geriatric voiding dysfunction.

Keywords

Ultrastructure · Geriatric bladder dysfunction · Bladder outlet obstruction · Detrusor overactivity · Detrusor contractility

harnmengen bei fehlender Blasenaustrittsobstruktion unter 50 ml lagen. Basierend auf den Restharnmengen wurde die Kontraktilität als „gering eingeschränkt“ (50 – 100 ml), als „moderat“ (100 – 250 ml) und als „stark eingeschränkt“ (>250 ml Restharn) definiert. Die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Restharnmengen als Index für die Detrusorkontraktilität wurde bei den Patienten, bei denen eine Druck-Fluss-Studie durchführbar war, mit den Kontraktilitätsparametern des Schäfer-Nomogramms verglichen und verifiziert [21].

Entnahme der Detrusorbiopsie [7]

Die Detrusorbiopsieentnahme erfolgte nach Vorliegen der urodynamischen Untersuchung, und zwar endoskopisch von der seitlichen Blasenwand 1,5–2 cm oberhalb des linken oder rechten Harnleiterostiums, in Lokalanästhesie. Kalte Biopsien in einer Größe von 2–3 mm Durchmesser wurden mit der Faszange entnommen. Wenn eine Blutung auftrat, erfolgte eine Koagulation. Trotz ihrer geringen Größe wiesen alle endoskopischen Biopsien ausreichend Detrusor auf, um eine ultrastrukturelle Untersuchung durchführen zu können. Die Befunde in den Biopsien reflektierten die Mikrostruktur des Detrusors als Ganzes, unabhängig davon, ob die ultrastrukturellen Veränderungen generalisiert oder nur partiell vorlagen. Dies wurde durch Untersuchungen an multiplen Biopsien derselben Blasen bestätigt. [11, 12]

Gewebeaufbereitung für die Elektronenmikroskopie [3, 7]

Unmittelbar nach Entnahme wurden die Detrusorbiopsien in gekühlte Fixierungslösung platziert, bestehend aus 2,5%igem Glutaraldehyd mit modifiziertem Millonig-Phosphatpuffer. Bis zu 12 Gewebelöcke konnten aus einer Detrusorbiopsie für die Elektronenmikroskopie geschnitten werden. Die Blöcke wurden nach einer standardisierten Methode in 1%igem Osmiumtetroxyd nachfixiert, dehydriert und in Araldite® bzw. in Epon® eingebettet. Semidünnschnitt (1 µm Dicke) wurden mit Toluidinblau gefärbt und auf ihren Anteil und ihre Orientierung der glatten Muskulatur hin untersucht. Ultradünnschnitt-

Hier steht eine Anzeige
This is an advertisement



Springer

(175 x 240 mm)

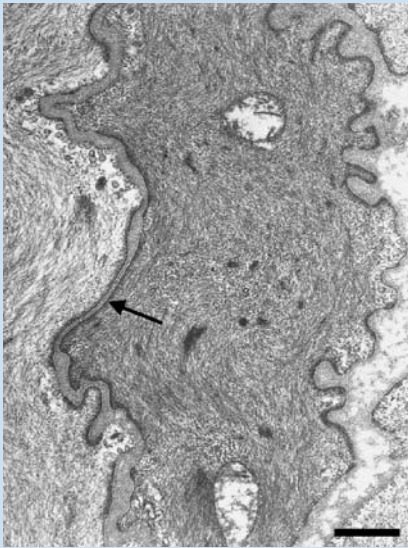


Abb. 1 ◀ **Abbildung von 2 Muskelzellen, die mechanisch durch eine „intermediate cell junction“ miteinander gekoppelt sind. Die „intermediate cell junction“ (Pfeil) ist gekennzeichnet durch submembranöse Verdichtungen an der Zellmembran, einen Interzellularspalt von 25–60 nm und durch eine zentrale Verdichtung im Interzellularraum. Vergrößerung: Balkenlänge entspricht 623 nm**

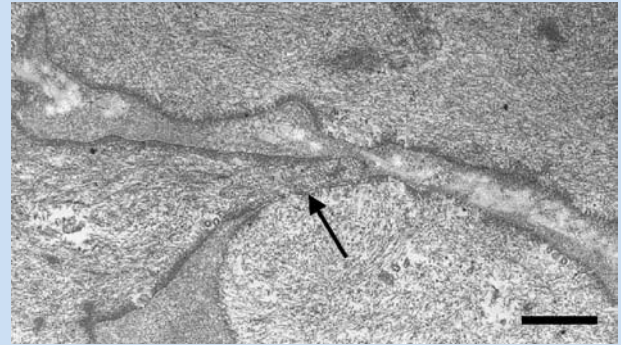


Abb. 2 ▲ **Abbildung mit 3 Muskelzellen, von denen 2 durch ein „ultraclose abutment“ (Pfeil) verbunden sind. Vergrößerung: Balkenlänge entspricht 623 nm**

te wurden von den Blöcken durchgeführt, die ausreichend Detrusor in einer optimalen Orientierung aufwiesen. Diese Gewebeschnitte wurden auf 150 µm Maschengittern (Grids) aufgebracht und mit Uranyl Nitrat und Bleizitrat gefärbt. Pro Patient wurden mindestens 2 Grids von 2 verschiedenen Gewebeblöcken elektronenmikroskopisch untersucht.

Die nachfolgend genannten ultrastrukturellen Veränderungen konnten identifiziert, mit den klinisch/urodynamischen Daten korreliert und validiert werden.

Detrusorinstabilität

Der instabile Detrusor weist ein klar definiertes ultrastrukturelles Erscheinungsbild auf, die sog. „complete dysjunction pattern“ [9, 11, 15]. Dies ist durch folgende Aspekte charakterisiert:

- Moderate Erweiterung der Interzellularabstände benachbarter, glatter Muskelzellen (<1,5 µm).
- Deutliche Reduktion bzw. Verlust der im normalen Detrusor dominierenden Muskelzellverbindungen, der sog. „intermediate cell junctions“ (ICJ), die die glatten Muskelzellen mechanisch koppeln (◀ Abb. 1). Sie bestehen aus parallelen Zellmembranen nebeneinanderliegender Zellen mit einem Interzellularabstand zwischen 25 und 60 nm. Der Interzellularraum weist eine lineare Verdichtung von fibrillären Strukturen auf,

begleitet von subsarkoplasmalen Zytoplasmaverdichtungen aus feingranulärem elektronendichtem Material.

- Vermehrtes Auftreten von Muskelzellverbindungen, die im normalen Detrusor nicht oder nur in sehr geringer Anzahl vorkommen. Dabei handelt es sich um sog. „protrusion junctions“ oder „ultraclose abutments“ (▶ Abb. 2). Diese Muskelzellverbindungen repräsentieren „gap junctions“, koppeln Muskelzellen elektrisch und können häufig 5–12 Muskelzellen zu geschlossenen Ketten verbinden (▶ Abb. 3). Aufgrund der sehr engen Interzellularabstände (durchschnittlich 9 nm) zwischen den Muskelzellausläufern benachbarter Zellen, erscheinen diese insbesondere bei niedriger Vergrößerung als Pseudosyncytium.
- Kollagenfibrillen kommen häufiger in den moderat erweiterten Interzellularabständen vor als beim normalen Detrusor und sind an einigen Stellen zu Kollagenfasern zusammengelagert.
- Die Muskelzellen sind zu Faszikeln zusammengelagert, die in ihrer Größe und Kompaktheit nur wenig variieren.
- Im normalkontraktilen instabilen Detrusor weisen die intrinsischen Axonprofile, die neuromuskulären Endplatten, und die Muskelzellen mit

Ausnahme ihrer Zellverbindung keine Veränderungen auf.

Funktionelles Korrelat. Die Reduktion bzw. das Fehlen von „intermediate cell junctions“ führt zu einer Reduktion bzw. zu einem Verlust der mechanischen Kopplung der Detrusormuskelzellen. Dieser relativ langsame Kopplungsmechanismus überträgt im normalen Detrusor die Kontraktionskraft von Zelle zu Zelle und generiert damit eine vollständige Detrusorkontraktion bei der Miktion. In Abwesenheit dieses mechanischen Kopplungsmechanismus kommt es durch das vermehrte Auftreten von „protrusion junctions“ und „ultraclose abutments“ zu einer elektrischen Kopplung der Muskelzellen [3, 9].

Die Dominanz dieser Zellverbindungen scheint bei allen Formen der Detrusorinstabilität vorzukommen, sei es bei der idiopathischen, geriatrischen, obstruktiven oder neurogenen [9, 16, 22]. Man nimmt an, dass sie einen allgemeinen Signalweg darstellen, der Detrusormuskelzellen zu einem funktionellen Syncytium vereinigt, durch den eine Kontraktion einer geringen Anzahl von Muskelzellen elektrisch zu vielen entfernt liegenden Muskelzellen weitergeleitet werden kann, sodass diese nahezu synchron kontrahieren. Muskelzellgruppen, die durch diese Zellverbindungen verbunden sind, könnten als instabile Loci wirken; ihre Kontraktion könnte über den elektrischen Kopplungsmechanismus zu ausgedehnt-

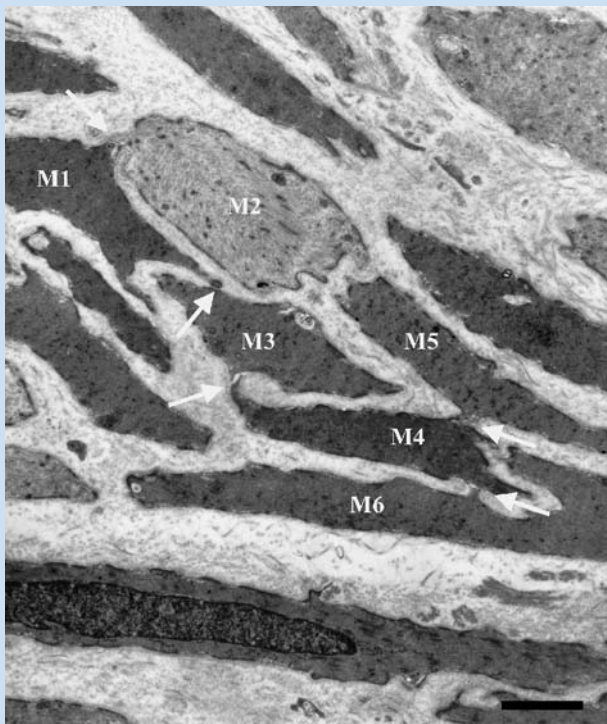


Abb. 3 ◀ Detrusorbiopsie eines Patienten mit Detrusorinstabilität. „Complete dysjunction pattern“ mit Muskelzellkette bestehend aus 6 glatten Muskelzellen (M1–M6) verbunden durch „protrusion junctions“ (Pfeile). Zusätzlich leicht erweiterte Interzellularräume. Vergrößerung: Balkenlänge entspricht 1241 nm

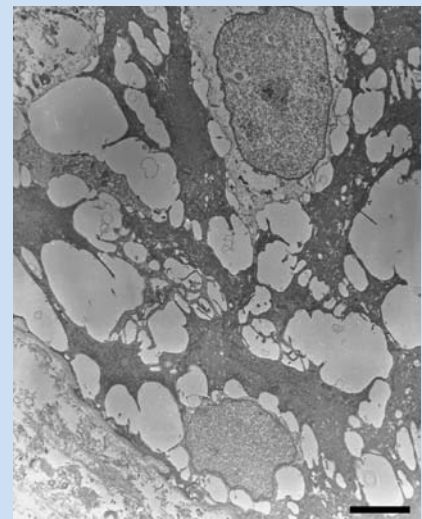


Abb. 4 ▲ Detrusorbiopsie eines Patienten mit Detrusorhypokontraktilität. Ausgeprägtes „full degeneration pattern“ mit Zellfragmentierung und Vakuolisierung ohne Nachweis einer intakten Muskelzelle. Vergrößerung: Balkenlänge entspricht 1689 nm

ten unwillkürlichen Detrusorkontraktionen führen.

Eingeschränkte Detrusorkontraktilität

Das sog. „full degeneration pattern“ ist das ultrastrukturelle Erscheinungsbild der moderat bis schwer eingeschränkten Detrusorkontraktilität [8, 11]. Es ist durch folgende Aspekte charakterisiert:

- Ausgedehnte, schwere, die Zellen zerstörende Degeneration von Muskelzellen und intrinsischen Axonen („disruptive degeneration“) (■ Abb. 4). Das limitierte Vorkommen dieser Degeneration bei nur wenigen Muskelzellen bzw. die sog. „nondisruptive degeneration“, bei der es nicht zur Zerstörung der glatten Muskelzelle kommt, sind dagegen mit keiner oder einer nur geringen Einschränkung der Detrusorkontraktilität assoziiert [11, 12]. „Disruptive degeneration“ von glatten Muskelzellen beinhaltet eine aufgehobene intrazelluläre Organisation und die Zerstörung von Myofilamenten, von sarkoplasmatischen Myofilamentverdichtungen und Mitochondrien, die zystische Erweiterung des

endoplasmatischen Retikulums sowie das Auftreten von elektronenmikroskopisch dichten Arealen und lamellenförmigen Veränderungen im Sarkoplasma (■ Abb. 5). Fortgeschrittenere Degenerationszeichen sind die Sequestrierung, das Aufbrechen der Zellmembran und der Austritt von Zytoplasma sowie die Vakuolisierung und der Verlust von Myofilamenten. Schwer degenerativ veränderte glatte Muskelzellen verlieren zudem an Volumen, fragmentieren oder lysieren.

- Das Erscheinungsbild ist zusätzlich gekennzeichnet durch variabel aufgeweitete Interzellularabstände, bei partiell erhaltenen „intermediate cell junctions“.
- Begleitend kommen degenerierte Axonendkolben mit Reduktion oder Fehlen von synaptischen Vesikeln und klarem Axonplasma vor. Zusätzlich weisen zerstörte Mitochondrien, Multivesicularkörperchen und rupturierte Zellmembranen auf die Axondegeneration hin.
- Der Abstand zwischen Axonendkolben und Muskelzelle an einer neuromuskulären Endplatte nimmt zu (oft mehr als 200 nm).

- Die Faszikelstruktur der Muskelzellen bleibt im Wesentlichen erhalten.
- Das Interstitium ist lediglich durch die partielle Anhäufung von zellulärem und axonalem Degenerationsmaterial verändert.

Funktionelles Korrelat. Betroffen von der Degeneration der Muskelzellen sind sowohl ihre kontraktile Elemente, ihre Energiespeicher, der Ionenaustausch und die intrazellulären Kalziumspeicher, sodass, wenn zahlreiche Muskelzellen betroffen sind, keine starken Kontraktionen mehr aufgebaut werden können. Die Zelle ist zudem nicht in der Lage, auf eine mechanisch übertragene Kontraktion durch ihre benachbarte intakte Zelle zu reagieren. Diese Ergebnisse werden durch die Arbeitsgruppe um Brierly [1] bestätigt, die 4-mal so viele degenerierte glatte Muskelzellen in einer Gruppe von Patienten mit Detrusorhypokontraktilität fanden als in einer normokontraktilen Kontrollgruppe.

Neuronale Impulse und die neuromuskuläre Übertragung können durch die zusätzliche Axondegeneration beeinträchtigt sein.

Eine Ursache dieser Muskel- und Nervenzelldegeneration könnte bei Frauen

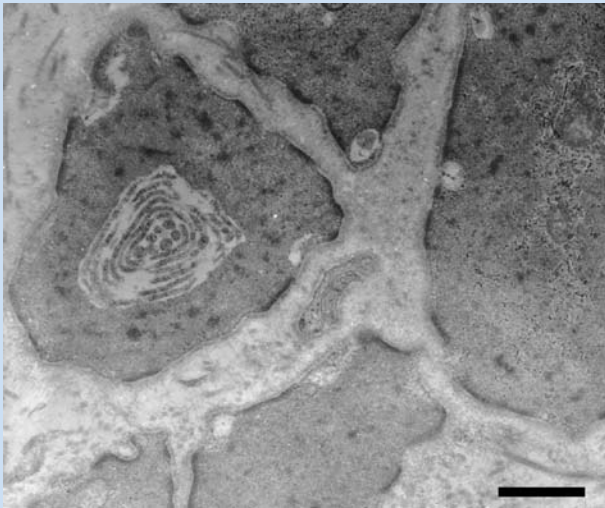


Abb. 5 ◀ **Glatte Muskelzelle mit dem Bild einer „disruptive degeneration“.** Aufhebung der Zytoplasmastruktur und der Myofilamentstruktur mit Myofilamentverdichtungen und Lamellenbildung. Vergrößerung: Balkenlänge entspricht 485 nm

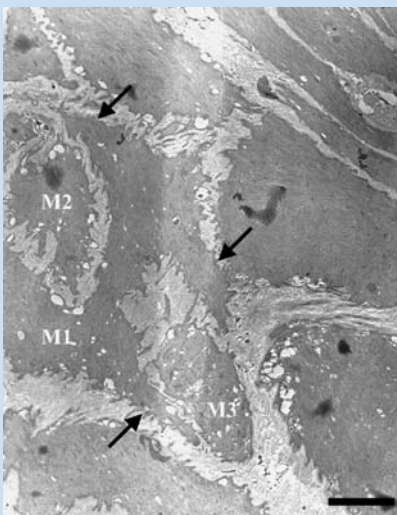


Abb. 6 ▲ **Detrusorbiopsie eines Patienten mit Blasauslassobstruktion.** „Myohypertrophy pattern“ mit großer bizarr verzweigter Muskelzelle (M1) mit Zellausläufern (Pfeile), die andere Muskelzellen (M2, M3) partiell umschließen. Vergrößerung: Balkenlänge entspricht 1689 nm

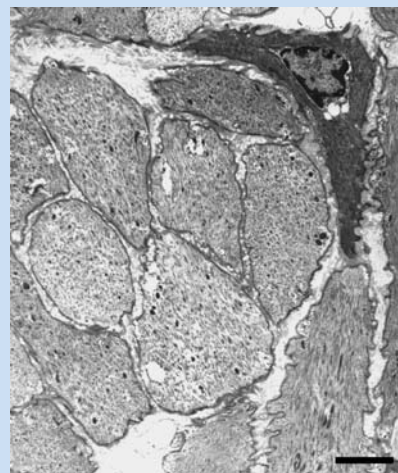


Abb. 7 ▲ **Detrusorbiopsie eines geriatrischen Patienten ohne Blasenfunktionsstörung.** Normaler kompakter Fazikel mit glatten Muskelzellen, die langstreckige submembranösen Zellwandverdichtungen mit gleichzeitiger Reduktion von Caveolae (Oberflächenvesikel) aufweisen. Vergrößerung: Balkenlänge entspricht 1884 nm

im Senium der Östrogenmangel sein. In einer tierexperimentellen Untersuchung an Ratten konnte die Arbeitsgruppe um Zhu [24] zeigen, dass nach bilateraler Ovariectomie ultrastrukturell in der Rattenblase ein „full degeneration pattern“ auftrat, das funktionell zu einer eingeschränkten Kontraktilität der Harnblasen führte.

Obstruktiver Detrusor

Das ultrastrukturelle Erscheinungsbild, das sog. „myohypertrophy pattern“ [10,

17], ist durch folgende Aspekte charakterisiert:

- Hypertrophierte Muskelzellen, die durch ihre Größe, ihre extreme Größenvariabilität und durch ihre Verzweigungen und Zellfortsätze auffallen. Bizarre Konfigurationen entstehen durch Zellausläufer, die sich um den Zellperimeter gedreht bzw. verwunden haben und in irregulären Einfaltungen und Einstülpungen resultieren (Abb. 6). Diese Veränderungen führen gelegentlich zu einer

„enwrapped cell appearance“, bei der sich eine Muskelzelle wie Cannelloni um sich selbst wickelt [3, 10, 11, 13].

- Deutlich erweiterte Interzellularspalten ($<3 \mu\text{m}$).
- Fehlen von „intermediate cell junctions“.
- Kollagenose, womit in diesem Zusammenhang eine Zunahme der Kollagenfibrillen und Fasern im Interzellularraum zwischen den Muskelzellen bezeichnet wird. Mikrosepten und Anteile des Interstitiums zwischen Muskelzellfaszikeln und Muskelzellbündeln sind dabei ungleichmäßig verdickt und zeigen größere Mengen Kollagen, aber nur geringe Mengen elastischer Fasern. Diese Fasern sind oft eng assoziiert mit ultrastrukturell aktiven Fibroblasten, die ein ausge-dehtes endoplasmatisches Retikulum, zahlreiche Mitochondrien, prominente Nukleoli und sehr lange Zellausläufer aufweisen.
- Profile von Axonen und neuromuskuläre Endplatten erscheinen normal, manche sind eingebunden in das deutlich verdickte Interstitium.

Einige der beschriebenen Eigenschaften des „myohypertrophy pattern“ kommen nicht uniform in der Detrusorwand vor, sondern variieren sowohl was ihr Ausmaß als auch ihren Grad angeht. Diese ungleichmäßige Verteilung der Veränderung resultiert in einem sehr variablen Erscheinungsbild der Muskelfazikel. Neben nahezu normalen kompakten Fazikeln kommen auch uneinheitlich aussehende Intermediärfazikel vor, bis hin zu völlig aufgelösten Fazikelstrukturen [15].

Eine Sonderform stellt die chronisch überdehnte, obstruktive Harnblase mit Detrusorhypokontraktilität dar, die ultrastrukturell durch die sog. „hyperelastosis pattern“ charakterisiert sind. Sie ist gekennzeichnet durch:

- extrem erweiterte Interzellularräume mit Muskelzellseparierung,
- sehr starke Zunahme von Elastin- und Kollagenfaser im Interstitium,
- eine ausgedehnte, schwere, die Zellen zerstörende Degeneration von Muskelzellen und intrinsischen Axonen („disruptive degeneration“) und

- vereinzelt hypertrophierte Muskelzellen.

Funktionelles Korrelat. Die Veränderungen, wie sie in der „myohypertrophy pattern“ beschrieben wurden, können die Fähigkeit des obstruktiven Detrusors, eine effiziente Detrusorkontraktion aufzubauen, trotz Vergrößerung (Hypertrophie) der Muskelzellen, schwächen [3, 6, 10].

Die verschlungenen und zum Teil verdrehten Muskelzellausläufer der hypertrophierten Zellen limitieren ihre Fähigkeit, sich zu verkürzen und eine effektive Kontraktionskraft zu generieren. Der Verlust an „intermediate cell junctions“, die deutliche Erweiterung der Interzellularabstände und die weit separierten Muskelzellen limitieren zudem die mechanische Kopplung, die für die Übertragung der Kontraktionskraft von einer Zelle zur nächsten notwendig ist.

Normaler geriatrischer Detrusor

Als normaler geriatrischer Detrusor wurden in den prospektiven ultrastrukturell/urodynamischen Studien der Arbeitsgruppe um Elbadawi die Detrusorbiopsien definiert, die von symptomfreien kontinenten Patienten mit urodynamisch stabilen, normokontraktilen und nicht obstruktiven Harnblasen stammten und bei denen anamnestisch keine neurologischen Erkrankungen oder Defizite bekannt waren [8]. Das sog. „dense band pattern“ charakterisiert diesen Normalbefund des geriatrischen Detrusors ultrastrukturell. Das „dense band pattern“ setzt sich aus folgenden Veränderungen zusammen:

- Die Muskelzellmembranen sind dominiert von elektronenmikroskopisch dichten, langen, submembranösen Verdichtungen. Es fehlen Caveolae (Oberflächenvesikel), die sich im nicht geriatrischen normalen Detrusor in regelmäßigen Abständen mit den submembranösen Verdichtungen abwechseln (■ Abb. 7).
- Das Interstitium ist nur gering verändert mit leicht erweiterten Interzellularabständen (0,2 – 0,4 µm) und mit einer begrenzten Anzahl von Kollagenfibrillen.

- Muskelzellfaszikel weisen eine normale kompakte Struktur auf; Zellen haben eine zylindrische Konfiguration mit einer glatten Kontur und „intermediate cell junctions“.
- Hypertrophierte Muskelzellen fehlen; degenerative Muskelzellprofile und Axone kommen nur selten vor oder fehlen ebenfalls.

In einigen Fällen kommt im normalen geriatrischen Detrusor auch das sog. „incomplete dysjunction pattern“ vor, das heißt, dass neben dem Vorhandensein von „intermediate cell junctions“ auch in geringer Anzahl „protrusion junctions“ und „ultra-close abutments“ vorkommen, die die Muskelzellen zu kurzen Muskelzellketten von maximal 4 Zellen koppeln. Dies führt aber nicht zur Detrusorinstabilität.

Funktionelles Korrelat. Die sog. „dense band patterns“ scheinen eine allgemeine Veränderung des Detrusors im Alter zu sein. Diese Veränderungen kommen additiv auch beim neurogenen geriatrischen Detrusor vor [14]. Möglicherweise beruht das Fehlen der Caveolae im geriatrischen Detrusor auf der hormonellen Umstellung im Senium. Zhu et al. [25] konnten in diesem Zusammenhang zeigen, dass Östrogenentzug durch Ovariectomie bei weiblichen Ratten zu einer signifikanten Reduktion sowohl der Caveolae als auch des Caveolin-1-Proteins führt.

Die verschiedenen ultrastrukturellen Erscheinungsbilder können auch additiv in einer Detrusorbiopsie vorhanden sein, wenn verschiedene Blasenfunktionsstörungen kombiniert auftreten. Beispielsweise findet sich das „complete dysjunction pattern“ zusammen mit dem „myohypertrophy pattern“ in Detrusorbiopsien von Patienten mit urodynamisch nachgewiesener obstruktiver Detrusorinstabilität.

Neben den bisher in Querschnittsstudien beschriebenen ultrastrukturellen Veränderungen des geriatrischen Detrusors führte die Arbeitsgruppe um Elbadawi auch eine Longitudinalstudie zur Beurteilung der natürlichen Entwicklung geriatrischer Detrusorveränderungen durch [12]. Dabei wurde 23 geriatrischen Patienten 1–5,5 Jahre nach der ersten Detrusorbiopsie eine zweite Biopsie entnom-

men und erneut mit den klinisch/urodynamischen Daten verglichen.

Neben der weiterhin guten Korrelation zwischen urodynamischen und ultrastrukturellen Befunden konnten die Autoren zeigen, dass es bei etwa 70% der Patienten zu keinen Veränderungen der klinischen, urodynamischen und ultrastrukturellen Situation gekommen war. Bei den verbleibenden 30% der Patienten traten sowohl klinisch/urodynamisch als auch ultrastrukturell Veränderungen auf, die aber erneut gut miteinander korrelierten. Die ultrastrukturell häufigste Änderung gegenüber der Erstbiopsie war das Auftreten von „complete dysjunction patterns“ mit korrespondierender Detrusorinstabilität. Daneben kam es in einigen Biopsien zu einer deutlichen Zunahme der Degeneration, von einer nur sehr begrenzten Muskelzelldegeneration ohne wesentliche Einschränkung der Detrusor-kontraktilität hin zum Vollbild des „full degeneration pattern“ mit ausgeprägter Muskelzelldegeneration, korrespondierend mit dem Neuauftreten einer Detrusorhypokontraktilität.

Fazit für die Praxis

Der geriatrische Detrusor weist unabhängig von Blasenfunktionsstörungen strukturelle Änderungen gegenüber dem nicht geriatrischen Detrusor auf, die möglicherweise auf hormonelle Umstellungen im Senium zurückgehen. Daneben gibt es klar definierte ultrastrukturelle Erscheinungsbilder, mittels derer sich Blasenfunktionsstörungen wie die Detrusorinstabilität, Blasausschlussobstruktion und Detrusorhypokontraktilität identifizieren lassen. Damit besteht neben der urodynamischen Untersuchung eine weitere Möglichkeit zur Identifizierung von Blasenfunktionsstörungen, nämlich die elektronenmikroskopische Untersuchung von Detrusorbiopsien.

Korrespondierender Autor

Dr. A. Haferkamp

Urologische Universitätsklinik,
Rupprecht-Karls-Universität Heidelberg,
Im Neuenheimer Feld 110, 69120 Heidelberg
E-Mail: axel_haferkamp@med.uni-heidelberg.de

Literatur

1. Brierly RD, Hindley RG, McLarty E, Harding DM, Thomas PJ (2003) A prospective controlled quantitative study of ultrastructural changes in the underactive detrusor. *J Urol* 169: 1374–1378
2. Elbadawi A (1991) Microstructural basis of detrusor contractility. The „MIN“ approach to its understanding and study. *Neurourol Urodyn* 10: 77–85
3. Elbadawi A (1993) Functional pathology of urinary bladder muscularis: the new frontier in diagnostic uropathology. *Sem Diagn Pathol* 10:314–354
4. Elbadawi A (1998) Voiding dysfunction in benign prostatic hyperplasia: Trends, controversies and recent revelations. I. Symptoms and urodynamics. *Urology* 51 (Suppl 5A): 62–72
5. Elbadawi A (1998) Voiding dysfunction in benign prostatic hyperplasia: Trends, controversies and recent revelations. II. Pathology and pathophysiology. *Urology* 51 (Suppl 5A): 73–82
6. Elbadawi A, Meyer S (1989) Morphometry of the obstructed detrusor. I. Review of issues. *Neurourol Urodyn* 8: 163–171
7. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM (1993) Structural basis of geriatric voiding dysfunction: I. Methods of a prospective ultrastructural/urodynamic study and an overview of the findings. *J Urol* 150: 1650–1656
8. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM (1993) Structural basis of geriatric voiding dysfunction: II. Aging detrusor: normal versus impaired contractility. *J Urol* 150: 1657–1667
9. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM (1993) Structural basis of geriatric voiding dysfunction: III. Detrusor overactivity. *J Urol* 150: 1668–1680
10. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM (1993) Structural basis of geriatric voiding dysfunction: IV. Bladder outlet obstruction. *J Urol* 150: 1681–1695
11. Elbadawi A, Hailemariam S, Yalla SV, Resnick NM (1997) Structural basis of geriatric voiding dysfunction. VI. Validation and update of diagnostic criteria in 71 detrusor biopsies. *J Urol* 157: 1802–1813
12. Elbadawi A, Hailemariam S, Yalla SV, Resnick NM (1997) Structural basis of geriatric voiding dysfunction. VII. Prospective ultrastructural/urodynamic evaluation of its natural evolution. *J Urol* 157: 1814–1822
13. Elbadawi A, Diokno AC, Millard RJ (1998) The aging bladder: morphology and urodynamics *World J Urol* 16 (Suppl 1): S10–S34
14. Elbadawi A, Resnick NM, Dörsam J, Yalla SV, Haferkamp A (2003) Structural basis of neurogenic bladder dysfunction. I. Methods of prospective ultrastructural study and overview of the findings. *J Urol* 169: 540–546
15. Hailemariam S, Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM (1997) Structural basis of geriatric voiding dysfunction. V. Standardized protocols for routine ultrastructural study and diagnosis of endoscopic detrusor biopsies. *J Urol* 157: 1783–1801
16. Haferkamp A, Dörsam J, Resnick NM, Yalla SV, Elbadawi A (2003) Structural basis of neurogenic bladder dysfunction. II. Myogenic basis of detrusor hyperreflexia. *J Urol* 169: 547–554
17. Ouslander JG (2004) Management of overactive bladder. *N Engl J Med* 350: 786–799
18. Resnick NM (1995) Urinary incontinence. *Lancet* 346: 94–99
19. Resnick NM (1996) Geriatric incontinence. *Urol Clin North Am* 23: 55–74
20. Resnick NM, Yalla SV, Laurino E (1989) The pathophysiology and clinical correlates of established urinary incontinence in frail elderly. *N Engl J Med* 320: 1–7
21. Schäfer W (1990) Principles and clinical application of advanced urodynamic analysis of voiding function. *Urol Clin North Am* 17:553–566
22. Tse V, Wills E, Szonyi G, Khadra MH (2000) The application of ultrastructural studies in the diagnosis of bladder dysfunction in a clinical setting. *J Urol* 163: 535–539
23. Wetle TT, Scherr P, Branch LG et al. (1995) Difficulty with holding urine among older persons in a geographically-defined community. Prevalence and correlates. *J Am Geriatr Soc* 43: 349–355
24. Zhu Q, Ritchie J, Marouf N et al. (2001) Role of ovarian hormones in the pathogenesis of impaired detrusor contractility: Evidence in ovariectomized rodents. *J Urol* 166: 1136–1141
25. Zhu Q, Resnick NM, Elbadawi A, Kuchel GA (2004) Estrogen and postnatal maturation increase caveolar number and caveolin-1 protein in bladder smooth muscle cells. *J Urol* 171: 467–471

In eigener Sache

DerUrologe.de Kongressanmeldung nur noch online

Nutzen Sie DerUrologe.de, um Ihre Veranstaltungen in den Springer Fachzeitschriften Medizin/ Psychologie und dem dazugehörigen Online-Angebot kostenlos anzukündigen.

Bitte beachten Sie, dass wir nur noch Ankündigungen berücksichtigen werden, die uns online erreichen.

Und so geht's:

- Klicken Sie auf DerUrologe.de den Button "Kongresse" an
- Wählen Sie dort "Kongresskalender" "Anmelden"
- Geben Sie nun Ihre Veranstaltung in die Eingabemaske ein
- Wählen Sie die Zeitschriften aus, in denen Ihre Ankündigung erscheinen soll
- Schicken Sie das ausgefüllte Formular online an die Verlagsredaktion

In den Print-Ausgaben unserer Zeitschriften bieten wir unseren Leser anschließend in der Rubrik "Termine" eine Auswahl aktueller Veranstaltungen. Eine erheblich umfangreichere Auflistung steht online zur Verfügung. Die Redaktion behält sich eine Auswahl von Ankündigungen vor.

Für Veranstaltungshinweise in Form von Anzeigen können Sie sich jederzeit an unsere Anzeigenabteilung wenden (anzeigen@springer.de).

Wir freuen uns auf Ihre Ankündigungen!

Mit freundlichen Grüßen

Ihre Redaktion
Fachzeitschriften Medizin/Psychologie

DerUrologe.de