

Pathologische Verfahren könnten die IC-Diagnose präzisieren

Urologen sollten einen Pathologen hinzuziehen und diesen zu einer speziellen Untersuchung anhalten.

Unter den Pathologen ist die Kenntnis nur unzureichend verbreitet, dass sich hinter dem Bild einer scheinbar schweren, chronisch unspezifischen Urozystitis auch eine interstitielle Cystitis (IC) verbergen kann. So unterbleibt nach Ansicht von Prof. Dr. S. Störkel vom Institut für Pathologie, Kliniken Wuppertal GmbH, unter Umständen bei fehlendem oder nicht mitgeteiltem Verdacht des Urologen auf Vorliegen einer interstitiellen Cystitis die entsprechende diagnostische Sensibilisierung des Pathologen, und es kommt zu einer verfehlten Diagnose.

Darüber hinaus sieht Störkel aber auch weitere Gründe, die zu einer ungenauen Diagnostik der IC führen: Zum einen gibt es bis heute keine verbindliche morphologische Beschreibung des Krankheitsbildes IC, zum anderen ist die pathologisch anatomische Diagnose einer IC nicht am Routine-HE-Schnitt zu stellen. Hier bedarf es zusätzlicher Diagnose-Methoden.

Denn pathologisch anatomisch existiert die interstitielle Cystitis in zwei Formen: die seit der Erstbeschreibung 1887 bekannte Spätform mit dem Hunnerschen Ulkus und die seit 1978 bekannte Frühform mit petechialen Hämorrhagien. Im Verlauf der Erkrankung findet sich eine an Schwere zunehmende chronische Entzündung der Lamina propria mit Lymphozyten (vornehmlich T-Zellen mit Verschiebung der CD 4+ und CD 8+ Ratio sowie (T-Zellen)) und Plasmazellen in Verbindung mit einem Ödem und dilatierten Venolen (Folge der Prostaglandin- und Histamin-Freisetzung aus den Mastzellen).

Gefäßproliferate (Folge einer Heparinausschüttung aus Mastzellen) und eine Denudation der Mukosa als Ausdruck einer entzündungsbedingten Fragilität des Urothels kommen hinzu. Petechiale Hämorrhagien und gelegentlich Rupturen der Schleimhaut, in Spätfällen Ulzerationen und Granulationsgewebsbildungen sowie interfazikuläre und intrafazikuläre Fibrosierung der Muskulatur runden das soweit relativ uncharakteristische morphologische Erscheinungsbild der IC ab. Wegweisend für die morphologische Diagnostik sei, so Störkel, der Nachweis einer Mastzell-Vermehrung in der Lamina propria und der Muskularis. Dieser Nachweis erfolge mittels konventioneller Giemsa oder idealerweise mittels einer auf fünf Tage verlängerten Toluidinblau-Färbung, die auch die Mukosa-Mastzellen zur Darstellung bringt. Erhöhte Mastzellzahlen über 28/mm² seien bei allen Spätformen der interstitiellen Cystitis zu finden, während die Frühformen ein breiteres Spektrum tendenziell deutlich erhöhter Mastzellzahlen zeigten.

Die Vermehrung von Mastzellen im Rahmen einer chronischen Urozystitis sei aus pathologisch-anatomischer Sicht deshalb als diagnostisch wegweisend für eine IC anzusehen.

Ein weiterer, wesentlicher und in den letzten Jahren in den Vordergrund gerückter diagnostisch relevanter Faktor sei die Proliferation von Nervenfasern, die mittels einer immunhistologischen S-100 oder NSE-Färbung erfaßt werde.

Während im Normalfall nur einzelne große Nervenfaszikel im Interstitium lagern, kommt es bei der IC zu einer massiven Proliferation vor allem in den Muskelbündeln der Detrusormuskulatur, so dass ein dichtes Netz kleiner inter- und intramyozytärer

Nervenfasern resultiert, die Neurotransmitter wie vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP) und Neuropeptid (NPY) lokal freisetzen. Dieser morphologische Befund ist als pathognomonisch für das Entzündungsgeschehen bei der IC anzusehen, so dass die Befundkonstellation einer schweren chronischen Urozystitis in Verbindung mit einer Mastozytose und Nervenfaserproliferation den Pathologen veranlassen muss, an der Biopsie die Diagnose einer IC zu stellen.

Da, wie Prof. Störkel erläutert, die Ätiologie und Pathogenese der IC nach wie vor als nicht geklärt anzusehen seien, vermittelten diese Befunde darüber hinaus Hinweise auf eine entzündliche, immunologisch zellbedingte Pathogenese, deren morphologisches Substrat als Grundlage der Diagnostik dient. Die auffallende Assoziation mit Mastzellen, die eine erste Abwehrlinie bei Expositionen mit Allergenen darstellen, und die charakteristische Nervenfaserproliferation sind nach Störkels Ausführung Folge einer Zytokin-vermittelten Entzündungsreaktion. Mastzellen weisen nicht nur eine Fülle von Entzündungsmediatoren in ihren zytoplasmatischen Granulen auf, sondern sie tragen auch verschiedene Rezeptoren auf ihrer Zellmembran, von denen der CD 40 Rezeptor in der Lage ist, Homologien des Nerve Growth Factors und Tumor Necrosis Factors zu erfassen. Diese Mediatoren werden u. a. bei der IC von Makrophagen gebildet. Da CD 40 auch auf B-Zellen gefunden wird und zusammen mit Interleukin 4 B-Zellen stimulieren kann, auf eine IgE-Synthese umzuschalten, ergibt sich die Möglichkeit einer IgE-Synthese in situ, also einer lokalen Allergenreaktion. Hieraus sieht sich Prof. Störkel in der Hypothese bestärkt, dass das Mikroenvironment des Gewebes bei einer IC in der Lage ist, die Entwicklung des chronischen Krankheitsprozesses zu regulieren. Darüber hinaus produzieren Mastzellen eine Reihe weiterer Mediatoren wie das in den intrazytoplasmatischen Granula gespeicherte Histamin, das bei der IC mit erhöhten Spiegeln seines Metaboliten Methylhistamin im Urin nachzuweisen ist. Auch proteolytische Enzyme wie Trypsin, das ein potentes Mitogen für Fibroblasten darstellt und für das Gewebsremodeling in chronischen Entzündungen mitverantwortlich ist, finden sich in den Mastzellen.

Konsequente Alterationen der extrazellulären Matrix, die im Rahmen eines Gewebsremodelings entstehen, können ferner zu einer Degranulation von Mastzellen führen, was letztlich für eine Perpetuierung des Entzündungsprozesses in der Blase von Bedeutung sein könnte. Basierend auf den gewonnenen Erkenntnissen stellt Störkel daher zwei Forderungen für die morphologische Diagnostik: Der Urologe sollte bei dem geringsten Verdacht auf das Vorliegen einer interstitiellen Cystitis diesen Verdacht dem Pathologen mitteilen, damit an der Biopsie eine erweiterte morphologische Diagnostik unter Einschluss einer Giemsa-Färbung (Mastzellnachweis) und immunhistologischen Nervenfaserdarstellung durchgeführt werde.

Auf der Basis dieses pathohistologischen Befundes, der Zusammenschau mit der Anamnese und den klinischen Befunden, könne dann die diagnostische Unsicherheit im Früh- wie im Spätstadium der interstitiellen Cystitis überwunden werden. Die IC stelle damit, so die Meinung Störkels, keine Ausschlussdiagnose mehr dar.

Die derzeitigen Forschungen zur differenzierten Betrachtung immunologischer Prozesse unter Berücksichtigung der komplexen Zytokin- und Mediator-Netzwerke würden es ermöglichen, nicht nur die Ätiologie und Pathogenese der interstitiellen Cystitis aufzuklären, sondern auch die Diagnostik zu erleichtern und einen kausalen Therapieansatz zu finden.