Langzeiterfahrung mit intravesikaler Botoxinjektion

Anwendung bei therapierefraktärer idiopathischer OAB-Symptomatik

Führen in der Behandlung der überaktiven Blase (OAB) konservative Therapieversuche wie Physiotherapie oder Antimuskarinika nicht zum Erfolg, kann die intravesikale Injektion von Botulinumneurotoxin (Botox) indiziert sein. Mittlerweile blicken wir auf ein Jahrzehnt Erfahrung mit dieser wirksamen und zugleich komplikationsarmen Therapieform zurück.

DAVID SCHEINER, CORNELIA BETSCHART, DANIEL FINK, DANIELE PERUCCHINI*

Im Folgenden werden im Anschluss an die Therapiesäulen der überaktiven Blase (OAB) – vor allem die Firstline-Therapie mit Antimuskarina mit ihrem Wirk- und Nebenwirkungsprofil – Indikationen und Anwendung der Botoxtherapie beschrieben. Dabei werden aktuelle Studienresultate zur Technik und Wirksamkeit vorgestellt und bewertet.

Therapie der überaktiven Blase

Die aktuelle Therapie der OAB basiert auf den folgenden vier Säulen (2):

1. *Verhaltenstherapie:* Diese umfasst das Führen eines Miktionskalenders, das Blasentraining, die physiotherapeutische Inkontinenztherapie und ein Flüssigkeitsmanagement.
2. *Einsatz von Sicherheitsmassnahmen* wie Tragen von Vorlagen oder Windeln.
3. *Medikamentöse Therapie mit Antimuskarinika (= Anticholinergika).*
4. Bei fehlendem Ansprechen auf die konservativen Massnahmen oder bei Kontraindikationen für Antimuskarinika (s.u.) können die *invasiven Therapieoptionen* wie
   - die transurethrale intravesikale Botoxinjektion
   - *die Implantation von Elektroden zur Neuromodulation*
   - *die Blasenaugmentation* diskutiert werden.

In der modernen Behandlung der OAB gilt das Augenmerk der medikamentösen Therapie mit Antimuskarinika (*Tabelle*), die als Firstline-Pharmakotherapie empfohlen werden (3). Deren Wirkung beruht auf der Blockade der muskarinergen Rezeptoren M2 beziehungsweise M3, indem sie die Ankopplung des Acetylcholins an diese Rezeptoren verhindern. Dadurch wird die Kontraktion des Detrusormuskels abgeschwächt oder verhindert. Die Wirksamkeit von Antimuskarinika ist gut belegt (4–7). Doch da die fünf Subtypen der Muskarinrezeptoren (M1–5) nicht nur in der Blase, sondern auch in den Speicheldrüsen, im Magen-Darm-Trakt, im Auge, im Herzen sowie im zentralen Nervensystem vorkommen und da derzeit keine anticholinerge Substanz wirklich blasenselektiv wirkt, manifestieren sich die Nebenwirkungen entsprechend als Mundtrockenheit bei jeder fünften Patientin; Obstipation kommt bei 5 bis 20% vor, Schwindel bei bis zu 6%, verschwommenes Sehen bei bis zu 8% und Benommenheit bei bis zu 12% (8).

Indikationen für das Botulinumneurotoxin

Persistieren die Beschwerden der OAB trotz maximaler Ausschöpfung der oben genannten konservativen Behandlungsoptionen, so liegt eine therapierefraktäre OAB vor. Die selten angetroffenen Kontraindikationen für Antimuskarinika lassen sich von ihrem pharmakologischen Prinzip der Rezeptorblockierung in den verschiedenen Organsystemen herleiten: (unbehandeltes) Engwinkelglaukom, Stenosen im Magen-Darm-Trakt (z.B. bei Colitis ulcerosa), tachykarde Herzrhythmusstörungen, Myasthenia gravis oder Restharnbildung.

Weiter zu beachten sind Ursachen, die die Neben-

Definition: überaktive Blase

Unter überaktiver Blase versteht man gemäss Definition der International Continence Society (ICS) einen imperativen Harndrang, der schwer unterdrückbar ist und typischerweise von häufigem Harndrang und Nykturie begleitet wird (engl. overactive bladder syndrome, OAB) (1). In einem Drittel der Fälle tritt eine Urininkontinenz auf.

Im Gegensatz zur neurogenen OAB lassen sich bei der idiopathischen OAB keine offensichtlichen Erkrankungen nachweisen. Vor Diagnosestellung sind stoffwechselbedingte, lokal pathologische oder endokrine Faktoren, Infekte, Genitalatrophie oder ein Karzinom der Blase als Ursache einer OAB-ähnlichen Symptomatik auszuschliessen respektive zu behandeln.

Zur Diagnostik der OAB verweisen wir auf den Übersichtsartikel von Betschard, C. et al.: Basisabklärung: Wann ist eine Urodynamik sinnvoll? In: Gynäkologie 2010: 2: 21-25.

Tabelle:
In der Schweiz erhältliche Anticholinergika und Botox zur Behandlung der überaktiven Blase

Medikamentengruppe	Wirkstoff	Dosierung
Antimuskarinika (=Anticholinergika)	Tolterodin IR	1 × 4 mg/Tag abends
	Oxybutynin IR	3 × 5 mg/Tag
	Oxybutynin ER	1 × 5 mg/Tag 1 × 10 mg/Tag 1 × 15 mg/Tag
	Oxybutynin transdermal	2 ×/Woche
	Trospiumchlorid	2 × 20 mg/Tag
	Darifenacin	1 × 7,5 mg/Tag 1 × 15 mg/Tag
	Solifenacin	1 × 5 mg/Tag 1 × 10 mg/Tag
	Fesoterodin	1 × 4 mg/Tag 1 × 8 mg/Tag
Neurotoxin (Botulinumneurotoxin Typ A)	Botox	100 Einheiten

wirkungen unter einer anticholinergen Therapie verstärken können. Dazu gehören insbesondere die im Alter zunehmende Häufung von Komorbiditäten und die Polypharmazie, wo die verschiedenen Medikamente anticholinerge Nebenwirkungen aufweisen können, oder die Einnahme von beispielsweise Itraconazol oder Ketoconazol als starke Inhibitoren des Zytochroms P 450, welches die meisten Anticholinergika metabolisiert. Die im Alter erhöhte Fettmasse verlängert die Halbwertszeit lipophiler Anticholinergika. Eine Dosisreduktion ist je nach Substanz bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion indiziert.

So ergeben sich folgende Situationen, die konservativ nicht oder nur unzureichend beherrschbar sind und in denen die Indikation für eine Therapie mit Botulinumneurotoxin (BoNT) gegeben ist:

- *therapieresistente OAB* mit urodynamisch nachgewiesener Detrusorüberaktivität
- therapieresistente hypersensible, hypokapazitive Harnblase mit persistierendem imperativen Harndrang, Frequency und Nykturie
- *anticholinergikabedingte, nicht tolerierte Nebenwirkungen* wie Mundtrockenheit, Obstipation, Übelkeit, Müdigkeit oder Konzentrationsschwäche
- Vorliegen von *Kontraindikationen für Anticholinergika.*

Therapie mit Botulinumneurotoxin

«In poison there is physic», schrieb Shakespeare in *«Henry IV»*. Die Menschheit hat seit je ungewollten Kontakt mit dem Botulinumneurotoxin in Form des klassischen Botulismus nach Verzehr verdorbener Lebensmittel oder dem Wundbotulismus mit meist letalem Ausgang. Beim Botulinumneurotoxin handelt es sich um das potenteste natürliche Gift, welches vom Bakterium Clostridium botulinum unter Sauerstoffabschluss gebildet wird. Sieben Serotypen von A–G sind bekannt. In der Medizin kommt meist der länger wirksame Typ A zum Einsatz. Spektakulär ist dessen Potenz: So liegt die LD_{50} für das BoNT/A-Botox bei 3000 E, entsprechend einer theoretischen letalen Dosis von 1 g für 1 Million Menschen. Aber aufgepasst: Für die verschiedenen BoNT-Produkte gelten produktspezifische Dosiseinheiten, die in der klinischen Anwendung weder miteinander vergleichbar noch austauschbar sind.

Im Folgenden soll, wenn nicht anderes vermerkt, vom BoNT/A-Botox die Rede sein. Klinisch relevant und interessant ist der Wirkmechanismus von BoNT, der am quergestreiften Muskel gut untersucht wurde (9). BoNT verursacht eine *reversible Chemodenervation,* indem es die Freisetzung von Acetylcholin an der motorischen Endplatte verhindert (10). BoNT/A ist ein Neurotoxinproteinkomplex, bestehend aus einer schweren und einer leichten Kette, der nach Internalisierung in die Zelle mittels Endozytose gespalten wird, womit die leichte Kette ins Zytosol übergeht. Diese Metalloprotease verhindert die Fusionierung der acetylcholinhaltigen präsynaptischen Vesikel mit der präsynaptischen Membran. Dadurch können innerhalb weniger Tage die Nervenendigungen kein Acetylcholin mehr freisetzen, womit die Chemodenervation begonnen hat. Nach einer Latenzphase spriessen neue Nervenendigungen aus, Acetylcholin kann wieder freigesetzt werden, und die Chemodenervation ist behoben. BoNT wirkt aber auch an der glatten Muskulatur sowie glandulär und blockiert die afferenten Nervenendigungen in der Blase.

Die intravesikale Injektion von BoNT reduziert bei Patienten mit OAB verschiedene erhöhte, suburotheliale, sensorische Rezeptoren (11, 12). Der efferente Effekt reduziert die Blasenkontraktilität, während der afferente das sensorische Drangbedürfnis und die Blasenschmerzen vermindert.

Der offizielle therapeutische Einsatz von BoNT beim Menschen begann 1978 mit der Zulassung durch die FDA bei Strabismus. 1998 wurde BoNT zur Therapie der neurogenen Inkontinenz bei paraplegischen Patienten und im Verlauf bei der idiopathischen OAB eingesetzt (13, 14).

Studienresultate zur Wirksamkeit

Bei der Interpretation und beim Vergleich der Resultate müssen

- unterschiedliche Kollektive wie PatientInnen mit neurogener oder idiopathische OAB
- Dosierungen von 100, 200 oder – wie bei der neurogenen Blase – 300 E Botox
- unterschiedliche Präparate
- Injektionsorte (M. detrusor vesicae, suburothelial, mit oder ohne Aussparung des Trigonums)
- die Verdünnungsmenge (auf 1–50 ml)
- Anzahl der Injektionsorte (10–50)
- Outcomeparameter (Inkontinenzepisoden, Frequency, urodynamische Parameter, Lebensqualität)

berücksichtigt werden. Die Erfolgsraten, gemessen an der Reduktion von In-

kontinenzepisoden, liegen bei der idiopathischen OAB zwischen 67 und 100% (15).

Die Schweizer Multizenterstudie zu Wirksamkeit und Sicherheit von Botoxinjektionen in den Blasenmuskel bei therapierefraktärer idiopathischer OAB konnte die Wirksamkeit und Sicherheit eindeutig bestätigen (14). 100 Patienten (23 Männer und 77 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 63 Jahren (24–89 Jahre) nahmen an dieser prospektiven, nicht randomisierten Studie teil. Nach Injektion von 100 E Botox in den M. detrusor vesicae trat bei 88% der Teilnehmer eine statistisch signifikante Besserung der Blasenfunktion hinsichtlich subjektiver Symptome und urodynamischer Parameter auf. Die Drangsymptomatik verschwand vollständig bei 82% und die Inkontinenz bei 86% innerhalb 1 bis 2 Wochen nach Botoxinjektion. Die Miktionsfrequenz tagsüber reduzierte sich von 14 auf 7 und die Nykturie von 4 auf 1,5. Erster Harndrang, maximale Blasenkapazität und Detrusorcompliance erhöhten sich bei der urodynamischen Untersuchung von durchschnittlich 126 auf 212 ml, von 246 auf 381 ml und von 24 auf 41 ml/cm H_2O. Auch die Lebensqualität besserte statistisch signifikant.

Mittlerweile belegen plazebokontrollierte Studien die BoNT-Wirkung sowohl für die neurogene als auch idiopathische OAB (16–18). Die Dosisfindungsstudie von Brubaker 2009 untersuchte die Applikation von 50, 100, 150, 200 und 300 E Botox gegenüber Plazebo. Die Autoren fanden eine dosisabhängige Wirkung, wobei Dosen über 150 E Botox unter Berücksichtigung der erhöhten Restharnmenge keinen klinisch relevanten Vorteil erbrachten.

Wirkbeginn und Wirkdauer

Für die Blase konnte ein spürbarer Wirkungseintritt bereits 2 bis 3 Tage nach der BoNT/A-Injektion gezeigt werden (19). Die Wirkung nimmt in den ersten beiden Wochen deutlich zu, weshalb sich nach 2 bis 3 Wochen eine Restharnkontrolle empfiehlt. Gelegentliche Restharnerhöhungen bis 300 ml sind passager, widerspiegeln den Botoxeffekt und können aus unserer Erfahrung bei problemloser Miktion und Infektfreiheit beobachtet werden. Andernfalls ist der Katheterismus zu diskutieren. Am Skelettmuskel ist die Wirkung nach 3 bis 4 Monaten abgeklungen (20). Bei der glatten Muskulatur ist eine Wirkdauer von 9 bis 11 Monaten beschrieben, so in der Behandlung der Achalasie (21) oder idiopathischen OAB (22). In einer plazebokontrollierten Studie konnte für die Injektion von 200 E Botox eine mediane Effektdauer von 373 Tagen gezeigt werden (17). Tatsächlich fand sich bei der idiopathischen OAB eine Botoxwirkung auch nach 2 Jahren (23). Die retrospektive Analyse unseres Zürcher Kollektivs mit 95 Injektionen bei 85 Patientinnen ergab eine Reinjektionsrate von 12% nach 22,4 (± 8,0) Monaten bei einer primären Wirkdauer von 9,6 (± 6,3) Monaten, während die Wirkung bei den Patientinnen ohne Reinjektion 25,5 (± 15,0) Monate anhielt. Die Wirkung begann nach einigen Tagen, und bereits nach 2 Wochen gaben 53,8% an, die OAB sei behoben, und 36,4% verspürten eine Besserung (*Abbildung*).

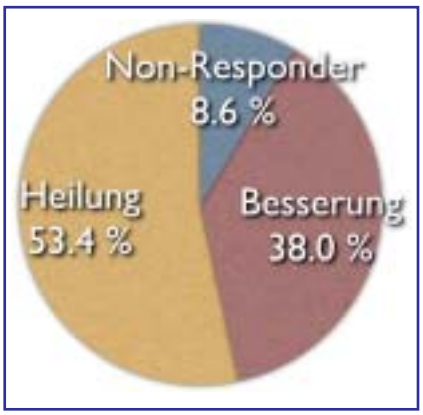

Abbildung: Bereits 2 Wochen nach Injektion von 100 E Botox zeigte sich ein deutlicher subjektiver Erfolg im Zürcher Kollektiv mit 95 Injektionen bei 85 Frauen.

Reinjektionen

Eine bloss einmalige Injektion einer Substanz, die nur passagere Besserung verspricht, wäre aus medizinischer Sicht bei der OAB wenig sinnvoll. Die BoNT-Injektion kann durchaus nach Abklingen der Wirkung und erfolgloser erneuter Anticholinergikatherapie und Objektivierung der nachgelassenen Wirkung wiederholt werden. Tatsächlich sind fünf- oder mehrmalig wiederholte Injektionen von 300 E BoNT bei der neurogenen Blase als problemlos möglich gezeigt worden (24). Bei einigen jedoch lässt der Effekt infolge neu entstandener neutralisierender oder blockierender Antikörper nach. Offenbar besitzt die schwere Kette des Neurotoxins antigene Eigenschaften.

Dann kann ein anderer Serotyp, beispielsweise BoNT/B, versucht werden, wobei aufgrund der Homologie der Epitope zwischen den verschiedenen Serotypen Kreuzreaktionen auftreten können und die Wirkung weniger lange anhält (25, 26). Folgende Faktoren erhöhen das Risiko einer Immunresistenz für BoNT: Boosterinjektionen innerhalb von 2 bis 3 Monaten nach vorheriger Injektion, hohe kumulative Dosen in einem relativ kurzen Zeitabschnitt sowie die Proteinmenge (Neurotoxinkomplex). Um eine Immunisierung auf BoNT mit konsekutivem Wirkungsverlust der ohnehin reversiblen Chemodenervation zu vermeiden, sollen im Bedarfsfall möglichst geringe Dosen und frühestens nach einem Intervall von 3 Monaten injiziert werden.

Technische Finessen

Bei der BoNT-Therapie fehlt ein standardisiertes Vorgehen. Die ursprüngliche Injektionstechnik sah die Injektion in den Blasendetrusor vor, womit die Blasenefferenz angegangen wurde, um den Detrusormuskeltonus zu reduzieren und die Blasenkapazität zu erhöhen (13). Tatsächlich zeigen aber suburotheliale Injektionen eine vergleichbare Wirkung (27). Das Injizieren ins Blasentrigonum scheint keinen weiteren Unterschied zu bewirken und – trotz ursprünglicher Befürchtungen – keinen vesikoureteralen Reflux zu verursachen (28–30), wogegen die alleinige Injektion ins Trigonum nur die Urgency reduziert (27). Offene Fragen sind noch, an wie vielen Stellen und in welcher Verdünnung die Injektionen erfolgen sollen. Wir ziehen 100 E mit 10 ml NaCl auf und injizieren suburothelial und in den Detrusor an 20 bis 30 Stellen.

Nebenwirkungen und Komplikationen

Im Vordergrund des Nebenwirkungspektrums der BoNT-Therapie stehen der dosisabhängige, katheterpflichtige Harnverhalt oder eine symptomatische Restharnerhöhung als vorübergehende Nebenwirkungen bei bis zu 45% (15). Die Patienten sollen darauf aufmerksam gemacht werden. So wurde eine randomisierte kontrollierte Studie, die 200 E

Botox mit Plazebo verglich, vorzeitig gestoppt, da 43% der Teilnehmer wegen Restharnbildung über 200 ml während 62 Tagen (Median) ihre Blase katheterisieren mussten (17). Dies ist erfahrungsgemäss für Patientinnen mit idiopathischer und im Gegensatz zur neurogenen, nicht katheterpflichtigen OAB nur schwer zu akzeptieren. Allerdings zeigt unsere Erfahrung, dass mit 100 E bei der idiopathischen OAB bei nur 4% mit passagerem katheterpflichtigem Harnverhalt gerechnet werden muss (14).

In unserem Zürcher Kollektiv wurden 2 Patientinnen für ein halbes Jahr wegen Harnverhalts bei schlecht eingestelltem Diabetes mellitus katheterpflichtig, sodass wir den (schlecht eingestellten) Diabetes mellitus als Risikofaktor für Harnverhalt ansehen. Die andernorts angewandte Praxis des prophylaktischen Erlernens des Selbstkatheterismus diskutieren wir an unserer Klinik allenfalls für Risikosituationen. Im Zuge der zunehmenden Anwendung von Botox in Medizin und Kosmetik werden häufiger schwerwiegende Nebenwirkungen rapportiert. Die je nach Lokalisation und Dosierung potenzielle Gefahr von Asphyxie, Lähmung, Schluck- und Atemproblemen dürfte bei der mit 100 E Botox doch sehr geringen und lokal direkt in die Blasenwand applizierten Menge wenig wahrscheinlich sein. Allerdings konnte eine Arbeitsgruppe einen weitreichenden retrograden Effekt des BoNT/A durch axonale Migration und neuronale Transzytose nachweisen, was einen neuen Signalweg für BoNT/A aufdecken dürfte (31).

Risiken

Eine Einheit des BoNT/A-Präparats Botox® entspricht 0,05 ng BoNT/A. Für Botox wird die LD_{50} beim Menschen auf 3000 Einheiten geschätzt. Mit der bei OAB geringen Dosierung von meist 100 E Botox liegen wir weit unter der letalen Dosis. Zudem applizieren wir das Medikament gezielt lokal unter Sicht. BoNT ist unter anderem bei bekannter Überempfindlichkeit gegen BoNT oder anderen Inhaltsstoffen der Injektionslösung sowie bei allgemeinen Störungen der Muskelaktivität (z.B. bei Myasthenia gravis) kontraindiziert. Als mögliche Interaktion wird die gleichzeitige Einnahme von Aminoglykosidantibiotika und Arzneimittel, welche die neuromuskuläre Übertragung beeinträchtigen (z.B. Muskelrelaxanzien), erachtet, da dies die Wirkung von BoNT potenzieren kann.

Prädiktoren für Non-Responder?

Trotz hoher Erfolgsraten stellt sich die Frage, welche Patientinnen nicht profitieren werden. In der Schweizer Multizenterstudie waren dies 8 Patienten (8%) mit einer präoperativen Detrusorcompliance < 10 ml/cm H_2O und einer intraoperativen maximalen Blasenkapazität (in Narkose) < 100 ml wegen Blasenwandfibrose, wie die Blasenbiopsien ergaben (14). In unserem Zürcher Kollektiv fanden wir 8 Botoxversager (8,8%), wovon in 4 Fällen eine psychiatrische Diagnose vorlag, während weder Alter, Typ der OAB (trocken oder nass) noch urodynamische oder intraoperative Parameter eine Prädiktion ermöglichten. Als negative Prädiktoren diskutieren wir daher die Blasenfibrose respektive eine Low-Compliance-Blase, psychiatrische Diagnosen sowie den Diabetes mellitus.

Kontraindikationen

Die Botoxtherapie ist kontraindiziert bei interstitieller Zystitis im fortgeschrittenen Stadium, bei der Radiozystitis mit fibrotischer, undehnbarer Blasenwand («Schrumpfblase»), wo auch kein Wirkungseffekt mehr zu erwarten ist, bei malignen Blasentumoren, in Schwangerschaft und Stillzeit, bei Niereninsuffizienz und beim unbehandelten, floriden Harnwegsinfekt.

Keine Pflichtleistung

Die Anwendung von BoNT bei der Blase ist derzeit nicht unter der Limitatio in der Spezialitätenliste aufgeführt, womit diese Therapie bedauerlicherweise keine Pflichtleistung darstellt und von den Kassen nicht übernommen werden muss. ■

Dr. med. David Scheiner
(Korrespondenzadresse)
**Klinik für Gynäkologie*
UniversitätsSpital Zürich
Frauenklinikstrasse 10
8091 Zürich
E-Mail: david.scheiner@usz.ch

Quellen:

1. *Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al.: The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn. 2002; 21:167–78.*
2. *Scheiner D, Perucchini D: Die überaktive Blase. In: Urogynäkologie in Praxis und Klinik. Berlin 2010: 185–216.*
3. *Andersson KE: Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. Lancet Neurol. 2004; 3: 46–53.*
4. *Alhasso AA, et al.: Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for overactive bladder syndrome in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2006: CD003193.*
5. *Hay-Smith J, et al.: Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2005: CD005429.*
6. *Nabi G, et al.: Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2006: CD003781.*
7. *Roxburgh C, et al.: Anticholinergic drugs versus other medications for overactive bladder syndrome in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2007: CD003190.*
8. *Hesch K.: Agents for treatment of overactive bladder: a therapeutic class review. Proceedings (Baylor University Medical Center) 2007; 20: 307–14.*
9. *Whelchel DD, et al.: Molecular targets of botulinum toxin at the mammalian neuromuscular junction. Mov Disord. 2004; 19 Suppl 8: S7–S16.*

merkpunkte

- **Die minimalinvasive Botoxtherapie** in der Behandlung der therapierefraktären idiopathischen OAB ist sehr effektiv.
- **Die lokale Injektion** von 100 Einheiten Botox suburothelial oder in den Detrusor vesicae hat sich als sicher herausgestellt.
- **Erfreulicherweise hält die Wirkung** im klinischen Alltag bei idiopathischer OAB 1 bis 2 Jahre bei geringer Reinjektionsrate an. Somit ist mit einer einzigen Botoxtherapie einem Grossteil der betroffenen Frauen mittelfristig geholfen.
- **Typische Nebenwirkungen** sind auch bei niedriger Dosierung Blasenentleerungsstörungen bis zum kompletten Harnverhalt, was gegebenenfalls den passageren (Selbst-)Katheterismus erfordert. Als Risikofaktor für Restharnbildung hat sich (schlecht eingestellter) Diabetes mellitus herauskristallisiert.
- **Non-Responder** sind nach unserer Erfahrung Patientinnen mit Blasenwandfibrose, Diabetes mellitus oder psychiatrischen Diagnosen.
- **Aufgrund der aktuellen Datenlage** soll diese junge Therapieform auf wissenschaftlichen Untersuchungen respektive auf einem Protokoll basieren und in Zentren mit entsprechender Expertise durchgeführt werden.
- **Leider ist die BoNT-Therapie** keine Krankenkassen-Pflichtleistung.

10. de Paiva A, et al.: Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 3200–05.

11. Apostolidis A, et al.: Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburothelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. J Urol. 2005; 174: 977-82; discussion 982–3.

12. Apostolidis A, et al.: Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. Eur Urol. 2006; 49: 644–50.

13. Schurch B, et al.: Treatment of neurogenic incontinence with botulinum toxin A. N Engl J Med. 2000; 342: 665.

14. Schmid DM, et al.: Experience with 100 cases treated with botulinum-A toxin injections in the detrusor muscle for idiopathic overactive bladder syndrome refractory to anticholinergics. J Urol. 2006; 176: 177–85.

15. Schurch B.: Botulinum toxin for the management of bladder dysfunction. Drugs. 2006; 66: 1301–18.

16. Schurch B, et al.: Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. J Urol. 2005; 174: 196–200.

17. Brubaker L, et al.: Refractory idiopathic urge urinary incontinence and botulinum A injection. J Urol. 2008; 180: 217–22.

18. Sahai A, et al.: Improvement in quality of life after botulinum toxin-A injections for idiopathic detrusor overactivity: results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. BJU Int. 2009.

19. Kalsi V, et al.: Early effect on the overactive bladder symptoms following botulinum neurotoxin type A injections for detrusor overactivity. Eur Urol. 2008; 54: 181–87.

20. Holds JB, et al.: Motor nerve sprouting in human orbicularis muscle after botulinum A injection. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1990; 31: 964–67.

21. Martínek J, et al.: Treatment of patients with achalasia with botulinum toxin: a multicenter prospective cohort study. Dis Esophagus. 2003; 16: 204–09.

22. Schmid DM, et al.: Prospects and limitations of treatment with botulinum neurotoxin type A for patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. BJU Int. 2008; 102 Suppl 1: 7–10.

23. Kuschel S, et al.: Botulinum toxin-A for idiopathic overactivity of the vesical detrusor: a 2-year follow-up. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2008; 19: 905–09.

24. Reitz A, et al.: Do repeat intradetrusor botulinum toxin type a injections yield valuable results? Clinical and urodynamic results after five injections in patients with neurogenic detrusor overactivity. Eur Urol. 2007; 52: 1729–35.

25. Wenzel RG.: Pharmacology of botulinum neurotoxin serotype A. Am J Health Syst Pharm. 2004; 61: S5–10.

26. Hirst GR, et al.: Botulinum toxin B is not an effective treatment of refractory overactive bladder. Urology. 2007; 69: 69–73.

27. Kuo H-C.: Comparison of effectiveness of detrusor, suburothelial and bladder base injections of botulinum toxin a for idiopathic detrusor overactivity. J Urol. 2007; 178: 1359–63.

28. Lucioni A, et al.: Intravesical botulinum type A toxin injection in patients with overactive bladder: Trigone versus trigone-sparing injection. Can J Urol. 2006; 13: 3291–95.

29. Karsenty G, et al.: Botulinum toxin type a injections into the trigone to treat idiopathic overactive bladder do not induce vesicoureteral reflux. J Urol. 2007; 177: 1011–14.

30. Mascarenhas F, et al.: Trigonal injection of botulinum toxin-A does not cause vesicoureteral reflux in neurogenic patients. Neurourol Urodyn. 2008; 27: 311–14.

31. Antonucci F, et al.: Long-distance retrograde effects of botulinum neurotoxin A. J Neurosci. 2008; 28: 3689–96.