

Der Trosipiumchlorid-Test als Prognostikum für die Wirksamkeit einer oralen  
antimuskarinergen Therapie bei Patienten mit überaktiver Harnblase

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Pleiß, Maike  
aus Lahnstein

Gießen 2017

Aus dem medizinischen Zentrum für Chirurgie, Anästhesiologie und Urologie  
Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie  
der Justus-Liebig-Universität Gießen  
Direktor: Prof. Dr. med. F. Wagenlehner

1. Gutachter: Prof. Dr. Dr. Bschiepfer
2. Gutachter: Prof. Dr. Günther

Tag der Disputation: 14.05.2018

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Anatomie des unteren Harntrakts .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2</b>	<b>Die überaktive Blase (overactive bladder, OAB) .....</b>	<b>4</b>
1.2.1	Definition und Symptome .....	4
1.2.2	Epidemiologie und sozioökonomische Aspekte .....	5
1.2.3	Ätiologie .....	6
<b>1.3</b>	<b>Klinische und apparative Diagnostik .....</b>	<b>9</b>
1.3.1	Anamnese .....	9
1.3.2	Körperliche Untersuchung .....	10
1.3.3	Miktionstrinkprotokoll .....	10
1.3.4	Urinuntersuchung .....	11
1.3.5	Uroflowmetrie .....	11
1.3.6	Sonographie .....	11
1.3.7	Cystomannometrie (CMM) .....	12
1.3.8	Cystoskopie .....	13
1.3.9	Biomarker .....	13
<b>1.4</b>	<b>Die Behandlung der überaktiven Blase .....</b>	<b>15</b>
1.4.1	Antimuskarinika (AM) .....	15
1.4.1.1	Wirkweise von Antimuskarinika .....	16
1.4.1.2	Nebenwirkungen .....	17
1.4.2	Weitere Therapieoptionen .....	18
<b>1.5</b>	<b>Zielsetzung der Arbeit .....</b>	<b>21</b>
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>22</b>
<b>2.1</b>	<b>Patientenkollektiv .....</b>	<b>22</b>
<b>2.2</b>	<b>Cystomannometrie (CMM) .....</b>	<b>23</b>
2.2.1	Untersuchungsvorbereitungen .....	23
2.2.2	Untersuchungsablauf .....	25
2.2.3	Tropiumchlorid-Test (TCT) .....	26
2.2.4	Messwerte .....	27
2.2.4.1	Normalbefunde einer Cystomannometrie .....	31
<b>2.3</b>	<b>Spezielle Präparate .....</b>	<b>31</b>

<b>2.4</b>	<b>Kontrolle von Puls und Blutdruck während des Trospiumchlorid-Tests.....</b>	<b>33</b>
<b>2.5</b>	<b>Maximale Uroflow- und Restharnbestimmung unter oraler Therapie mit Antimuskarinika.</b>	<b>34</b>
<b>2.6</b>	<b>Statistik.....</b>	<b>35</b>
<b>2.7</b>	<b>Ethik .....</b>	<b>36</b>
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>37</b>
<b>3.1</b>	<b>Patientenkollektiv .....</b>	<b>37</b>
<b>3.2</b>	<b>Blasenfüllungsphase .....</b>	<b>39</b>
3.2.1	Gruppe 1 (G1) Trospiumchlorid 3x15mg/d, Darifenacin 1x15mg/d, Fesoterodin 1x4mg/d... 39	
3.2.1.1	Auftreten einer Detrusorhyperaktivität (G1) .....	39
3.2.1.2	Blasenfüllungsvolumen bei erster Detrusorhyperaktivität (G1) .....	40
3.2.1.3	Maximaler Detrusordruck während erster Detrusorhyperaktivität (G1).....	42
3.2.1.4	Maximaler Detrusordruck während Blasenfüllungsphase (G1).....	43
3.2.1.5	Auftreten einer Inkontinenz (G1) .....	46
3.2.1.6	Blasenfüllungsvolumen bei erster Inkontinenz (G1) .....	48
3.2.1.7	Urinverlustmenge pro 100ml Infusionsvolumen (G1).....	49
3.2.1.8	Maximales Blasenfüllungsvolumen (max. BFV) (G1).....	50
3.2.1.9	Blasensensitivität (G1) .....	51
3.2.2	Gruppe 2 (G2) Trospiumchlorid 3x30mg/d .....	53
3.2.2.1	Auftreten einer Detrusorhyperaktivität (G2) .....	53
3.2.2.2	Blasenfüllungsvolumen bei erster Detrusorhyperaktivität (G2) .....	54
3.2.2.3	Maximaler Detrusordruck während erster Detrusorhyperaktivität (G2).....	56
3.2.2.4	Maximaler Detrusordruck während Blasenfüllungsphase (G2).....	57
3.2.2.5	Auftreten einer Inkontinenz (G2) .....	60
3.2.2.6	Blasenfüllungsvolumen bei erster Inkontinenz (G2) .....	61
3.2.2.7	Urinverlustmenge pro 100ml Infusionsvolumen (G2).....	63
3.2.2.8	Maximales Blasenfüllungsvolumen (max. BFV) (G2).....	63
3.2.2.9	Blasensensitivität (G2) .....	65
<b>3.3</b>	<b>Miktionsphase.....</b>	<b>66</b>
3.3.1	Gruppe 1 (G1) Trospiumchlorid 3x15mg/d, Darifenacin 1x15mg/d, Fesoterodin 1x4mg/d... 66	
3.3.1.1	Maximaler Detrusordruck während Miktion (G1).....	66
3.3.1.2	Miktionsvolumen pro 100ml Blasenfüllungsvolumen (G1) .....	68
3.3.1.3	Maximale Flussgeschwindigkeit während Miktion (G1) .....	68
3.3.1.4	Auftreten von Restharn (G1) .....	70
3.3.1.5	Harnverhalt (G1) .....	70
3.3.2	Gruppe 2 (G2) Trospiumchlorid 3x30mg/d .....	72

3.3.2.1	Maximaler Detrusordruck während Miktion (G2).....	72
3.3.2.2	Miktionsvolumen pro 100ml Blasenfüllungsvolumen (G2) .....	73
3.3.2.3	Maximale Flussgeschwindigkeit während Miktion (G2) .....	74
3.3.2.4	Auftreten von Restharn (G2) .....	75
3.3.2.5	Harnverhalt (G2) .....	76
<b>3.4</b>	<b>Verhalten von Puls und Blutdruck während des Trospiumchlorid-Tests .....</b>	<b>78</b>
3.4.1	Puls .....	78
3.4.2	Blutdruck .....	79
3.4.2.1	Systolischer Blutdruck.....	79
3.4.2.2	Diastolischer Blutdruck .....	80
3.4.2.3	Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD).....	81
<b>3.5</b>	<b>Maximale Uroflow- und Restharnbestimmung unter oraler Therapie mit Antimuskarinika. 83</b>	
3.5.1	Maximale Uroflow- und Restharnbestimmung Gruppe 1 (G1) Trospiumchlorid 3x15mg/d, Darifenacin 1x15mg/d, Fesoterodin 1x4mg/d.....	83
3.5.1.1	Maximaler Uroflow (G1) .....	83
3.5.1.2	Miktionsvolumen (G1) .....	84
3.5.1.3	Restharn (G1) .....	84
3.5.2	Maximale Uroflow- und Restharnbestimmung Gruppe 2 (G2) Trospiumchlorid 3x30mg/d..	85
3.5.2.1	Maximaler Uroflow (G2) .....	85
3.5.2.2	Miktionsvolumen (G2) .....	85
3.5.2.3	Restharn (G2) .....	86
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>87</b>
<b>4.1</b>	<b>Patientenkollektiv .....</b>	<b>87</b>
<b>4.2</b>	<b>Blasenfüllungsphase .....</b>	<b>88</b>
4.2.1	Auftreten einer Detrusorhyperaktivität .....	88
4.2.2	Maximaler Detrusordruck in der Blasenfüllungsphase .....	89
4.2.3	Auftreten einer Inkontinenz und die Urinverlustmenge .....	90
4.2.4	Maximales Blasenfüllungsvolumen (max. BFV) .....	92
4.2.5	Blasensensitivität .....	93
<b>4.3</b>	<b>Miktionsphase .....</b>	<b>96</b>
4.3.1	Maximaler Detrusordruck während Miktion.....	96
4.3.2	Miktionsvolumen .....	96
4.3.3	Maximale Flussgeschwindigkeit während Miktion .....	97
4.3.4	Auftreten von Restharn .....	98
4.3.5	Harnverhalt .....	99

<b>4.4</b>	<b>Puls und Blutdruckwerte während des Trospiumchlorid-Tests.....</b>	<b>101</b>
<b>4.5</b>	<b>Maximaler Uroflow und Restharn unter oraler Therapie mit Antimuskarinika .....</b>	<b>102</b>
<b>4.6</b>	<b>Vergleich Gruppe 1 (G1) und Gruppe 2 (G2) .....</b>	<b>103</b>
4.6.1	Vergleich G1 und G2 - Blasenfüllungsphase .....	103
4.6.2	Vergleich G1 und G2 - Miktionsphase .....	106
<b>4.7</b>	<b>Cystomanometrie .....</b>	<b>107</b>
<b>4.8</b>	<b>Behandlung mit erhöhten Dosen von Trospiumchlorid .....</b>	<b>108</b>
<b>4.9</b>	<b>Die Bedeutung des Trospiumchlorid-Tests (TCT) .....</b>	<b>109</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>110</b>
<b>6</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>112</b>
<b>7</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>114</b>
<b>8</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>116</b>
<b>9</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>118</b>
<b>10</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>120</b>

**Ehrenwörtliche Erklärung**

**Danksagung**

**Lebenslauf**

# 1 Einleitung

## 1.1 Anatomie des unteren Harntrakts

Der untere Harntrakt sowie die inneren weiblichen Genitale liegen extraperitoneal im kleinen Becken [41]. Die ca. 25-30cm langen, retroperitoneal gelegenen Ureteren enden als Ostien in der Harnblase. Das letzte Stück der Ureteren verläuft schräg intramural in der Harnblasenwand und sorgt so während der Miktion für einen funktionellen Verschluss der Ureterostien als Schutz vor Reflux [124].

Die Harnblase ist ein muskuläres Hohlorgan mit einem physiologischen Füllungsvolumen von 300–500ml [43]. Die Harnblasenwand besteht aus drei Schichten glatter Muskulatur (*M. detrusor vesicae*): einer inneren und äußeren Längsmuskelschicht und einer mittleren, mehr zirkulär verlaufenden Muskelschicht. Am Blasenhals verlaufen die Detrusormuskelschichten zirkulär und sind somit als *M. sphincter urethrae internus* an der Kontinenzfunktion mitbeteiligt [102]. Ausgekleidet ist die Harnblase von einem Übergangsepithel (*Urothel*), dessen Höhe und Schichtenzahl vom Füllungs- bzw. Dehnungszustand der Harnblase abhängig ist und das im distalen Abschnitt der Urethra in ein unverhorntes Plattenepithel übergeht.

Die Urethra beginnt im Bereich des Blasenhalses im Ostium urethrae internum. Die weibliche Harnröhre läuft geradlinig und ist ca. drei bis fünf Zentimeter lang. Im Unterschied zur weiblichen Urethra ist die männliche Urethra Harn- und Geschlechtsweg. Sie ist im Durchschnitt ca. 20cm lang und durchzieht die Prostata, wo die Samenwege im *Colliculus seminalis* zusammen mit den Ausführungsgängen von Prostata und Samenblase münden [124].

Die Innervation des unteren Harntraktes erfolgt durch Interaktionen zwischen dem zentralen und peripheren Nervensystem. Es bedarf einer komplexen Interaktion der Nervensysteme, um die gegensätzlichen Phasen von Speicherung und Entleerung der Harnblase ausreichend und sicher steuern zu können [129].

Die Tabelle 1 gibt einen Überblick über den Ursprung der verschiedenen peripheren Nerven, die Umschaltung des Parasympathikus und Sympathikus im Ganglion auf das

zweite Neuron sowie die jeweiligen Transmitter und Rezeptoren am Erfolgsorgan Harnblase:

Tab. 1: Die peripheren Nerven der Harnblase mit ihren jeweiligen Transmittern und Rezeptoren

<b>Autonome und somatische Nerven:</b>	<b>Transmitter und Rezeptor am Ganglion:</b>	<b>Transmitter und Rezeptor an der Harnblase:</b>
<i>Nervus hypogastricus</i> (T10-L2) sympathischer Nerv	Acetylcholin über <i>Nikotinrezeptoren</i>	Noradrenalin über $\alpha$ und $\beta$ <i>Adrenozeptoren</i>
<i>Nervus pelvicus</i> (S2-S4) parasympathischer Nerv	Acetylcholin über <i>Muskarinrezeptoren M1</i>	Acetylcholin über <i>Muskarinrezeptoren M2 und M3</i>
<i>Nervus pudendus</i> (S2-S4) somatischer Nerv	—————	Acetylcholin über <i>Nikotinrezeptoren</i>

Der Parasympathikus ist ausschlaggebend für die Miktion und sorgt für eine Kontraktion des *M. detrusor vesicae*. Bei gleichzeitiger Relaxation des *M. sphincter urethrae internus* und Öffnung des Harnblasenhalses kommt es zur Miktion. Der Sympathikus antagonisiert den Einfluss der parasympathischen Innervation und ermöglicht durch Entspannung des Detrusors und Kontraktion des glattgestreiften *M. sphincter urethrae internus* die Blasenfüllung.

Die willkürliche Steuerung der Beckenbodenmuskulatur inklusive des quergestreiften *M. sphincter urethrae externus* erfolgt über den *N. pudendus* und separate somatomotorische Fasern aus S2-S4 [129].

Die zentrale Detrusorsteuerung wird vorwiegend durch Interaktionen zwischen der Hirnrinde des *Frontallappens* und dem *pontinen Miktionszentrum* im Hirnstamm vorgenommen. Von dort ziehen spinale Bahnen im *Tractus reticulospianlis* zum *sakralen Miktionszentrum* (S2-S4), wo die zerebral kontrollierten Befehle auf die peripheren *somato-* und *viszeromotorischen Fasern* umgeschaltet werden [23].

Während der Speicherphase fungiert das *pontine Miktionszentrum* als zentraler Inhibitor, indem Signale zum *sakralen Miktionszentrum* geleitet werden, welche für eine Relaxation des Detrusors sowie eine Kontraktion des *M. sphincter urethrae internus* sorgen. Dehnungsrezeptoren der Harnblasenwand werden bei zunehmendem Füllungsgrad der Harnblase aktiviert und vermitteln über afferente spinale Bahnen zentral Harndrang. Die Miktion wird zentral kontrolliert und kann willkürlich eingeleitet werden [15]. Wird der Miktionsreflex zugelassen, vermitteln efferente Bahnen dem sakralen Miktionszentrum den Befehl zur Miktion, woraufhin es zur Kontraktion des Detrusors bei gleichzeitiger Relaxation des inneren Schließmuskels kommt. Bei nun noch willentlichem Öffnen des äußeren Schließmuskels kann die Harnentleerung beginnen.

## 1.2 Die überaktive Blase (overactive bladder, OAB)

### 1.2.1 Definition und Symptome

Der Symptomkomplex der überaktiven Blase (*overactive bladder*, OAB) ist eine symptomatische Diagnose, welche häufigen Harndrang (*urgency*), mit oder ohne Dranginkontinenz (*urge urinary incontinence*, UUI), meistens verbunden mit Nykturie und erhöhter Miktionsfrequenz beinhaltet [1], wenn zeitgleich eine lokale Harnwegspathologie (Harnwegsinfekt, Tumor, Steine, metabolische oder hormonelle Entgleisungen) ausgeschlossen wurde. Die Definition wurde im Jahr 2002 von der International Continence Society (ICS) eingeführt und sorgte somit für eine weltweite Vereinheitlichung [142].

Das Schlüsselsymptom stellt die *urgency* dar [5]. Zusätzlich leidet ein Großteil der Patienten an Nykturie (Vorkommen bei Männern (♂) 56%, bei Frauen (♀) 40%) [132]. Insgesamt weisen ca. ein Drittel der OAB-Patienten eine Dranginkontinenz auf [134]. In diesen Fällen kann man von einer *OAB wet* sprechen. Fehlt hingegen beim Symptomkomplex die Inkontinenz, ist es eine *OAB dry*. Frauen sind deutlich häufiger von einer Inkontinenz betroffen als das männliche Geschlecht (OAB dry: ♂ 84%, ♀ 45%, OAB wet: ♂ 16%, ♀ 55%) [127].

Häufig wird dieser Symptomkomplex durch eine Detrusorhyperaktivität (DHA) hervorgerufen und kann urodynamisch nachgewiesen werden. Unter einer DHA versteht man die unfreiwillige Kontraktion des *M. detrusor vesicae* während der Blasenfüllungsphase [1, 4]. Al-Ghazo et al. geben in ihrer Studie aus dem Jahr 2011 die Häufigkeit einer DHA bei Patienten mit OAB bei Männern mit 76% und bei Frauen mit 58% an. Ein deutlicher Anstieg der Prävalenz der DHA zeigt sich bei zusätzlichem Bestehen einer UUI (♂ 93%, ♀ 70%) [7]. Bei Patienten mit DHA treten häufig die OAB-Symptome verstärkt im Vergleich zu Patienten ohne DHA auf [44]. Lässt sich urodynamisch keine DHA nachweisen, wird von einer Detrusorhypersensitivität ausgegangen und von einer „sensorischen Drangsymptomatik“ gesprochen [52].

### 1.2.2 Epidemiologie und sozioökonomische Aspekte

Die Prävalenz der OAB variiert weltweit in den verschiedensten Studien zwischen 3%-43% beträchtlich [98]. In den Jahren 2001 und 2003 ergaben groß angelegte Studien in Europa und den USA, dass bis zu 16% der Bevölkerung unter den Symptomen der OAB leiden, wobei die Prävalenzen unter Männern (16%) und Frauen (16,9%) annähernd identisch waren [97, 127]. Milsom et al. berücksichtigten hier jedoch nur Bevölkerungsanteile, welche das 40. Lebensjahr überschritten hatten. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, dass die Prävalenz der OAB mit steigendem Lebensalter zunimmt [97].

Die *Epic-Studie* aus dem Jahr 2005 von Irwin et al. ist mit 19165 Befragten (>18 Jahre) aus insgesamt fünf Ländern (Deutschland, Kanada, Italien, Schweden, Großbritannien) die bisher größte Studie zur Prävalenz der OAB. Die Telefonbefragung berücksichtigte die aktuelle ICS Definition der OAB aus dem Jahr 2002 und ergab bei 11,8% der Befragten eine OAB-Symptomatik. Frauen waren mit 12,8% geringfügig häufiger betroffen als Männer mit 10,8% [66].

Bei Personen mit bestehender OAB-Symptomatik lässt sich ebenfalls eine deutliche Zunahme der Dranginkontinenz mit steigendem Lebensalter verzeichnen: So wiesen Stewart et al. 2003 in einer amerikanischen Studie bei Frauen bereits ab dem 44. Lebensjahr einen entscheidenden Anstieg der UUI von zunächst 2% auf 19% auf. Bei Männern hingegen lässt sich erst ab dem 64. Lebensjahr eine bedeutende Veränderung der Prävalenz der UUI von 0,3% auf 8,9% verzeichnen [127].

Weltweit sind Millionen von Menschen von den Symptomen der OAB betroffen – Tendenz steigend [58, 65]. Patienten fühlen sich durch die bestehenden Symptome verunsichert und in ihrer Mobilität eingeschränkt. Eine Erkrankung mit den Symptomen einer OAB nimmt häufig negativ Einfluss auf die Lebensqualität und ruft eine Leistungsabnahme in sämtlichen Lebensbereichen hervor [5, 58]. Die Schlafqualität sowie die psychische Verfassung sind nicht selten gemindert [127, 140]. So nimmt die OAB Einfluss auf soziale, seelische, berufliche, heimische, körperliche und sexuelle Lebensbereiche und endet teils in gemindertem Selbstwertgefühl und Depressionen [134]. Überraschend ist daher, dass nur ca. 60% der Betroffenen aufgrund der Symptome

bisher einen Arzt aufsuchten und nur ca. ein Viertel dieser Patienten aktuell eine Therapie zur Behandlung der OAB erhält [57, 67, 97].

Bei stetig steigender Lebenserwartung und Behandlungskosten in Milliardenhöhe spielt der Symptomkomplex OAB weltweit eine nicht unbedeutende sozioökonomische Rolle [119, 134]. Allein in Deutschland sind ca. 6,5 Millionen Menschen betroffen. Hinzu kommt eine jährliche Inzidenz von Komorbiditäten, wie z.B. Frakturen (~12.000), welche v.a. aus Stürzen während nächtlicher Toilettengänge resultieren. Insgesamt belaufen sich die Kosten, verursacht durch die überaktive Harnblase, in Deutschland jährlich auf ca. vier Milliarden Euro. Die Höhe der anfallenden Kosten stellt eine nicht unwesentliche Belastung für das Gesundheitssystem dar und ist vergleichbar mit anderen chronischen Erkrankungen wie Demenz oder Diabetes mellitus [79].

### 1.2.3 Ätiologie

Die Ätiologie der OAB ist noch immer weitestgehend unbekannt und krankheitsunspezifisch. Eine grobe Einteilung kann in eine neurogene und eine idiopathische Form erfolgen.

Einer neurogenen DHA liegt die Schädigung der zentralen oder peripheren Innervation der Blase zu Grunde, welche in erster Linie durch Erkrankungen, aber auch iatrogen bedingt sein kann:

- mit vorwiegend zerebraler Lokalisation kommen Parkinson, Schlaganfälle, Demenz, Tumore etc. als Ursache in Frage [51, 67].
- am Rückenmark sind v.a. traumatische Läsionen, Bandscheibenvorfälle, Multiple Sklerose, Fehlbildungen und Myelitiden zu nennen [57].
- am peripheren Nervensystem spielen u.a. Neuropathien eine Rolle [57].
- verschiedene Medikamente, wie z.B. Psychopharmaka haben Einfluss auf das parasympathische bzw. sympathische Nervensystem [129].

Bei zentral neurogenen Störungen kommt es zu Störungen der zentralen Inhibition des Miktionsreflexes. Die Prävalenz der OAB unter Patienten mit neurologischen Grunderkrankungen, wie z.B. Multiple Sklerose, Parkinson oder Schlaganfällen liegt mit

ca. 30% um ein Vielfaches höher im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung [51, 67]. Zusätzlich scheint dieses Patientenkollektiv unter einem höheren Leidensdruck und größerer Beeinflussung der Lebensqualität in Bezug auf die OAB zu stehen [51, 109]. Nicht in allen Fällen ist ein Nachweis der ursächlich neurologischen Erkrankung möglich [69].

Eine idiopathische Form der DHA liegt vor, wenn keine Ursache der OAB-Symptome festgestellt werden kann. Psychische Probleme oder strukturelle Blasenveränderungen, wie Bindegewebs- oder Rezeptorveränderungen bzw. Störungen in der Interzellularverkoppelung können hier ebenfalls ursächlich für das Entstehen einer DHA sein [38]. Zudem kann eine DHA im Rahmen einer Blasenauslassobstruktion (*bladder outlet obstruction*, BOO) entstehen und steht in Beziehung zur benignen Prostatahypertrophie (BPH) [57, 78]. Bei Frauen kann zudem u.a. eine Zystozele eine Drangsymptomatik hervorrufen [121].

Potentielle Risikofaktoren für das Entstehen einer OAB wurden 2011 von Wang et al. in China anhand einer randomisierten Umfrage bei über 14.000 Personen diagnostiziert: Handwerkliche Berufe, höheres Lebensalter, geringer Bildungsstand, Alkoholkonsum und Übergewicht scheinen das Entstehen der OAB zu begünstigen [140]. Ikeda et al. zeigten bei Senioren mit Depressionen ein erhöhtes Vorkommen der überaktiven Blase im Vergleich zu psychisch Gesunden (odds ratio 2,37) [64]. Jo et al. wiesen 2012 ein überproportionales Auftreten von OAB-Symptomen bei Patienten mit Osteoporose, Asthma, Rhinitis und Katarakt nach [68]. Bei männlichen Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom wurde ebenfalls ein vermehrtes Vorkommen von OAB-Symptomen beschrieben [75]. In einem taiwanesischen Diabetes-Zentrum ergab ein Screening unter Patienten mit Typ 2 Diabetes, dass fast jeder Vierte (22,5%) zusätzlich an einer OAB leidet. Harnblasenüberaktivität scheint zudem mit der chronischen Herzinsuffizienz und Arteriosklerose assoziiert zu sein: hohe *NYHA-Stadien* ( $\geq 3$ ) korrelieren mit einem signifikant höheren Auftreten von OAB-Symptomen [31, 145]. Die Gründe für die Korrelation der genannten Risikofaktoren mit dem Symptomkomplex der OAB sind bisher größtenteils noch unklar und erscheinen teilweise sogar abwegig. Daher werden in Zukunft weitere Studien zur Klärung der Ätiologie sowie möglicher Risikofaktoren der OAB notwendig sein.

Zunehmend sehen epidemiologische und genetische Nachforschungen Verbindungen zwischen kindlichen urologischen Beschwerden, wie z.B. Enuresis, und dem Auftreten von OAB-Symptomen unter Erwachsenen. Möglicherweise trägt ein Zusammenspiel von prädisponierenden Faktoren, Verhaltens- und/oder Umweltfaktoren zu dem Entstehen von OAB-Beschwerden bei [114].

## 1.3 Klinische und apparative Diagnostik

Um die Diagnose einer OAB zu stellen, ist eine gewisse Basisdiagnostik von Nöten, welche zusätzlich dem Ausschluss von „lokalen Harnwegspathologien“ dienen soll [119].

### 1.3.1 Anamnese

Da die Diagnose „*overactive bladder*“ laut Definition eine symptomatische Diagnose ist und nicht auf Messparametern beruht [122], ist die vollständige Erfassung der Anamnese von besonders großer Bedeutung [144]. Folgende Aspekte sollten berücksichtigt werden [120, 121]:

- Miktionsfrequenz
- Miktionsmenge
- (imperativer) Drang mit oder ohne Dranginkontinenz
- Nykturie
- Belastungsinkontinenz
- Vorlagenverbrauch
- Trinkmenge
- Harnwegsinfekt, Hämaturie
- Metabolische, neurologische, endokrine Erkrankungen
- Medikamentenanamnese
- Schwangerschaften, Geburten
- Voroperationen, Manipulationen an der Harnröhre mit Kathetern
- Sexual- und Defäkationsanamnese
- Sozial- und Familienanamnese
- Beeinträchtigung der Lebensqualität, Leidensdruck

Die Anwendung von Fragebögen kann dem behandelnden Arzt weitere Aufschlüsse über die Symptome (*International Consultation Incontinence Questionnaire (ICIQ-SF 2004)*, *Gaudenz-Bogen*, *Detrusor Instability Score*, *Overactive bladder symptom score (OABSS)*) [16, 62] und die Beeinflussung der Lebensqualität (*King`s Health Questionnaire (KHQ)*, *Incontinence Quality of Life Measure*) geben [92].

### 1.3.2 Körperliche Untersuchung

Am Anfang jedes Patientenkontaktes schließt sich die klinische Untersuchung der Anamnese an. Die körperliche Untersuchung umfasst das Abdomen, das äußere Genital und die vaginale Untersuchung. Zu beurteilen sind die Beckenbodenaktivität sowie ein möglicherweise bestehender *Deszensus uteri/vaginae*, *Zysto-*, *Entero-* oder *Rektozelen*. Bei der rektalen Untersuchung ist insbesondere auf Pathologien der Prostata zu achten. Eine orientierende neurologische Untersuchung kann ebenfalls Aufschluss über die Ätiologie der OAB-Symptomatik geben.

### 1.3.3 Miktionstrinkprotokoll

Zur Objektivierung der urologischen Anamnese ist das Erstellen von Miktionstrinkprotokollen sinnvoll. Patienten werden gebeten, an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen eine einfache tabellarische Auflistung folgender Parameter zu erstellen [120]:

- Menge und Zeitpunkte der oralen Flüssigkeitsaufnahme
- Zeitpunkte der Miktionen
- Miktionsvolumen
- Harndrang, Schmerzhaftigkeit bei der Miktion
- Urinverlust ja/nein, zu welchen Zeitpunkten
- Tätigkeit des Patienten während des Tages

Miktionstrinkprotokolle bilden eine wichtige Hilfe zur Diagnosefindung bzw. geben Hinweise für mögliche Differentialdiagnosen [58]. So könnten beispielsweise eine isolierte Nykturie für eine kardiale Insuffizienz oder das Vorliegen einer kleinen Blasenkapazität tagsüber bei normalen Miktionsvolumina nachts für eine psychogene Blasenentleerungsstörung sprechen [27].

Aktuell findet sich jedoch unter einer Vielzahl verschiedenster Miktionstrinkprotokolle noch keine valide auswertbare Variante [25].

### 1.3.4 Urinuntersuchung

Eine Urinuntersuchung gehört obligatorisch zur Diagnostik bei bestehender OAB-Symptomatik. Sie dient dem Ausschluss eines Harnwegsinfektes und weist eine möglicherweise bestehende Proteinurie und Glukosurie nach. Es sollten folgende Aspekte berücksichtigt werden [121]:

- Urinsediment
- Urinstreifentest (Leukozyturie, Bakteriurie, Nitrit, Hämaturie, Glukosurie, Proteinurie)
- Urinkultur

Bei nachgewiesener Hämaturie ist eine weitergehende Diagnostik dringend indiziert, um bösartige Erkrankungen wie z.B. Tumore des Urogenitaltraktes auszuschließen.

### 1.3.5 Uroflowmetrie

Als nichtinvasive Methode wird bei der Uroflowmetrie die Urinmenge pro Zeiteinheit (ml/s) gemessen [34]. Die normale Harnflussrate beträgt ca. 15-40ml/s, wobei Werte unter 15ml/s pathologisch sind und auf ein Abflusshindernis oder eine myogene Komponente hindeuten [42]. Vor allem bei Männern mit OAB gehört die Uroflowmetrie zur Basisdiagnostik, um eine möglicherweise bestehende BOO zu diagnostizieren. Da 20%-75% der Männer mit einer BOO irritative Symptome wie bei einer OAB haben, ist diese Information differentialdiagnostisch wichtig [121].

Eine physiologische Miktion läuft kontinuierlich und ohne Restharnbildung ab. Bei geringem Miktionsvolumen (<150ml) sind die Flusskurven oft nicht aussagekräftig und somit Mehrfachmessungen sinnvoll [120]. Um die Uroflowmetrie richtig bewerten zu können, sollte im Anschluss eine sonographische Restharnbestimmung erfolgen.

### 1.3.6 Sonographie

Durch die einfache Anwendung und komplette Risikofreiheit wurde die Sonographie zum am häufigsten angewendeten bildgebenden Verfahren in der Urologie [42]. Als Schallkopf wird ein *Sektor-* oder ein *Curved-Array-Schallkopf* mit 3,5–5MHz verwendet.

Sonographisch ist die Blase im gefüllten Zustand kugelförmig, mit echoleerem Inhalt und einer drei bis acht Millimeter dicken, glatt begrenzten Wand. Zur exakten Bestimmung der Blasenwanddicke bedarf es einer Harnblasenfüllung von mindestens 250ml [104]. Mit abnehmender Füllung flacht das Blasendach zunehmend ab und die Wand wird dicker. Eine verdickte Blasenwand könnte ein Hinweis auf eine bestehende Obstruktion, DHA oder chronische Entzündung sein [103]. Die leere Blase ist oft sonographisch nicht darstellbar [35]. Aussackungen sprechen für Blasendivertikel. Blasenkonkremente stellen sich durch einen echostarken Reflex mit Schallschatten dar.

Unter physiologischen Bedingungen ist die Harnblase nach dem Wasserlassen annähernd leer. Die bestehende Restharnmenge kann durch das Ausmessen des Blasenlumens mittels der *Rotations–Ellipsoid-Formel* abgeschätzt werden [35]:

$$\text{Volumen} = (\text{Breite} \times \text{Höhe} \times \text{Tiefe}) \times 0,5$$

Größere Restharmengen können auf eine Miktionsstörung hinweisen und Folge einer Prostatahypertrophie oder einer neurogenen oder myogenen Störung sein. Mit einem transrektalen Ultraschall (TRUS) lässt sich die Größe der Prostata bestimmen. Bei Frauen dient die Perinealsonographie zur Lagebestimmung der Blase und der Urethra [34]. Zum Ausschluss von Stauung, Steinen oder Raumforderungen sollte ebenfalls eine Sonographie des oberen Harntrakts, d.h. der Nieren, erfolgen.

### 1.3.7 Cystomannometrie (CMM)

Zur weiteren Abklärung eines Patienten mit OAB-Beschwerden, jedoch über die Basisdiagnostik hinausgehend, eignet sich die Cystomannometrie (CMM) (siehe Kapitel 2.2). Bleibt nach vorausgegangener unauffälliger Basisdiagnostik ein medikamentöser Therapieversuch über mindestens vier bis sechs Wochen erfolglos, ist die Indikation zu dieser invasiven weiterführenden Diagnostik gegeben. Ebenfalls sollte eine CMM bei bestehendem Verdacht auf eine Mischinkontinenz, bei einer De-novo-Drangsymptomatik nach einer Inkontinenzoperation oder bei Hinweisen auf eine neurogene Grunderkrankung erfolgen [121, 122].

Durch die CMM kann der Untersucher differenzieren, ob die Blasenfüllung, eine unfreiwillige Detrusorkontraktion oder eine geringe Blasencompliance für das Auftreten dieser Symptome verantwortlich ist und ob die Beschwerden bei leerer Blase bzw. abfallendem Detrusordruck abklingen [40]. Es erfolgt die genaue Dokumentation von

ungewollten Urinverlusten. Ebenso versucht der Untersucher durch Befragen des Patienten nach dem Harndrang die Blasensensitivität näher zu charakterisieren. In der Miktionsphase lassen sich Aussagen über den Uroflow und über eine ggf. vorhandene subvesikale Obstruktion treffen. Im Anschluss an die Untersuchung erfolgt die Bestimmung des Restharns über den intravesikal liegenden Messkatheter.

### **1.3.8 Cystoskopie**

Endoskopische Untersuchungen können keine wesentlichen Aufschlüsse über die Speicher- und Entleerungsfunktion der Harnblase geben, sind jedoch sinnvoll, um Malignome oder Divertikel als Ursache der Blasenfunktionsstörung auszuschließen [128]. Neben einer genauen Beurteilung der Blasenschleimhaut ermöglicht die Cystoskopie ebenfalls die morphologische Begutachtung der Harnröhre. Bestehende Harnröhrenengen sowie Blasenhal- und Sphinktersklerosen können diagnostiziert werden.

### **1.3.9 Biomarker**

Ein Biomarker ist ein Indikator für eine bestimmte Erkrankung. Man benutzt sie, um Krankheiten zu diagnostizieren und in Schweregrade einzuteilen, zur Erstellung von Prognosen und als Verlaufsparemeter. Als Biomarker können beispielweise Enzyme, Hormone oder Gene dienen, welche sich unter anderem im Urin, Blut oder Gewebe nachweisen lassen [18].

In aktuellen Studien scheint v.a. der NGF (*nerve growth factor*) eine ausschlaggebende Rolle in Bezug auf die OAB zu spielen [80]. NGF ist ein Protein, welches u.a. in der Embryonalentwicklung Bedeutung hat. Durch postsynaptische Zielzellen sezerniert, wird er von aussprossenden Nervenendigungen aufgenommen und koordiniert somit das Wachstum und die Entwicklung der Neuronen. Des Weiteren scheinen bestimmte Populationen von Neuronen für das Überleben und möglicherweise auch für die Regeneration von Faktoren, wie dem NGF abhängig zu sein [89]. Im Urin und Blut gemessene NGF-Werte fallen bei Patienten mit OAB im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen signifikant höher aus [80, 126]. Zusätzlich zeigen sich bei

Verlaufsbeobachtungen unter adäquater Therapie der OAB sinkende NGF-Werte [18, 80]. Der NGF ist jedoch kein spezifischer Biomarker für die OAB, da erhöhte Werte ebenfalls bei einer Reihe anderer Erkrankungen, wie z.B. der interstitiellen Zystitis, vorkommen. Daher sind weitere Forschungen notwendig, um die Wertigkeit der Biomarker als diagnostisches und prognostisches Werkzeug in der Therapie der OAB voran zu bringen [126].

## 1.4 Die Behandlung der überaktiven Blase

Die Behandlung der OAB gestaltet sich schwierig: anstelle von Ursachenbekämpfung steht die Linderung der Symptome im Vordergrund [58]. Häufig versuchen die Patienten bereits selbst, sich durch Verhaltensänderungen, wie häufiges Wasserlassen, Reduktion der Trinkmenge und Tragen von Vorlagen, Linderung zu verschaffen. Um hohe Behandlungskosten und unerwünschte Nebenwirkungen zu vermeiden, sollte einer Pharmakotherapie eine Basisdiagnostik (s.o.) mit Abklärung möglicher Differentialdiagnosen vorausgehen [57].

### 1.4.1 Antimuskarinika (AM)

In der Behandlung der OAB stellt die Pharmakotherapie mit Antimuskarinika (AM) die *First-line Therapie* dar [10] und kann durch nicht-medikamentöse Therapieansätze (s.u.) ergänzt werden [110]. Aktuell stehen sieben verschiedene AM auf dem Markt zur Verfügung: Oxybutynin, Trospiumchlorid, Tolterodin und Propiverin haben sich bereits über Jahrzehnte in der Behandlung der OAB bewährt. In den letzten Jahren ist die Anzahl der verfügbaren Substanzen durch die Einführung von Solifenacin, Darifenacin und Fesoterodin gestiegen [2, 118]. Trospiumchlorid kann zudem intravenös verabreicht werden. Der Wirkstoff Oxybutynin steht ebenfalls zur intravesikalen und transdermalen Anwendung zur Verfügung [17]. Die Wirksamkeit aller Substanzen wurde bereits in randomisierten Doppelblindstudien und durch Metaanalysen belegt [30, 118]. Rai et al. vergleichen zudem in ihrem Review aus dem Jahr 2012 AM mit nicht-pharmazeutischen Therapieformen. Die Studie belegt die Überlegenheit der AM gegenüber einer nicht-pharmazeutischen Therapieform wie Blasentraining [110].

Klinisch relevante Unterschiede in der Wirksamkeit der einzelnen Präparate konnten nicht nachgewiesen werden [45, 76, 91, 118]. So eignet sich prinzipiell jedes der genannten Medikamente zur (Erst-) Behandlung einer OAB. Zudem scheinen Alter, Geschlecht und Art der OAB (dry vs. wet) keine relevanten Auswirkungen auf den Behandlungserfolg zu haben [117, 118].

### 1.4.1.1 Wirkweise von Antimuskarinika

AM blockieren muskarinische Acetylcholinrezeptoren, wovon fünf Subtypen existieren (M1-M5). Die Tabelle 2 gibt einen Überblick über die verschiedenen Subtypen der Muskarinrezeptoren mit ihren entsprechenden Lokalisationen und Funktionen (nach Andersson 2004) [8]:

Tab. 2: Muskarinrezeptor-Subtypen mit ihren Lokalisationen und Funktionen

<u>Muskarinrezeptor-Subtyp</u>	<u>Lokalisation</u>	<u>Funktion</u>
M1	Hirnrinde, Hippocampus, Speicheldrüsen, sympathische Ganglien	Kognitive Funktion, Produktion von Speichel- und Magensäure
M2	Glatte Muskulatur, Stammhirn, Herzmuskel	Herzfrequenz, Magensphinktertonus
M3	Glatte Muskulatur, Speicheldrüsen, Auge	Blasenkontraktion, Darmbeweglichkeit, Speichel- und Tränensekretion, Akkomodation
M4	Basales Vorderhirn, Striatum, Speicheldrüsen	Unbekannt
M5	Substantia nigra, Ziliarmuskel	Unbekannt

Auf menschlichen Detrusorzellen findet man zu 80% M2- und zu 20% M3-Rezeptoren [53]. Der gewünschte Effekt in Bezug auf die OAB entsteht in erster Linie durch die Blockade des Muskarinrezeptor-Subtyps M3, da dieser unmittelbar für die Detrusorkontraktion verantwortlich ist [45]. Die Rolle des M2-Rezeptors im Zusammenhang mit der Harnblasenüberaktivität ist noch nicht vollständig geklärt. Vermutlich sorgt er über die Hemmung inhibitorischer  $\beta$ -adrenerger Impulse, Kalium-Kanal-Blockade und/oder durch die Aktivierung unspezifischer Ionenkanäle für eine Verstärkung der M3-induzierten Detrusorkontraktion [53]. Nikotinerge Rezeptoren werden von AM nicht blockiert [112].

Muskarinische Acetylcholinrezeptoren sind postsynaptisch auf dem Detrusor lokalisiert. Präsynaptisch kommt es zur Ausschüttung von Acetylcholin aus Vesikeln. Durch Bindung von Acetylcholin an die M-Cholinozeptoren kommt es zu *G-Protein* vermittelten Effekten. Die Botenstoffe *Diacylglycerin* und *Phosphoinositoltriphosphat*

bewirken eine Kalziumausschüttung aus dem *sarkoplasmatischen Retikulum* und damit eine Kontraktion der glatten Muskulatur [71].

Zur Beurteilung des Ansprechens der AM bedarf es einer ausreichenden Therapiedauer von mindestens vier bis sechs Wochen [141]. Da jedoch die Effekte der AM nach Beendigung der Einnahme nicht bestehen bleiben, ist eine lebenslange Einnahme von Nöten [110].

Aktuell ist es noch nicht möglich, für den einzelnen Patienten die Wirksamkeit und das Ansprechen auf die antimuskarineren Medikamente vorherzusagen, da dies von vielen Faktoren abhängig ist. Neben cholinergen Neurotransmittern leisten bei der Kontraktion der Blasenmuskulatur auch adrenerge sowie nicht-adrenerge und nicht-cholinerge Systeme einen Beitrag, was einen möglichen Grund für das verschiedenartige Ansprechen auf AM darstellen könnte [9, 133].

#### **1.4.1.2 Nebenwirkungen**

Das Nebenwirkungsprofil der antimuskarineren Therapie lässt sich aus dem ubiquitären Vorkommen der muskarinen Rezeptoren ableiten: Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Kopfschmerzen, Tachykardie und Obstipation sind häufige Nebenwirkungen, aber auch Übelkeit und zentralnervöse Störungen treten bei einem Teil der Patienten auf [2, 30, 54]. Zudem ist das Risiko eines akuten Harnverhaltes erhöht [93]. Eine zusätzlich bestehende BOO stellt bei männlichen Patienten jedoch keine strikte Kontraindikation für eine antimuskarineren Therapie der OAB dar und kann mit  $\alpha$ -*Blockern* kombiniert werden [6, 14, 86].

Die möglichen Nebenwirkungen werden von den einzelnen Patienten in sehr unterschiedlichem Ausmaß wahrgenommen [58]. Neuere AM, wie z.B. Darifenacin, haben jedoch eine höhere Spezifität zu den M3-Rezeptoren der Harnblase [58]. Sie zeigen ein geringeres Auftreten von kognitiven und kardiovaskulären Nebenwirkungen, so dass diese Präparate gerade für ältere Patienten mit Komorbiditäten geeignet erscheinen [45, 96]. Dahingegen zeigten in der Vergangenheit Studien mit Oxybutynin ein vermehrtes

Auftreten von Mundtrockenheit sowie zentralnervöse Nebenwirkungen verglichen mit anderen AM [76, 106, 118].

Zusammenfassend ist festzustellen, dass AM neben einer guten Wirksamkeit auch für Patienten aller Altersklassen weitestgehend gut verträglich sind und zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten beitragen [30]. Dennoch liegen die Abbruchraten, unabhängig vom eingesetzten Wirkstoff, unter antimuskarinenger Therapie sehr hoch [46]. Nach einem Jahr nimmt nur noch ca. jeder fünfte Patient seine Medikation ein [53]. Um die Patientencompliance zu erhöhen, versucht man stetig, die Verträglichkeit der Substanzen zu verbessern. Durch Retard-Präparate und transdermale Anwendungsformen werden nebenwirkungsreiche Serum-Wirkstoffspiegelspitzen vermieden [17, 91].

#### **1.4.2 Weitere Therapieoptionen**

Mit an vorderster Stelle stehen neben AM physikalische Maßnahmen wie die Elektrostimulation. Hinzu kommen Verhaltensmodifikationen mit Trinkmengenregulierung, Toilettentraining und Beckenbodengymnastik [141].

Ein weiterer medikamentöser Ansatzpunkt neben den AM liegt v.a. für postmenopausale Frauen in der Östrogen-Substitution. Östrogenmangel bewirkt eine vaginale Atrophie, worunter sich unter Umständen eine Urge-Symptomatik entwickeln kann. Studien belegen positive Effekte für die lokale vaginale Anwendung von Östrogenen bei der Behandlung der OAB und UUI. Systemisch verabreichte Östrogene hingegen verschlechtern die bestehende OAB-Symptomatik [87, 100].

Liegt der DHA eine Blasenauflassobstruktion zu Grunde, können  $\alpha$ -Blocker zum Einsatz kommen. Für das Entstehen von irritativen Symptomen der Harnblase scheint v.a. der Rezeptor-Subtyp  $\alpha_{1d}$  mit dem dazugehörigen Neurotransmitter Noradrenalin verantwortlich zu sein [56]. Selektive  $\alpha_1$ -Blocker bewirken eine Relaxation der glatten Muskulatur im Bereich der Prostata und des Harnblasenhalses und sorgen für eine Reduktion der BOO [70].

*Phosphodiesterasen* spielen eine wichtige Rolle in der intrazellulären Regulation bzgl. der Relaxation und Kontraktion glatter Muskelzellen. Bei therapierefraktären Drangpatienten könnte, trotz fehlender Zulassung für die Behandlung der OAB, der *Phosphodiesterase-I-Inhibitor Vinpocetin* eine Alternative darstellen. Bisher fehlen jedoch Studien, welche signifikante Wirkungen der *Phosphodiesterasen-Inhibitoren* für OAB-Patienten nachweisen [133]. Zur Behandlung der BPH sind *Phosphodiesterasen* als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit einem  $\alpha$ -Blocker sinnvoll.

Minimalinvasive Behandlungsoptionen bestehen in der Neurostimulation/-modulation und der transurethralen intravesikalen Botulinumtoxininjektion.

Bei unzureichendem Therapieerfolg unter AM stellt Botulinumtoxin A eine wirksame und sichere Alternative dar [10, 47]. Das vom anaeroben Bakterium *Clostridium botulinum* gebildete Neurotoxin wird auf transurethralem Weg, submukös sowie intramuskulär disseminiert in den *M. detrusor vesicae* appliziert. Botulinumtoxin A hemmt die Freisetzung von Acetylcholin aus den Vesikeln der präsynaptischen Nervenendigungen. Die Unterbrechung der neuromuskulären Übertragung hat eine Erschlaffung des *M. detrusors* zur Folge. Der Wirkeintritt erfolgt nach wenigen Tagen [72]. Die Erfolgsraten der Botulinumtoxin-Therapie bei Patienten mit vorangegangener frustranter antimuskarinerger Behandlung werden in der Literatur mit 73% angegeben [83]. Aufgrund der lokalen Anwendung des Botulinumtoxins in der Harnblasenwand entfallen systemische Nebenwirkungen. Jedoch ist gerade bei Patienten mit inadäquater Kontraktion der Blasenmuskulatur auf mögliche hohe Restharmengen, Harnverhalte und vermehrte Harnwegsinfekte zu achten, ggf. ist ein intermittierender Einmalkatheterismus oder eine andere Form der artifiziellen Ableitung (Dauerkatheter, Bauchdeckenkatheter) notwendig [47, 83]. Durch eine Neuaussprossung der Nerven lassen die Therapieeffekte nach etwa drei bis neun Monaten nach [83]. Erneute Injektionen mit Botulinumtoxin A sind möglich. Ein Wirkverlust wurde bislang nicht verzeichnet.

Eine weitere therapeutische Option zur Behandlung der OAB bietet, bei unzureichendem Therapieerfolg unter oraler Medikation, die Neurostimulation [22, 131]. Durch eine sakrale elektrische Erregung von somatosensorisch afferenten Nervenfasern kommt es zu einer reflektorischen Hemmung der Detrusoraktivität. Eine gesteuerte Auslösung des

Miktionsreflexes ist möglich. Neben der invasiven sakralen Neurostimulation stehen noch weitere Stimulationsverfahren zur Verfügung: durch eine Analstimulation kommt es zu einer Stimulation der afferenten Fasern des *Nervus pelvicus*, bei der penilen, klitoralen oder vaginalen Stimulation zur Stimulation der Fasern des *Nervus pudendus*. Durch Oberflächen- bzw. Nadelelektroden gelingt es bei der *transkutanen elektrischen Nervenstimulation (TENS)*, afferente Bahnen der unteren Extremität zu stimulieren [125].

Als Ultima Ratio bei therapierefraktärer OAB ist ein operatives Vorgehen mittels Blasenaugmentation bzw. Blasenersatz möglich [13, 138]. Diese operativen Verfahren sind jedoch komplikationsträchtig und sollten erst nach Ausschöpfung der o.g. Therapieoptionen angewandt werden.

## 1.5 Zielsetzung der Arbeit

Die symptomatische Therapie der Detrusorhyperaktivität erfolgt durch die orale Gabe von AM durch Blockade der muskarinischen Acetylcholinrezeptoren an der Harnblase. AM gelten als Therapie der ersten Wahl. Ihr Effekt für den Einzelpatienten ist jedoch häufig nicht vorhersehbar und die Persistenz der Detrusorhyperaktivität sowie mögliche Nebenwirkungen führen regelmäßig zu Therapieabbrüchen und Verlust der Patientencompliance. Die Rate der Therapieabbrecher liegt hoch und wird bereits innerhalb von sechs Monaten präparateunabhängig mit mehr als 50% angegeben [46].

Ziel der Arbeit ist, die Wirksamkeit des intravenös applizierten AM Trospiumchlorid (TC) mit dem Therapieerfolg unter oraler Fortführung der antimuskarinergen Therapie bei Patienten mit OAB und bestehender DHA zu vergleichen. TC findet hier als diagnostisches Mittel in Form des Trospiumchlorid-Tests (TCT) Anwendung. Es soll geprüft werden, ob das Ansprechen jedes einzelnen Patienten auf AM vorhergesagt werden kann. Als Grundlage dienen die Auswertungen einer nativen CMM, der CMM unter TC i.v. (Trospiumchlorid-Test) sowie einer weiteren CMM nach sechswöchiger oraler antimuskarinergener Medikation (Trospiumchlorid, Fesoterodin oder Darifenacin).

Bei einem hohen Vorhersagewert des intravenös verabreichten TC könnten insbesondere Antimuskarinika-Nonresponder frühzeitig erkannt und umgehend alternativen Therapieformen zugeführt werden. So würde den Patienten eine unnötige Arzneimittelapplikation mit möglicherweise nicht zufriedenstellendem Therapieerfolg, dem Auftreten von Nebenwirkungen und unnötigen Behandlungskosten erspart werden. Ziel ist es, durch die Auswertungen der cystomanometrischen Parameter aller drei Blasendruckmessungen (nativ, unter i.v. Medikation und unter oraler Medikation) herauszufinden, ob Antimuskarinika-Nonresponder bereits während der primären Diagnostik erkannt werden können.

Um die Patienten vor ernststen Nebenwirkungen (s.o.), wie Tachykardien, Hypotonien, Harnverhalte und Bildung von großer Mengen Restharn zu schützen, erfolgten zudem während der TC i.v. Gabe regelmäßige Blutdruck- und Puls-Kontrollen sowie engmaschige Uroflow- und Restharnbestimmungen unter der oralen Medikation.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Von März 2007 bis Januar 2012 wurden insgesamt 114 Patientinnen und Patienten (♀49, ♂65) untersucht, die sich in der Urodynamik- und Inkontinenz-Sprechstunde der Abteilung für Urologie im Universitätsklinikum Gießen zur Behandlung einer bestehenden OAB-Symptomatik vorstellten. Von 90 (♀39, ♂51) dieser 114 Patienten (78,9%) konnten die Daten der Cystomannometrien in dieser Arbeit verwendet und ausgewertet werden. Die 90 Patienten waren im Alter zwischen 24 und 81 Jahren. Eine Übersicht der Altersverteilung bietet Tabelle 3.

Tab. 3: Altersverteilung des Patientenkollektivs

n=90	Streuungs- breite	Mittelwert	Median	25%- Perzentile	75%- Perzentile
Patientenalter in Jahren	57	61,34	64	51	70

Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die in der CMM eine autonome Detrusoraktivierung aufwiesen. Die Patienten mussten mindestens 18 Jahre alt sein. Ausschlusskriterien für die Behandlung mit AM bestanden bei Patienten mit bekanntem *Glaukom*, tachykarden Herzrhythmusstörungen, schweren chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (*Colitis ulcerosa*, *Morbus Crohn*), einem *toxischen Megakolon*, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, bestimmten Muskelerkrankungen (*Myasthenia gravis*), obstruktiven Zuständen des Gastrointestinaltraktes (z.B. *Pylorusstenose*), Harnverhaltung, Schwangerschaft und Stillzeit sowie chronischen und akuten Entzündungen des unteren Urogenitaltraktes.

Die Zuteilung der einzelnen Patienten zu den drei verwendeten oralen AM (Trospiumchlorid 3x15mg/d, Fesoterodin 1x4mg/d oder Darifenacin 1x15mg/d) erfolgte rein zufällig. Patienten, die in der Anamnese bereits einen frustranen Therapieversuch mit einem AM aufwiesen, wurde primär Trospiumchlorid 30mg dreimal täglich verabreicht.

## 2.2 Cystomanometrie (CMM)

Nach vorangegangener Basisdiagnostik (Anamnese, körperliche Untersuchung, Miktionstrinkprotokolle, Uroflowmetrie, Urinuntersuchung und Sonographie) schließt sich die CMM an. Die CMM ist eine invasive Untersuchungsmethode zur Objektivierung der bestehenden Blasenentleerungsstörungen. Während der Füll- und Entleerungsphase der Harnblase kommt es zur Registrierung der intravesikalen und intraabdominellen Druckverhältnisse. Des Weiteren wird während der gesamten Messung die Aktivität des Beckenbodens mittels Elektromyographie (EMG) abgeleitet und eine Uroflowmetrie durchgeführt.

### 2.2.1 Untersuchungsvorbereitungen

Vor der eigentlichen CMM ist am Untersuchungstag eine Urinuntersuchung zum Ausschluss eines akuten Harnwegsinfektes (HWI) indiziert. Dazu erfolgt im Vorfeld der Untersuchung bei dem jeweiligen Patienten die Gewinnung einer Urinprobe durch die sterile Einlage eines Einmalkatheters. Beim Vorliegen eines akuten HWI ist eine Durchführung der invasiven CMM nicht möglich und kann erst nach Behandlung des Infektes bei sterilen Urinverhältnissen erfolgen. Patienten mit bekannten rezidivierenden HWI erhielten am Vortag sowie am Untersuchungstag eine prophylaktische Antibiotikagabe mit z.B. *Ciprofloxacin* 500mg 1-0-1.

Um eine möglichst diskrete Atmosphäre für die Untersuchung zu schaffen, sollte die CMM in einem abgetrennten Raum, nur mit Zugang für die beteiligten Untersucher erfolgen. Die Abbildung 1 zeigt den urodynamischen Messplatz der Abteilung für Urologie des Universitätsklinikums Gießen.



Abb. 1: Urodynamischer Messplatz der Abteilung für Urologie des Universitätsklinikums Gießen

Bevor der Patient das Untersuchungszimmer betritt, sollten idealerweise bereits die Patientendaten im Computer eingegeben und die Untersuchungsmaterialien vorbereitet sein. Dazu gehört das Bereitlegen des Rektalkatheters, des transurethralen Messkatheters, der Gleitmittel, der sterilen Tupfer und der Handschuhe zur Katheter-Einlage. Des Weiteren werden die Klebelektroden zur Ableitung des Beckenboden-EMG vorbereitet und die Druckaufnehmer befestigt. Als Standardmedium zur Blasenfüllung findet eine 0,9% physiologische Kochsalzlösung Anwendung. Die Kochsalzlösung hat Raumtemperatur (ca. 21°C) und wird durch eine Pumpe kontinuierlich während der Blasenfüllungsphase in die Harnblase geleitet. Der doppelumige transurethrale Katheter hat einen Durchmesser von acht Carrière. Der Rektalkatheter hat am Ende einen mit ca. fünf bis zehn Milliliter befüllbaren Ballon [115]. Verwendung findet das Messsystem von MMS (*Medical Measurement Systems*®).

Bei unauffälligem Urinbefund erfolgt nun bei dem in *Steinschnittlage* liegenden Patienten das Legen der beiden Messkatheter, wobei der intravesikale Katheter unter sterilen Bedingungen eingebracht werden muss. Die beiden Katheter können mit Klebeband am Oberschenkel des Patienten fixiert werden, womit die Gefahr einer Dislokation während der Untersuchung reduziert wird. Nun werden die Katheterschläuche mit den Druckabnehmern konnektiert und die Katheterschläuche mit sterilem Wasser entlüftet. Es kommt zur Füllung der Messschläuche und des Rektalballons, wodurch der Ballon Kontakt zur Rektumwand aufnimmt und eine Druckübertragung möglich ist. Des Weiteren wird der intravesikale Katheter mit dem Schlauch des Füllmediums verbunden. Nun werden die Oberflächenelektroden zur Ableitung des Beckenboden-EMGs aufgeklebt. Zwei Elektroden werden perineal und eine weitere Elektrode, als Neutralelektrode, am proximalen Oberschenkel platziert.

Anschließend erfolgt die Kalibrierung der Druckaufnehmer zum Umgebungsluftdruck, wodurch die Untersuchungsbedingungen standardisiert werden. Dies geschieht mit Hilfe eines Dreiwegehahns, der dem Drucksensor aufgesetzt ist. Zur Kalibrierung wird der Dreiwegehahn so eingestellt, dass er nur eine Verbindung zwischen der Umgebungsluft und dem Druckaufnehmer zulässt. Während der Messung bildet der Dreiwegehahn dann wieder ausschließlich eine Verbindung zwischen dem Drucksensor und dem Vesikal- bzw. Rektalkatheter. Der Druckaufnehmer sollte für eine möglichst genaue Messung auf Höhe der Harnblase positioniert sein.

### **2.2.2 Untersuchungsablauf**

Die Blasendruckmessung ist eine interaktive Untersuchungsmethode, die einer ständigen Kommunikation mit dem Patienten und Überwachung der Messparameter bedarf. Als Untersuchungsposition dient für Männer die stehende und für Frauen die sitzende Körperposition. Um einen möglichen Urinverlust während der Untersuchung aufzufangen und zu dokumentieren, befindet sich unterhalb des Patienten ein Auffangbehälter, welcher auf einem Messsensor platziert ist. Durch die beschriebene Einmalkatheterisierung der Harnblase im Vorfeld der Untersuchung ist gewährleistet, dass die Harnblase zu Beginn der Untersuchung komplett entleert ist. Zudem ist ggf. eine erneute Harnentleerung über den einliegenden Blasenmesskatheter möglich.

Die CMM kann in eine Blasenfüllungs- und eine Miktionsphase unterteilt werden. Über den transurethralen Katheter gelingt die kontrollierte Blasenfüllung und die kontinuierliche Ableitung des intravesikalen Druckes. Die Harnblasenfüllrate beträgt 50ml pro Minute. Während des gesamten Untersuchungszeitraumes findet eine Ableitung des Beckenboden-EMG sowie des intravesikalen und intraabdominellen Druckes statt.

Um eine möglicherweise zusätzlich bestehende Belastungsinkontinenz zu diagnostizieren, erfolgt einmal pro Minute (d.h. alle 50ml Blasenfüllung) ein Hustenstoßprovokationstest. Der Patient wird aufgefordert, einen kräftigen Hustenstoß abzugeben, wodurch es zu einer intraabdominellen- und in Folge zu einer intravesikalen Druckerhöhung kommt.

Zur Überprüfung der Blasensensorik wird der Patient während der Blasenfüllungsphase chronologisch nach dem „ersten Empfinden“, dem „ersten Harndrang“, dem „normalen Harndrang“, dem „starken Harndrang“ und dem „maximalen Harndrang“ befragt.

Die Miktionsphase sollte mit einem möglichst großen Harnblasenvolumen begonnen werden. Wenn der Patient angibt, das maximale Füllungsvolumen erreicht zu haben, wird die Miktionsphase eingeleitet. Die Pumpe wird durch den Untersucher gestoppt und der Patient leitet eine willkürliche Miktion ein. Als letzter Schritt der Untersuchung kommt es nach Beendigung der Miktion zur Restharnbestimmung. Über den intravesikalen Messkatheter wird z.B. mit einer 20ml Spritze der verbliebene Harn aus der Blase gezogen und die Restharnmenge bestimmt.

Diesen Untersuchungsablauf durchlief jeder Patient insgesamt dreimal: zunächst die native Messung ohne eine antimuskarinerge Medikation, dann den Trospiumchlorid-Test (siehe 2.2.3) und eine erneute Messung nach sechs Wochen unter der oralen antimuskarinerger Medikation.

### **2.2.3 Trospiumchlorid-Test (TCT)**

Nach Beendigung der nativen Messung schließt sich unmittelbar der Trospiumchlorid-Test (TCT) an: Die Patienten erhielten jeweils 2mg Trospiumchlorid intravenös (i.v.).

Zwanzig Minuten nach der Applikation des TC wurde exakt der gleiche Untersuchungsablauf erneut gestartet und dokumentiert.

#### 2.2.4 Messwerte

Eine CMM bietet dem behandelnden Arzt eine Beurteilung der Blasenmotorik, Blasensensorik und Compliance und erlaubt eine objektive Verlaufskontrolle unter Therapie. Die Abbildungen 2a-2c zeigen typische urodynamische Messergebnisse:

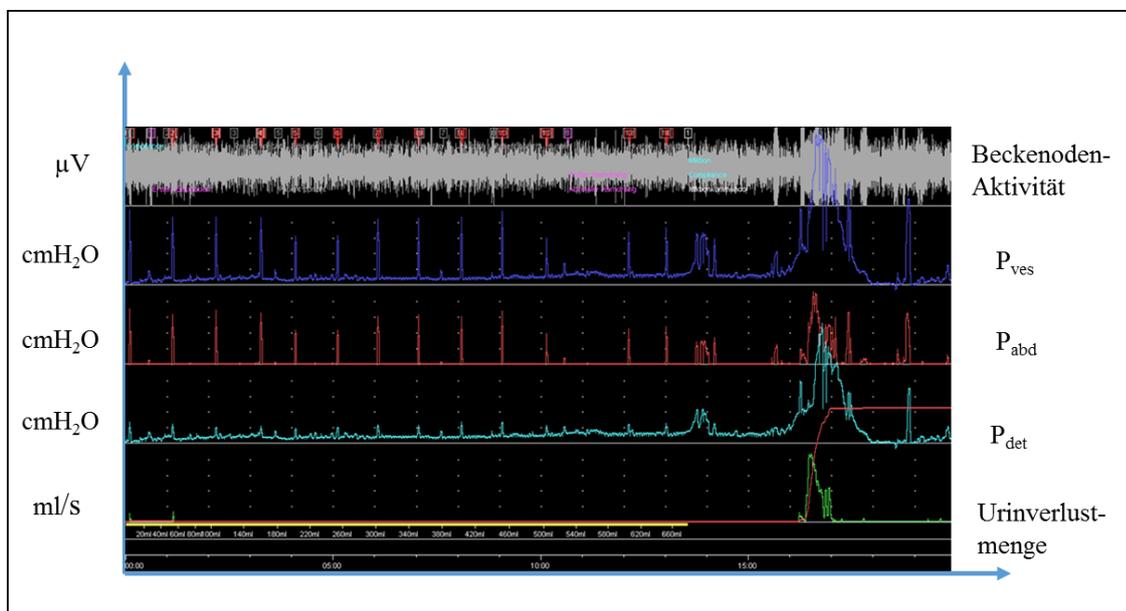


Abb. 2a: Normalbefund einer CMM

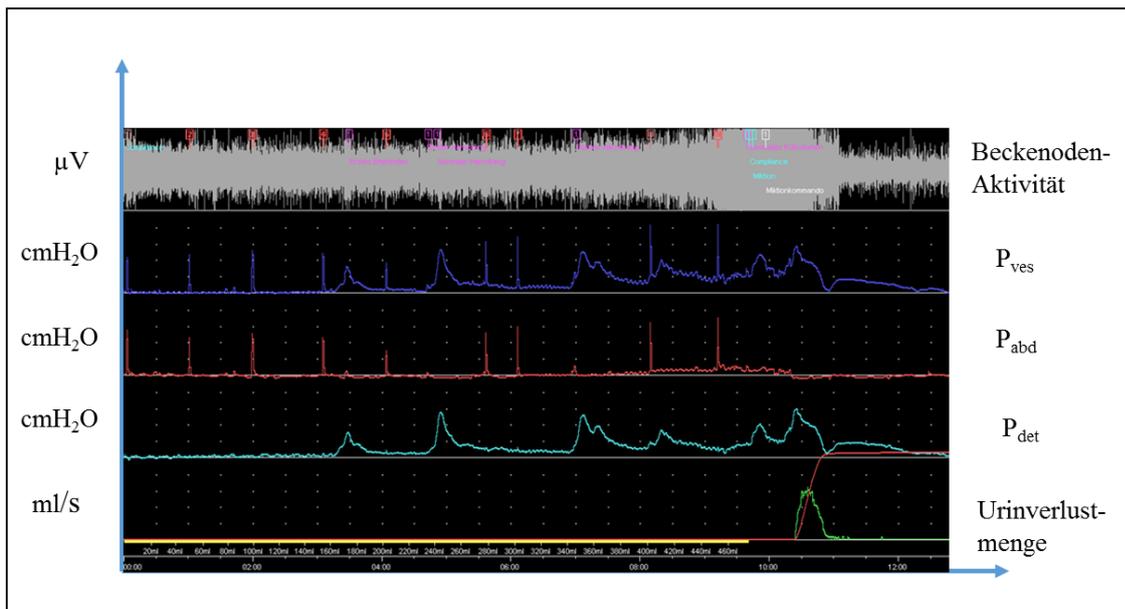


Abb. 2b: CMM mit DHA ohne Dranginkontinenz

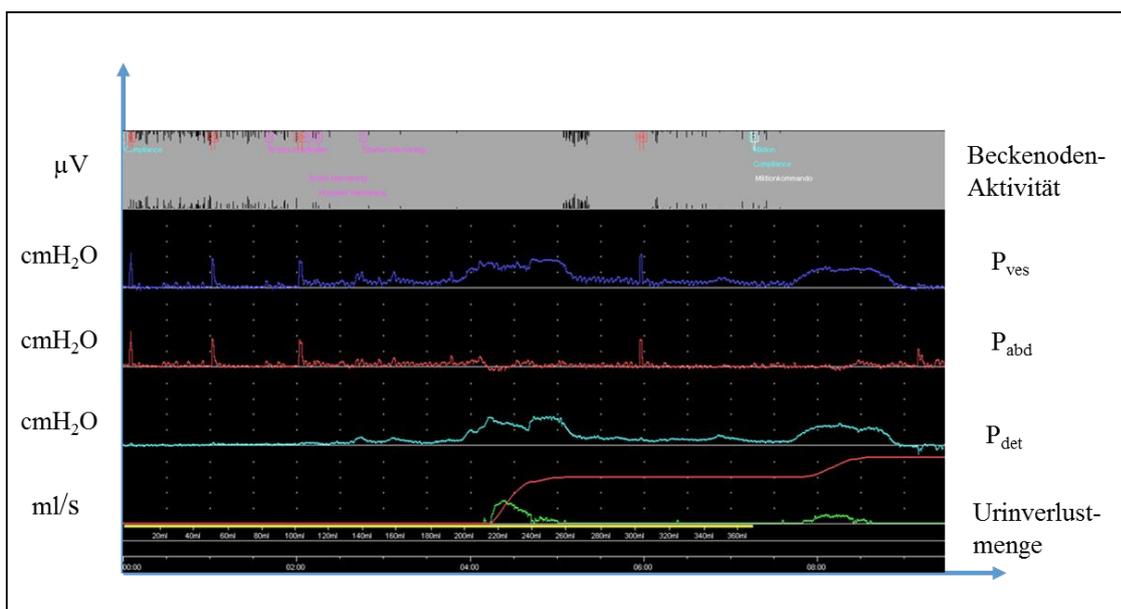


Abb. 2c: CMM mit DHA und Dranginkontinenz

Während der Untersuchung findet durch den Messkatheter in der Harnblase eine ständige Ableitung des intravesikalen Druckes und über den Rektalkatheter die Ableitung des intraabdominellen Druckes statt. Gemäß der ICS werden die gemessenen Druckwerte als Gewichtskraft einer Wassersäule in der Einheit cmH<sub>2</sub>O angegeben [115]. Die

Umrechnung in das *Internationale Einheitensystem* mit der Einheit Kilopascal (kPa) beträgt:  $0,98\text{kPa} = 10\text{cm H}_2\text{O}$  [113]. Wiedergegeben werden die Druckverhältnisse während der Messung graphisch: der intravesikale Druck wird durch die blaue Kurve und der intraabdominelle Druck durch die rote Kurve dargestellt (siehe Abbildungen 2a-c). Durch die Kalibrierung zum Umgebungsluftdruck bildet der atmosphärische Druck den Nullwert der urodynamischen Messung. Die Skala sollte von 0-250cmH<sub>2</sub>O reichen, die Auflösung mindestens zwei cmH<sub>2</sub>O betragen [115].

Der Detrusordruck ( $P_{\text{det}}$ ) wird aus der Differenz zwischen dem intravesikalen ( $P_{\text{ves}}$ ) und dem abdominalen Druck ( $P_{\text{abd}}$ ) berechnet und als solcher hier direkt in Form der türkisen Kurve während der urodynamischen Messung wiedergegeben. Zeigt sich während der Blasenfüllungsphase ein isolierter Druckanstieg des Detrusors, spricht man von einer DHA. Bereits kleinste Druckanstiege des  $P_{\text{det}}$ , können als DHA gewertet werden und von Bedeutung sein. Die ICS setzt keinen Mindestanstieg des Druckes in ihrer Definition der DHA voraus [128].

Der am schwierigsten objektivierbare Parameter der urodynamischen Messung ist die Blasensensitivität. Der erste Harndrang wird bei gesunden Probanden bei ca. 150-250ml angegeben, das maximale Füllungsvolumen bei ca. 350-450ml [27]. Da Patienten mit DHA oft innerhalb von Sekunden einen stärksten Harndrang empfinden, gestaltet sich die genaue Dokumentation der Blasensensitivität bei diesem Patientenkollektiv oft erschwert. Das Blasenvolumen, bei dem der Patient eine maximale Füllung angibt, entspricht der funktionellen Blasenkapazität. Tritt eine unwillkürliche DHA zeitgleich mit dem Erreichen der funktionellen Blasenkapazität auf, spricht man von einer terminalen DHA. Die terminale DHA führt zu einer nicht verhinderbaren Miktion. Dem gegenüber steht während der Blasenfüllungsphase die sogenannte phasische DHA, welche durch eine charakteristische Wellenform gekennzeichnet ist und gegebenenfalls zeitgleich mit einem Harnverlust auftritt [123].

Die Auswertung der Aktivität des Beckenbodens erfolgt mittels Oberflächenelektroden. Diese Methode ist jedoch z.B. durch die versehentliche Ableitung von Muskelgruppen außerhalb des Beckenbodens störanfällig. Während der Füllungsphase kann die Ableitung des EMG u.a. Hinweise auf einen spastischen Beckenboden geben [141].

Durch die wiederholten Hustenstöße während der Untersuchung kommt es zu einem peak-förmigen Anstieg des intravesikalen und abdominellen Druckes. Die Hustenstöße erlauben dem Untersucher, bei bestehender Inkontinenz zwischen den verschiedenen Arten der Inkontinenz zu unterscheiden. Ein zum Hustenstoß zeitgleich auftretender Urinverlust spricht für eine bestehende Belastungsinkontinenz. Tritt ein Urinverlust hingegen nur isoliert während einer DHA auf, besteht eine alleinige Dranginkontinenz. Das Auftreten einer DHA kann allerdings auch durch einen Hustenstoß getriggert werden. Zusätzlich eignen sich diese wiederholten Hustenprovokationstests zur Kontrolle der Druckmessung während der Untersuchung: ausbleibende Ausschläge während eines Hustenstoßes weisen den Untersucher auf eine fehlerhafte Druckmessung hin.

Die Dehnbarkeit der Harnblase wird durch die Compliance in ml/cmH<sub>2</sub>O beschrieben. Sie gibt an, wieviel Milliliter Blasenvolumen notwendig sind, um den Detrusordruck um einen cmH<sub>2</sub>O zu erhöhen [27]. Daher ist ein permanent leicht ansteigender P<sub>det</sub> während der Füllungsphase physiologisch. Im Zusammenhang mit der OAB spielt die Compliance jedoch nur eine untergeordnete Rolle. Der Normalwert liegt über 25ml/cmH<sub>2</sub>O. Geringere Compliance-Werte können zu einem Reflux des Harns in den oberen Harntrakt und somit zu einer Nierenschädigung führen. Niedrige Compliance-Werte treten z.B. bei Strahlenblasen auf.

Während der Miktion kommt es zur Aufzeichnung und Messung des Uroflows. Dabei ist zu beachten, dass die Flowrate wesentlich vom Blasenfüllungsvolumen abhängig ist [128]. Ein Maß für die Obstruktion bieten verschiedene Messwerte, wie das *CHESS-Diagramm*, *Schäfer-Diagramm* und *ICS-Diagramm*, welche aus den Detrusordrücken und Flowraten während der Miktion berechnet werden.

Durch die urodynamischen Befunde alleine lassen sich jedoch keine Aussagen über die Ursache der DHA machen. Die Befunde der urodynamischen Messung müssen in Zusammenhang mit der Anamnese und der vorangegangenen Basisdiagnostik gesetzt werden.

### 2.2.4.1 Normalbefunde einer Cystomannometrie

Um die folgenden Ergebnisse dieser Arbeit besser einordnen zu können, erfolgt zunächst an dieser Stelle die übersichtliche Aufführung cystomannometrischer Normalbefunde [141]:

- maximale Blasenkapazität: 350-550ml
- erster Harndrang zwischen 150 und 200ml
- starker Harndrang >350ml
- Compliance >25ml/cmH<sub>2</sub>O
- Der Restharn sollte <15% der maximalen Blasenkapazität betragen
- während der gesamten Füllungsphasen treten keine DHA auf
- kein Urinverlust während der Blasenfüllungsphase
- physiologischer Detrusorkontraktionsdruck während der Miktion:
  - bei der Frau nicht größer 40cmH<sub>2</sub>O
  - beim Mann nicht größer 50cmH<sub>2</sub>O

## 2.3 Spezielle Präparate

In dieser Arbeit kamen diese drei folgenden antimuskarinen Medikamente zur Anwendung:

### 1. Trospiumchlorid – C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>ClNO<sub>3</sub> (Spasmex®)

Trospiumchlorid (TC) ist als einziges AM mit seiner quaternären Ammoniumverbindung hydrophil und kann somit die intakte Blut-Hirn-Schranke (BHS) nicht durchdringen [37, 112]. Trotz steigender Permeabilität der Blut-Liquor-Schranke im Alter [107], zeigen sich jedoch keine relevanten Unterschiede bez. zentralnervöser Nebenwirkungen von TC im Vergleich zu hydrophoben AM. TC ist ebenfalls das einzige antimuskarinerge Medikament, welches intravenös gegeben werden kann. Mit der intravenösen Gabe werden Störfaktoren, wie eine unterschiedlich hohe Bioverfügbarkeit oder Unterschiede im Stoffwechsel zwischen verschiedenen Individuen auf ein Minimum reduziert. Die Wirkung von TC i.v. tritt bereits nach 20 Minuten ein. Bei Patienten mit bekannter

Niereninsuffizienz sollte eine Dosisanpassung erfolgen [112]. Das *Cytochrom P450* spielt in der Verstoffwechslung von TC keine Rolle, wodurch es zu weniger Interaktionen mit anderen Medikamenten kommt [19]. Die Standarddosierung für die orale Therapie der OAB mit TC beträgt dreimal täglich 15mg. Obwohl eine Dosiserhöhung vom Hersteller nicht vorgesehen ist, zeigten Horstmann et al. 2006 bei Patienten mit neurogener DHA und vorausgegangener ineffektiver Therapie mit TC (dreimal täglich 15mg) gute Therapieerfolge durch eine Verdoppelung der Dosis auf dreimal 30mg täglich [63].

## 2. Fesoterodin – $C_{26}H_{37}NO_3$ (Toviaz®)

Fesoterodin ist ein in Europa seit 2007 zugelassenes Medikament zur Behandlung der überaktiven Harnblase. Kosten-Nutzen-Analysen zeigen bereits bei einer täglichen Einnahme von 4mg gute Ergebnisse [12, 144]. Die Maximaldosis beträgt 8mg/d. Fesoterodin besitzt im Vergleich zu den anderen gängigen AM ein einzigartiges pharmakologisches Profil: Als *Prodrug* wird Fesoterodin von unspezifischen Plasmaesterasen in den aktiven Wirkstoff *5-Hydroxymethyltolterodin* metabolisiert. Somit ist die Wirkung von Fesoterodin unabhängig vom *Cytochrom-P-450-Komplex* der Leber und unterliegt keinem *First-Pass-Effekt* [99]. Die Zufriedenheit der OAB-Patienten unter 24 monatiger Fesoterodin Behandlung liegt mit bis zu 92% sehr hoch [74, 135].

## 3. Darifenacin – $C_{28}H_{30}N_2O_2$ (Emselex®)

Darifenacin ist ein seit 2005 in Deutschland zugelassenes AM mit spezifischer Blockade des M3-Rezeptors. Die Spezifität zu dem M3-Rezeptor hat ein geringeres Auftreten von u.a. kardialen und zentralen Nebenwirkungen zur Folge [32]. Die Einnahme erfolgt einmal täglich mit einer Dosis von 7,5mg/d bzw. maximal 15mg/d. Die Wirkung tritt ca. eine Woche nach Beginn der Einnahme ein. Unabhängig vom Vorliegen möglicher Risikofaktoren wie Alter, Übergewicht oder hoher Alkoholkonsum ist Darifenacin ein gut verträgliches und in der Behandlung der OAB wirkungsvolles Medikament [48, 77].

## 2.4 Kontrolle von Puls und Blutdruck während des Tospimchlorid-Tests

Unter antimuskarinerger Therapie kann es durch die Blockade der M2 und M3 Rezeptoren zu einem Anstieg der Herzfrequenz (*Tachykardie*) und durch die Relaxation der glatten Muskulatur zu einem möglichen Blutdruckabfall (*Hypotonie*) kommen. Daher erfolgte während des TCT eine regelmäßige Überwachung des Herz-Kreislaufsystems. Jeweils vor Gabe des TC i.v. sowie 10 und 15 Minuten nach intravenöser Applikation des TC wurden Puls- und Blutdruckwerte bei den Patienten gemessen.

Bei 41 (♀ 23, ♂ 18), der insgesamt 114 Patienten, die einen TCT erhielten, erfolgte eine vollständige schriftliche Dokumentation über die exakten Puls- und Blutdruckwerte, so dass diese zur späteren statistischen Auswertung herangezogen werden konnten.

## **2.5 Maximale Uroflow- und Restharnbestimmung unter oraler Therapie mit Antimuskarinika**

Durch die Blockade der M2- und M3-Rezeptoren auf den Detrusorzellen, welche für die Blasenkontraktion verantwortlich sind, können AM zu erhöhten Mengen an Restharn bis hin zum Harnverhalt führen. Daher erfolgte in dieser Arbeit jeweils eine und drei Wochen nach Aufnahme der oralen antimuskarinergen Therapie eine Uroflow-Messung mit anschließender sonographischer Restharnbestimmung. Dokumentiert wurde der maximaler Flow in ml/sec, das Miktionsvolumen in ml und die Restharnmenge in ml. Bei insgesamt 58 (♀ 25, ♂ 33) Patienten konnte in dieser Arbeit die Auswertung der Daten erfolgen, wovon 45 Patienten (♀ 19, ♂ 26) der Gruppe 1 (Trospiumchlorid 3x15mg/d, Darifenacin 1x15mg/d, Fesoterodin 1x4mg/d) und 13 Patienten (♀ 6, ♂ 7) der Gruppe 2 (Trospiumchlorid 3x30mg/d) zugehörten.

## 2.6 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm *SPSS Statistic* der Firma *IBM®* in der Version 23 für *Windows*.

Quantitative Merkmale sind Merkmale, deren Ausprägungen zählbar sind. Folgende statistische Maßzahlen wurden für die jeweiligen quantitativen Merkmale berechnet [20]:

- arithmetischer Mittelwert
- Median, der die geordnete Stichprobe jeweils in zwei gleich große Anteile unterteilt
- die 25., 50. und 75. Perzentile unterteilen die geordnete Stichprobe jeweils in vier gleich große Anteile
- als Maß für die Variabilität: Varianz und Standardabweichung
- Minimal- und Maximalwerte

Die graphische Darstellung der quantitativen Merkmale erfolgte in Form von *Box-and-Whisker-Plots*. Die Obergrenze der *Box* bildet das 75. Perzentil, die Untergrenze das 25. Perzentil. Innerhalb der *Box* ist der Median eingetragen. Durch ein Kreuz inner- oder außerhalb der *Box* ist zudem der Mittelwert markiert. Die *Whiskers* führen von den Rändern der *Box* bis zu dem jeweiligen Mini- und Maximum [143].

Für qualitative Merkmale wurden die *absoluten Häufigkeiten* in Form von *Balkendiagrammen* dargestellt. Zudem wurden jeweils zu den einzelnen Merkmalen Vierfeldertafeln aufgestellt.

Als statistische Testverfahren für verbundene Stichproben fanden der *Wilcoxon-Test* und für dichotome Merkmale der *McNemar-Test* Anwendung. Das Signifikanzniveau lag bei 0,05.

## 2.7 Ethik

Durch die Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen wurde die Studie geprüft und zugelassen (AZ.: 77/09, Titel: „*Der Tropiciumchlorid-Test*“).

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit wurden zunächst 114 Patienten einbezogen, die sich zur Behandlung einer bestehenden OAB in der Abteilung für Urologie, Kinderurologie und Andrologie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Gießen, vorstellten. Das Patientenkollektiv setzte sich aus 49 weiblichen (43%) und 65 männlichen (57%) Patienten zusammen, welche eine native CMM sowie einen TCT erhielten. Die Abbildung 3 gibt als Flussdiagramm eine Übersicht über die Gründe von 24 Patienten, die die Therapie während der sechswöchigen oralen AM Einnahme abbrachen.

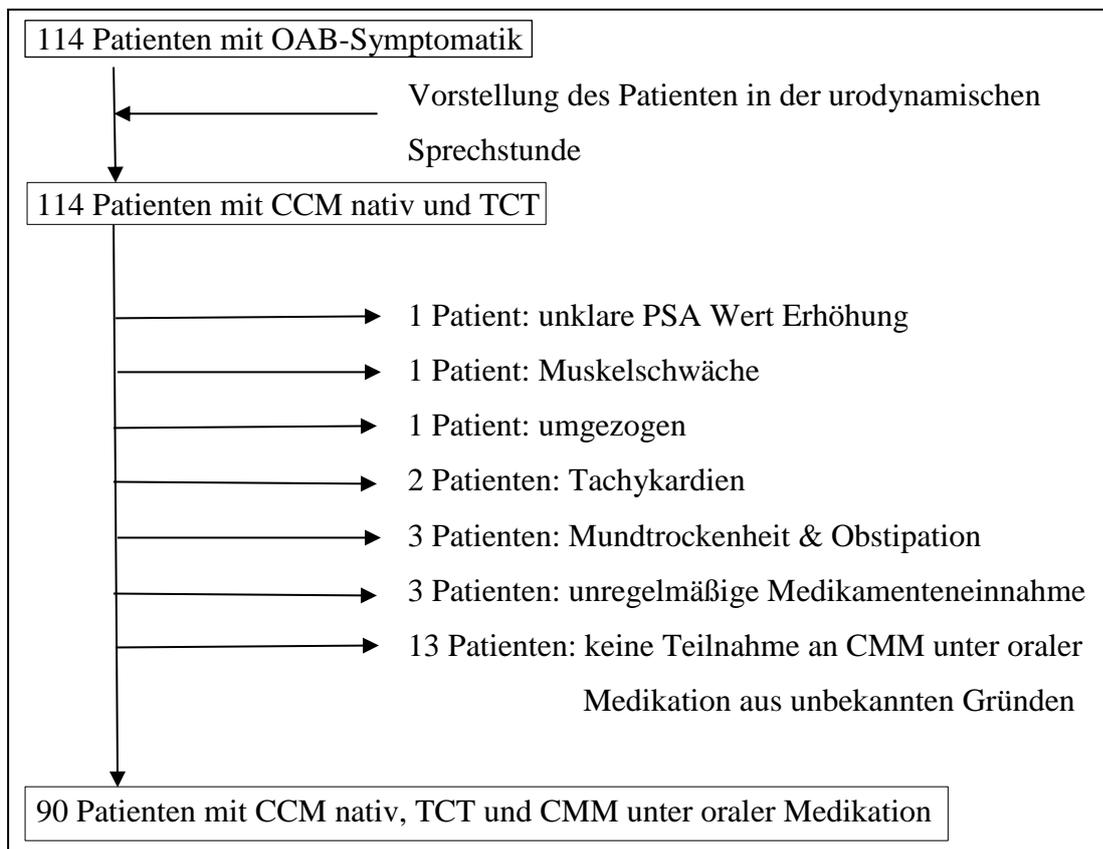


Abb. 3: Flussdiagramm zur Beschreibung des Patientenkollektivs

Diese 24 Personen fielen aus der Studie heraus. Somit konnten jeweils die drei CMM (nativ, i.v. und oral) von insgesamt 90 Patienten in diese Arbeit einbezogen werden. Das durchschnittliche Alter zum Untersuchungszeitpunkt betrug 61 Jahre, der Median lag bei

64 Jahren. Von den 90 Patienten waren 51 männlich (56,7%) und 39 weiblich (43,3%). Mindestens zehn der 51 männlichen Patienten wiesen in der nativen CMM eine zusätzlich bestehende BOO-Symptomatik auf. Bei sieben Männern und fünf Frauen lag nachweislich eine neurogene DHA vor: *Multiple Sklerose* (8x), *Z.n. Apoplex* (2x), *Z.n. traumatischer Wirbelsäulenverletzung* (1x) und *Z.n. Bandscheiben-Operation der Lendenwirbelsäule* (1x). Bei mindestens zwölf weiteren Patienten ist bei bekanntem Bandscheiben-Leiden eine neurogene DHA nicht sicher auszuschließen.

Patienten, welche bisher keine Behandlung mit einem AM in der Vergangenheit aufwiesen, wurden der „Gruppe 1“ zugewiesen. Die weitere Zuordnung zu den jeweiligen Präparaten: Trosipiumchlorid 15mg dreimal täglich, Darifenacin 15mg einmal täglich oder Fesoterodin 4mg einmal täglich erfolgte zufällig. Patienten mit einer frustranen Behandlung der OAB mittels einem AM in der Vergangenheit wurden der „Gruppe 2“ zugeordnet und mit Trosipiumchlorid 30mg dreimal täglich behandelt. Die Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Verteilung in die einzelnen Gruppen und Medikamente:

Tab. 4: Verteilung der Patienten auf die einzelnen Gruppen und Medikamente

<b>Gruppe</b>	<b>Medikamente</b>	<b>Patienten insgesamt</b>	<b>Frauenanteil in Prozent</b>	<b>Männeranteil in Prozent</b>
<b>Gruppe 1</b>	Trosipiumchlorid 15mg	34	47,1	52,9
	Fesoterodin 4mg	18	55,6	44,4
	Darifenacin 15mg	14	28,6	71,4
<b>Gruppe 2</b>	Trosipiumchlorid 30mg	24	37,5	62,5

## 3.2 Blasenfüllungsphase

Nach Treffen aller Vorbereitungen stellt die Blasenfüllungsphase den Anfang der CMM dar. Die Harnblase sollte komplett entleert sein, da es sonst zu fehlerhaften Messergebnissen kommt.

### 3.2.1 Gruppe 1 (G1) Trospiumchlorid 3x15mg/d, Darifenacin 1x15mg/d, Fesoterodin 1x4mg/d

#### 3.2.1.1 Auftreten einer Detrusorhyperaktivität (G1)

Eine DHA entspricht einem isolierten Druckanstieg des Detrusors ( $P_{det}$ ) während der Blasenfüllungsphase. Einschlusskriterium zur Aufnahme in diese Arbeit war das Auftreten einer DHA in der nativen Messung. Somit wiesen 100% der Grundgesamtheit ( $n=66$ ) in der nativen Messung eine DHA auf. In der intravenösen Messung trat eine DHA noch bei 45 (68,2%), in der oralen Messung bei 57 (86,4%) der Patienten auf. Die Abbildung 4 zeigt die graphische Darstellung des Auftretens der DHA in den jeweiligen Messungen in Form von Balkendiagrammen.

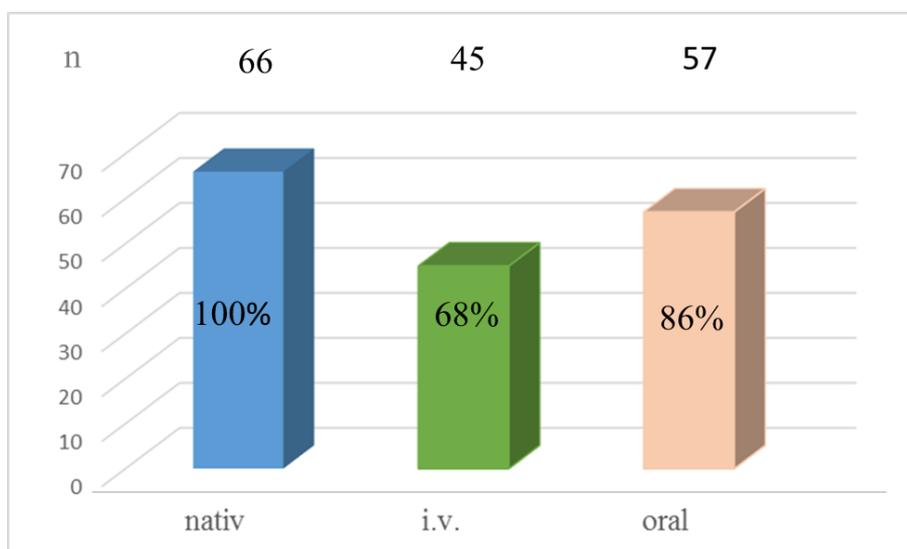


Abb. 4: Auftreten einer DHA (G1)

Die Veränderung des Auftretens der DHA zwischen der nativen und der i.v. Messung war mit  $p < 0,001$  höchst signifikant, zwischen der nativen und der oralen Messung war die Veränderung nach dem McNemar-Test mit  $p = 0,004$  hoch signifikant. Die Veränderung

des Auftretens einer DHA in der i.v.- und oralen Messung war mit  $p=0,008$  nach dem McNemar-Test ebenfalls hoch signifikant.

Die Tabelle 5 gibt in Form einer Vierfeldertafel einen Überblick über das Auftreten einer DHA während der i.v. und oralen Messung.

Tab. 5: Vierfeldertafel zum Auftreten einer DHA in der i.v. und oralen CMM (G1)

n=66		oral	
		✓ DHA	☒ DHA
i.v.	✓ DHA	42	3
	☒ DHA	15	6
93,3% positiver prädiktiver Wert 28,6% negativer prädiktiver Wert 73,7% Sensitivität 66,7% Spezifität 26,3% Rate falsch Negativer 33,3% Rate falsch Positiver			

Bei insgesamt sechs Personen (9,1%) kam es im Verlauf weder unter der i.v. noch unter der oralen Messung zu einer DHA. Bei 15 Patienten (22,7%) wurde trotz des Fehlens einer DHA in der i.v. Messung in der oralen CMM wieder eine DHA nachgewiesen. Bei 42 Patienten (63,6%) trat neben dem Vorkommen einer DHA in der i.v. Messung weiterhin auch eine DHA unter der oralen Medikation auf. Drei Patienten (4,6%) wiesen nach dem Auftreten einer DHA in der i.v. Messung unter der oralen Medikation dann keine DHA mehr auf. Wer also während der i.v. Messung weiterhin eine DHA aufwies, behielt diese auch zu 93,3% unter der oralen Medikation (positiver prädiktiver Wert). Hierbei wiesen Männer mit 95,7% und Frauen mit 90,9% ähnlich hohe positive prädiktive Werte auf.

### 3.2.1.2 Blasenfüllungsvolumen bei erster Detrusorhyperaktivität (G1)

Das Blasenfüllungsvolumen (BFV) beim Auftreten der ersten DHA wird in Milliliter (ml) angegeben. In der nativen Messung wiesen alle Patienten (n=66) eine DHA auf. Eine

DHA in allen drei Messungen (nativ, i.v., oral) wiesen insgesamt 42 Patienten auf, sodass hier  $n=42$  gilt. Die Tabelle 6 und Abbildung 5 geben jeweils die statistischen Merkmale für das BFV beim Auftreten der 1. DHA wieder.

Tab. 6: Blasenfüllungsvolumen beim Auftreten der ersten DHA (G1)

		BFV bei 1. DHA nativ	BFV bei 1. DHA i.v.	BFV bei 1. DHA oral
N		42	42	42
Mittelwert in ml		103,88	190,83	167,21
Standardfehler des Mittelwertes in ml		11,80	17,35	17,76
Median in ml		97,5	177,5	132,5
Standardabweichung in ml		76,45	112,43	115,13
Varianz in (ml) <sup>2</sup>		5844,82	12641,42	13254,17
Minimum in ml		13	15	5
Maximum in ml		372	483	398
Perzentile	25 in ml	46	110	75
	50 in ml	97,5	177,5	132,5
	75 in ml	132	230	279

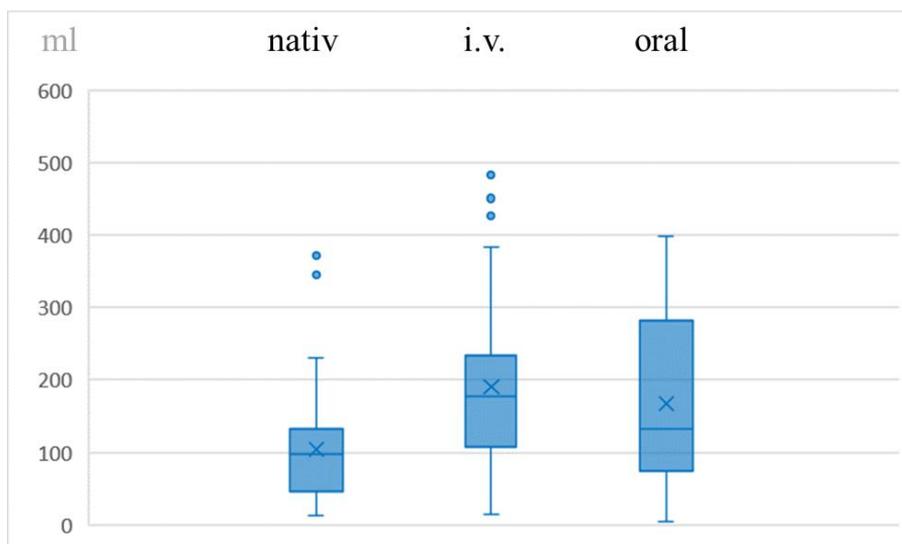


Abb. 5: Blasenfüllungsvolumen beim Auftreten der ersten DHA (G1)

Die Mediane lagen jeweils in der oralen Messung bei 97,5ml, i.v. bei 177,5ml und unter der oralen Medikation bei 132,5ml. Nach dem Wilcoxon-Test ergibt sich somit jeweils eine höchst signifikante Erhöhung der Mediane ( $p<0,001$ ) des BFV beim Auftreten der 1. DHA zwischen der nativen Messung und der i.v. sowie der oralen Messung. Die

Veränderung des BFV beim Auftreten der 1. DHA war zwischen der i.v. und der oralen Messung mit  $p < 0,001$  ebenfalls höchst signifikant.

### 3.2.1.3 Maximaler Detrusordruck während erster Detrusorhyperaktivität (G1)

Durch die unfreiwillige Kontraktion des *M. detrusors* während der Blasenfüllungsphase kommt es zum Anstieg des Detrusordrucks ( $P_{det}$ ) und zur Ausbildung einer DHA. Der Detrusordruck wird aus der Differenz zwischen dem intravesikalen ( $P_{ves}$ ) und dem abdominellen Druck ( $P_{abd}$ ) berechnet und wird in der Einheit Zentimeter Wassersäule ( $cmH_2O$ ) angegeben. In diesem Abschnitt wird der maximale Detrusordruck während des ersten Auftretens einer DHA in der Blasenfüllungsphase betrachtet. Bei 42 Patienten trat in allen drei Messungen eine DHA auf, womit  $n=42$  entspricht. Die Tabelle 7 und Abbildung 8 geben einen Überblick über den maximalen Detrusordruck während des ersten Auftretens einer DHA.

Tab. 7: Maximaler Detrusordruck während erster DHA (G1)

	$P_{det}$ bei 1. DHA nativ	$P_{det}$ bei 1. DHA i.v.	$P_{det}$ bei 1. DHA oral
N	42	42	42
Mittelwert in $cmH_2O$	45,10	23,83	39,19
Standardfehler des Mittelwertes $cmH_2O$	4,42	3,75	5,07
Median in $cmH_2O$	40,5	18	24,5
Standardabweichung in $cmH_2O$	28,62	24,28	32,84
Varianz in $(cmH_2O)^2$	819,32	589,71	1078,77
Minimum in $cmH_2O$	10	6	9
Maximum in $cmH_2O$	126	151	129
Perzentile	25 in $cmH_2O$	19	13
	50 in $cmH_2O$	40,5	24,5
	75 in $cmH_2O$	63	47

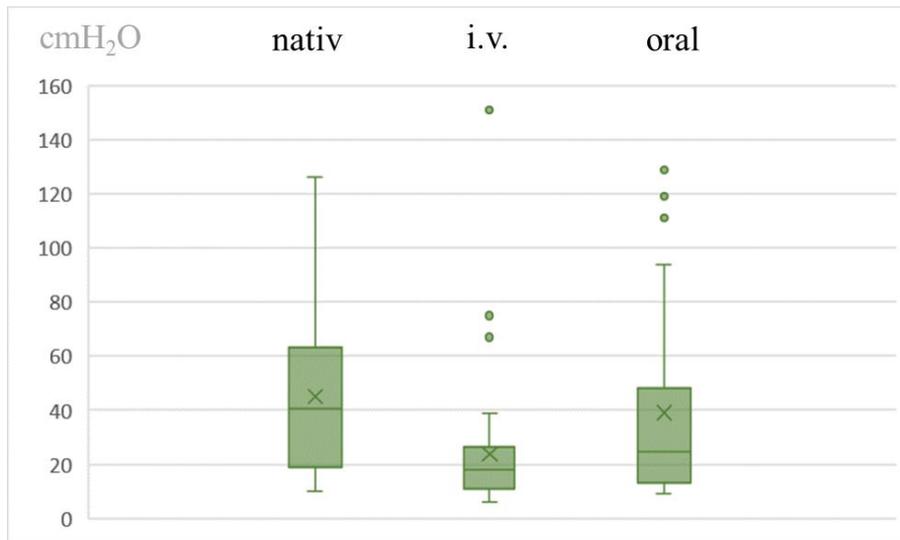


Abb. 6: Maximaler Detrusordruck während erster DHA (G1)

Der maximale Detrusordruck beim Auftreten der 1. DHA lag in der nativen Messung im Median bei 40,5cmH<sub>2</sub>O, unter dem TC i.v. bei 18cmH<sub>2</sub>O und unter der oralen Medikation bei 24,5cmH<sub>2</sub>O. Nach dem Wilcoxon-Test ergab sich eine höchst signifikante Abnahme des Detrusordruckes beim Auftreten der 1. DHA unter der i.v. Medikation, wie auch unter der oralen Therapie ( $p < 0,001$ ). Der Unterschied des maximalen Detrusordruckes zwischen der i.v. und der oralen Messung wurde ebenfalls als höchst signifikant beschrieben ( $p < 0,001$ ).

#### 3.2.1.4 Maximaler Detrusordruck während Blasenfüllungsphase (G1)

Der maximale Detrusordruck ( $P_{det}$ ) während der Blasenfüllungsphase wird ebenfalls in cmH<sub>2</sub>O angegeben und beschreibt den größten gemessenen Druckanstieg während des Auftretens einer beliebigen DHA. Tabelle 8 und Abbildung 7 geben einen Überblick über den durchschnittlichen maximalen Detrusordruck unter allen Patienten der 1. Gruppe ( $n=66$ ), zunächst unabhängig davon, ob eine DHA in allen drei Messungen auftritt.

Tab. 8: Maximaler Detrusordruck während gesamter Blasenfüllungsphase (n=66) (G1)

		P <sub>det</sub> gesamt nativ	P <sub>det</sub> gesamt i.v.	P <sub>det</sub> gesamt oral
N		66	66	66
Mittelwert in cmH <sub>2</sub> O		57,73	23,52	42,15
Standardfehler des Mittelwertes cmH <sub>2</sub> O		3,95	3,12	4,07
Median in cmH <sub>2</sub> O		51,5	19	38,5
Standardabweichung in cmH <sub>2</sub> O		32,10	25,36	33,10
Varianz in (cmH <sub>2</sub> O) <sup>2</sup>		1030,62	642,95	1095,73
Minimum in cmH <sub>2</sub> O		17	0	0
Maximum in cmH <sub>2</sub> O		176	151	129
Perzentile	25 in cmH <sub>2</sub> O	36	0	18
	50 in cmH <sub>2</sub> O	51,5	19	38,5
	75 in cmH <sub>2</sub> O	73	36	57

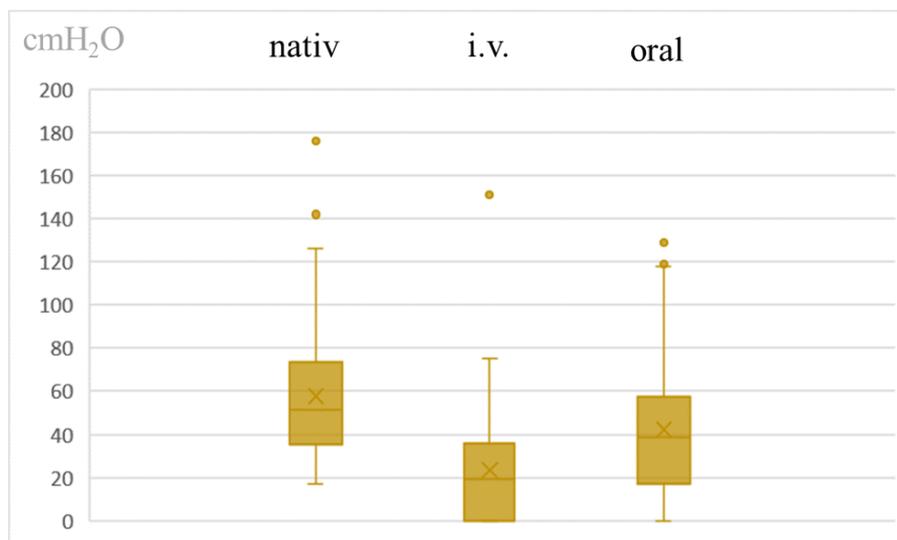


Abb. 7: Maximaler Detrusordruck während gesamter Blasenfüllungsphase (n=66) (G1)

Bei dem gesamten Patientenkollektiv der G1 liegen die Mediane für den maximalen Detrusordruck während der Blasenfüllungsphase bei 51,5cmH<sub>2</sub>O in der nativen, bei 19cmH<sub>2</sub>O in der intravenösen und bei 38,5cmH<sub>2</sub>O in der oralen Messung. Bei den drei Messungen waren die Unterschiede der beschriebenen Mediane jeweils höchst signifikant zueinander, mit  $p < 0,001$ .

Nachfolgend wurden in Tabelle 9 und Abbildung 8 nur die Patienten berücksichtigt, die in allen drei Messungen eine DHA aufzeigten, womit  $n=42$  gilt.

Tab. 9: Maximaler Detrusordruck während gesamter Blasenfüllungsphase ( $n=42$ ) (G1)

	$P_{det}$ gesamt nativ	$P_{det}$ gesamt i.v.	$P_{det}$ gesamt oral
N	42	42	42
Mittelwert in $cmH_2O$	64,62	33,62	52,31
Standardfehler des Mittelwertes $cmH_2O$	4,57	3,73,	4,57
Median in $cmH_2O$	61	26,5	45
Standardabweichung in $cmH_2O$	29,60	24,18	29,60
Varianz in $(cmH_2O)^2$	876,00	584,66	875,98
Minimum in $cmH_2O$	18	11	11
Maximum in $cmH_2O$	142	151	129
Perzentile	25 in $cmH_2O$	42	18
	50 in $cmH_2O$	61	26,5
	75 in $cmH_2O$	83	40

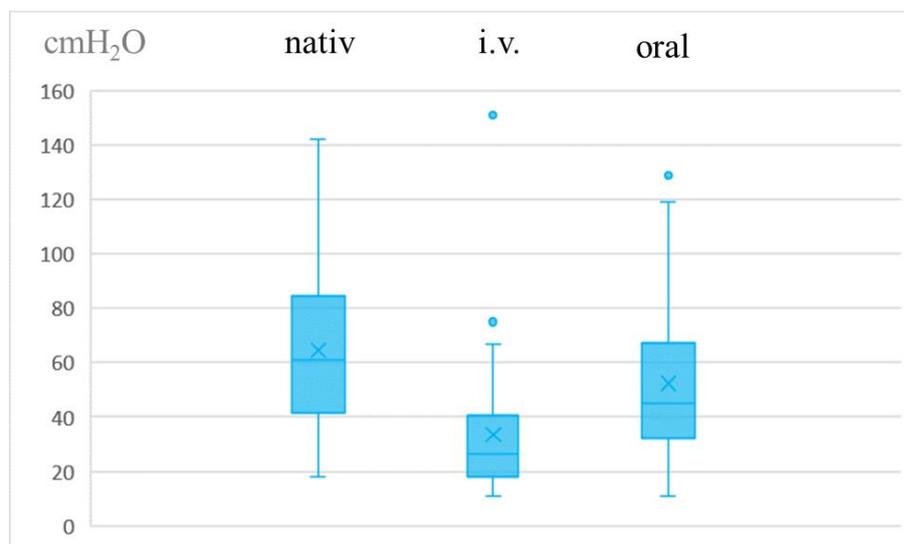


Abb. 8: Maximaler Detrusordruck während gesamter Blasenfüllungsphase ( $n=42$ ) (G1)

Der Median für den maximalen Detrusordruck lag in der nativen Messung bei  $61\text{cmH}_2\text{O}$ , während dem TCT bei  $26,5\text{cmH}_2\text{O}$  und unter der oralen Medikation bei  $45\text{cmH}_2\text{O}$ . Die Unterschiede der Mediane in den Messungen wurden zwischen der nativen und intravenösen, sowie zwischen der intravenösen und der oralen Messung als höchst

signifikant bewertet ( $p < 0,001$ ). Der Unterschied zwischen der nativen und der oralen Messung wurde nach dem Wilcoxon-Test als signifikant mit  $p = 0,021$  bewertet.

### 3.2.1.5 Auftreten einer Inkontinenz (G1)

Eine Inkontinenz tritt auf, wenn der Patient während der Blasenfüllungsphase unwillkürlich einen Urinverlust erleidet. Die Urinverlustmenge wird in Milliliter (ml) angegeben. Unterschieden wird das Auftreten einer Stressinkontinenz (SUI) und einer Dranginkontinenz (UII), wobei die Dranginkontinenz im Zusammenhang mit dem Krankheitsbild der OAB steht und meist mit dem Auftreten einer DHA assoziiert ist. Die Abbildung 9 gibt einen Überblick über das Auftreten der verschiedenen Inkontinenzformen in den einzelnen Messungen.

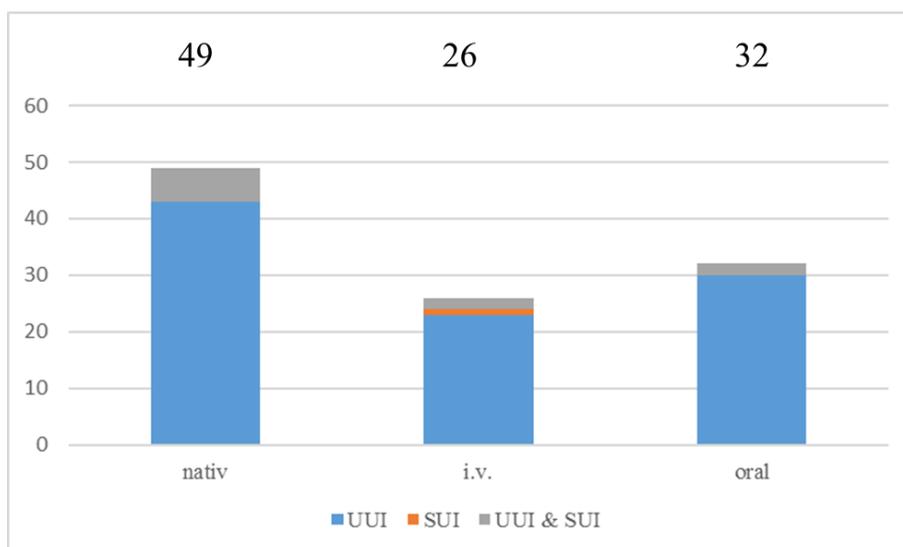


Abb. 9: Auftreten von Drang- (UII) und Stressinkontinenz (SUI) (G1)

In der nativen Messung wiesen 49 (74,2%) der insgesamt 66 Patienten eine Inkontinenz auf. Somit waren 86,7% der Frauen und 63,9% der Männer in der nativen Messung von einer OAB *wet* betroffen. Bei 43 Personen bestand ausschließlich eine UII, bei 6 weiteren Personen wurde eine Kombination aus SUI und UII nachgewiesen, wobei die UII in der Blasenfüllungsphase jeweils vor einer SUI zum Vorschein kam. Unter der i.v. Verabreichung von TC erlitten noch 26 (39,4%) Patienten eine Inkontinenz, wovon 23 eine UII, eine Person eine reine SUI und zwei weitere Personen eine kombinierte

Inkontinenz aus SUI und UUI aufwiesen. Unter der oralen Medikation mit einem AM trat eine Inkontinenz während der CMM Messung dann noch bei 32 (48,5%) Patienten auf, wovon 30 Personen eine reine UUI und zwei weitere Personen eine UUI und SUI aufwiesen.

Die Unterschiede in Bezug auf das Auftreten einer Inkontinenz zeigten sich zwischen der nativen und der intravenösen Messung, sowie zwischen der nativen und oralen Messung jeweils nach dem McNemar-Test mit  $p < 0,001$  als höchst signifikant. Zwischen der intravenösen und der oralen Medikation zeigte sich ein signifikanter Unterschied mit  $p = 0,031$ .

Die Tabelle 10 gibt einen Überblick über das Auftreten der UUI in der i.v. und oralen Messung für diejenigen Patienten, die bereits in der nativen Messung eine UUI aufwiesen ( $n=49$ ).

Tab. 10: Vierfeldertafel zum Auftreten einer UUI in der i.v. und oralen CMM (G1)

n=49		oral	
		✓ UUI	⊗ UUI
i.v.	✓ UUI	18	7
	⊗ UUI	14	10
72,0%	positiver prädiktiver Wert		
41,7%	negativer prädiktiver Wert		
56,3%	Sensitivität		
58,8%	Spezifität		
43,8%	Rate falsch Negativer		
41,2%	Rate falsch Positiver		

Die Veränderung des Auftretens der UUI zwischen der i.v. und oralen Messung war nach dem McNemar-Test mit  $p = 0,190$  nicht signifikant. Blieb die UUI unter der i.v. Medikation weiterhin bestehen, wurde eine UUI zu 72,0% weiterhin auch unter der oralen Medikation nachgewiesen (positiver prädiktiver Wert).

### 3.2.1.6 Blasenfüllungsvolumen bei erster Inkontinenz (G1)

Das Blasenfüllungsvolumen zum Zeitpunkt des ersten Auftretens einer Inkontinenz wird in Milliliter (ml) angegeben. Berücksichtigt wurden nur die Patienten, welche in allen drei Messungen eine Inkontinenz aufwiesen. Somit entspricht n=20 Personen. Die Tabelle 11 und Abbildung 10 geben die statistischen Daten bez. des BFV beim Auftreten der ersten Inkontinenz wieder.

Tab. 11: Blasenfüllungsvolumen bei erster Inkontinenz (G1)

	BFV bei 1. Inkontinenz nativ	BFV bei 1. Inkontinenz i.v.	BFV bei 1. Inkontinenz oral
N	20	20	20
Mittelwert in ml	89,65	184,45	95,85
Standardfehler des Mittelwertes in ml	18,07	30,34	13,31
Median in ml	71,5	140	88,5
Standardabweichung in ml	80,82	135,7	59,53
Varianz in (ml) <sup>2</sup>	6532,23	18413,75	3543,83
Minimum in ml	4	3	17
Maximum in ml	385	493	266
Perzentile	25 in ml	38,5	53,5
	50 in ml	71,5	88,5
	75 in ml	105,5	226,5

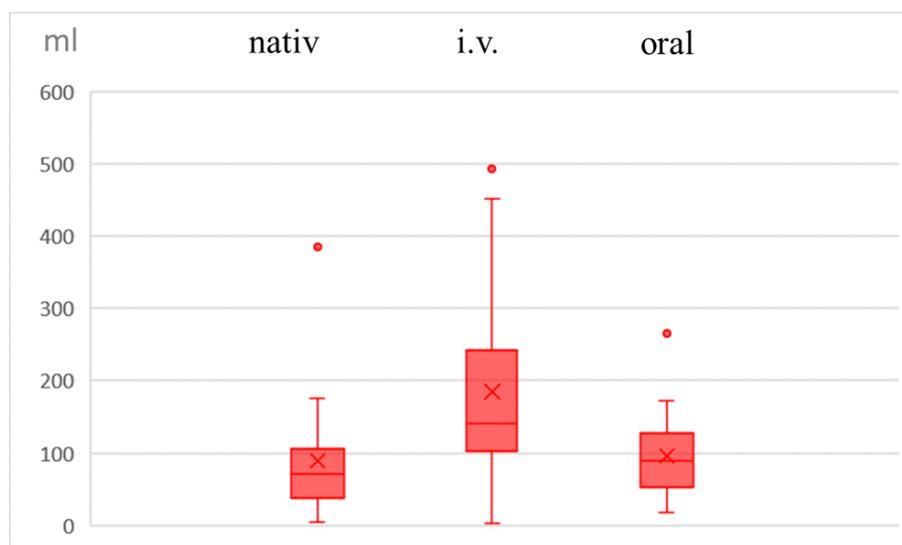


Abb. 10: Blasenfüllungsvolumen bei erster Inkontinenz (G1)

Der Median in der nativen Messung beim Auftreten der ersten Inkontinenz lag bei 71,5ml in der nativen Messung, 140ml in der intravenösen Messung und bei 88,5ml unter der oralen Medikation. Der Unterschied der Mediane in den Messungen war zwischen der nativen und der intravenösen ( $p=0,002$ ) und zwischen der intravenösen und oralen Messung ( $p=0,014$ ) signifikant. Mit  $p=0,167$  zeigte sich zwischen der nativen und oralen Messung hingegen nach dem Wilcoxon-Test kein signifikanter Unterschied.

### 3.2.1.7 Urinverlustmenge pro 100ml Infusionsvolumen (G1)

Um eine quantitative Aussage über die Menge des Urinverlustes treffen zu können, wurde die Urinverlustmenge (ml) in Relation zur Infusionsmenge (ml) gesetzt. Es wurden hier ebenfalls nur die Patienten berücksichtigt, welche in allen drei Messungen eine Inkontinenz aufwiesen. Damit entspricht  $n=20$  Patienten.

Tab. 12: Urinverlustmenge pro 100ml Infusionsvolumen (G1)

	Urinverlust pro 100ml Infusion nativ	Urinverlust pro 100ml Infusion i.v.	Urinverlust pro 100ml Infusion oral
N	20	20	20
Mittelwert in ml	87,55	32,75	73,45
Median in ml	92	30,5	79
Spannweite in ml	56	99	90
Minimum in ml	44	1	10
Maximum in ml	100	100	100

Bei den Patienten, die in allen drei Messungen eine Inkontinenz erlitten, lag der Median in der oralen Messung bei 92ml pro 100ml Infusion, in dem TCT bei 30,5ml pro 100ml Infusion und unter der oralen Medikation bei 79ml pro 100ml Infusion. Nach dem Wilcoxon-Test sind die Unterschiede der Mediane zwischen nativer und intravenöser, sowie zwischen der intravenösen und oralen Messung jeweils höchst signifikant mit  $p<0,001$ . Der Unterschied zwischen der nativen und oralen Messung war mit  $p=0,014$  signifikant.

### 3.2.1.8 Maximales Blasenfüllungsvolumen (max. BFV) (G1)

Das maximale Blasenfüllungsvolumen beschreibt das größte gemessene Blasenfüllungsvolumen während der gesamten Füllungsphase einer Cystomanometrie. Das maximale Blasenfüllungsvolumen wird in Milliliter (ml) angegeben. Für alle drei Messungen (nativ, i.v., oral) entsprach die Patientenzahl n=66. Die Tabelle 13 und Abbildung 11 geben jeweils die statistischen Werte für das max. BFV wieder.

Tab. 13: Maximales Blasenfüllungsvolumen (G1)

	max. BFV nativ	max. BFV i.v.	max. BFV oral
N	66	66	66
Mittelwert in ml	185,27	325,53	246,32
Standardfehler des Mittelwertes in ml	13,94	15,70	18,26
Median in ml	166	304,5	227,5
Standardabweichung in ml	113,23	127,51	148,33
Varianz in (ml) <sup>2</sup>	12820,90	16260,04	22001,41
Minimum in ml	46	56	32
Maximum in ml	571	631	699
Perzentile	25 in ml	108	230
	50 in ml	166	304,5
	75 in ml	207	426

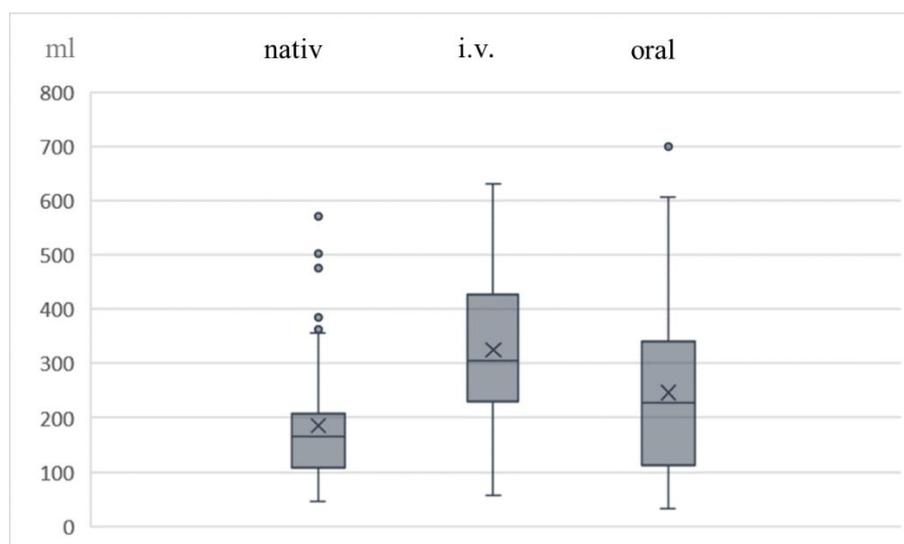


Abb. 11: Maximales Blasenfüllungsvolumen (G1)

Der Median lag in der oralen Messung bei 166ml, in der i.v. Messung bei 304,5ml und in der oralen Messung bei 227,5ml. Nach dem Wilcoxon-Test ergeben sich somit für die Mediane zwischen der nativen und intravenösen, zwischen der nativen und oralen sowie zwischen der intravenösen und oralen Messung jeweils höchst signifikante Unterschiede mit  $p < 0,001$ .

### **3.2.1.9 Blasensensitivität (G1)**

Die Blasensensitivität beschreibt das subjektive Empfinden der Patienten bez. des Harndrangs während der Blasenfüllungsphase. Die Patienten werden nacheinander nach dem „ersten Empfinden“, dem „ersten, normalen, starken und maximalen Harndrang“ befragt und das jeweils entsprechende BFV wird zu den jeweiligen Zeitpunkten festgehalten.

Da beim Auftreten einer DHA die Patienten häufig innerhalb kürzester Zeit stärksten Harndrang verspüren, konnte nicht bei allen Patienten die einzelne Abfragung der Parameter bis zum Ende erfolgen.

Die Abbildung 12 gibt in Form von Balkendiagrammen den arithmetischen Mittelwert des Blasenfüllungsvolumens beim Auftreten der jeweiligen Empfindungen, „dem ersten Empfinden“, „dem ersten-, normalen-, starken- und maximalen Harndrang“ für die drei Messungen (nativ, i.v., oral) wieder.

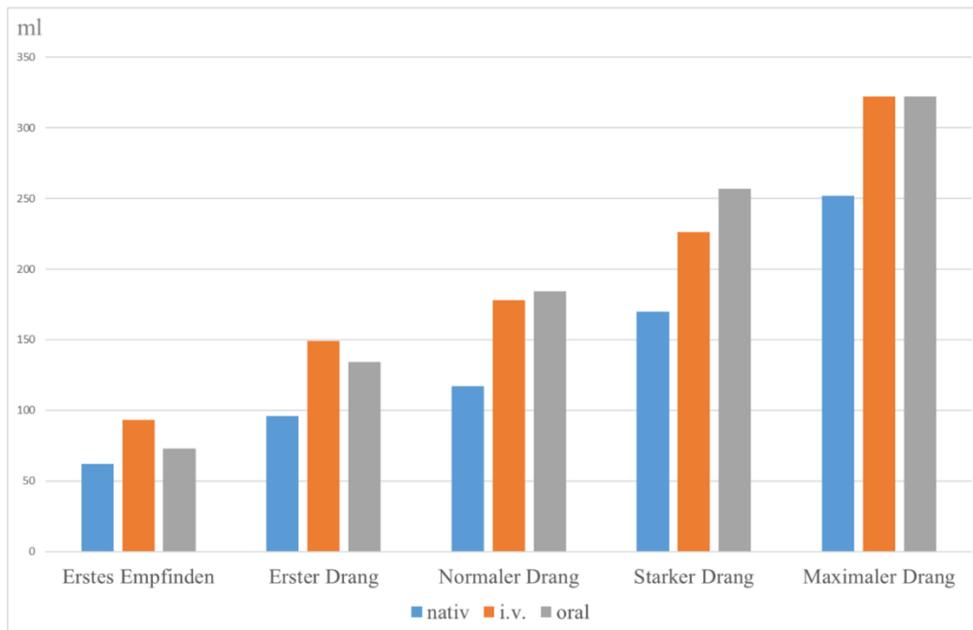


Abb. 12: Blasensensitivität (G1)

Im Mittel zeigt sich, dass in der nativen Messung im Vergleich zur intravenösen und oralen Messung die jeweiligen Empfindungen alle jeweils beim geringsten BFV auftreten.

### 3.2.2 Gruppe 2 (G2) Trospiumchlorid 3x30mg/d

#### 3.2.2.1 Auftreten einer Detrusorhyperaktivität (G2)

Auch in der „Gruppe 2“ galt als Einschlusskriterium zur Aufnahme in diese Arbeit das Auftreten einer DHA in der nativen Messung. Somit wiesen auch hier 100% der Grundgesamtheit  $n=24$  in der nativen Messung eine DHA auf. Bei insgesamt 18 Patienten (75%) blieb die DHA während des TCT bestehen. In der CMM unter der oralen Medikation blieb die DHA weiterhin bei 22 der 24 Patienten (91,7%) bestehen. Die Abbildung 13 gibt diese Ergebnisse graphisch in Form eines Balkendiagrammes wieder.

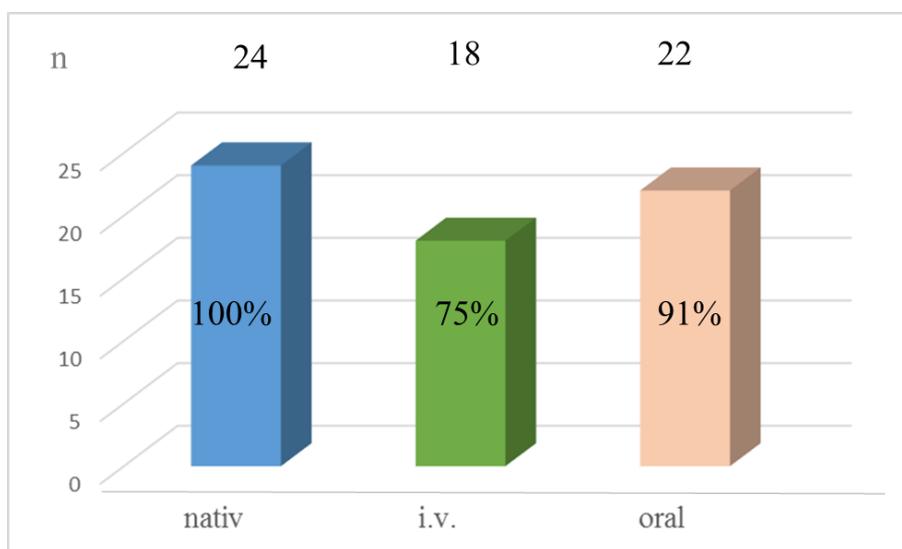


Abb. 13: Auftreten einer DHA (G2)

Die Veränderung des Auftretens der DHA zwischen der nativen und der i.v. Messung ist mit  $p=0,031$  nach dem McNemar-Test signifikant, zwischen der nativen und der oralen Messung war die Veränderung mit  $p=0,5$  nicht signifikant. Die Veränderung des Auftretens einer DHA in der i.v. und oralen Messung war mit  $p=0,219$  nach dem McNemar-Test ebenfalls nicht signifikant.

Die Tabelle 14 gibt einen Überblick über das Auftreten einer DHA in der i.v. und oralen Messung in Form einer Vierfeldertafel.

Tab. 14: Vierfeldertafel zum Auftreten einer DHA in der i.v. und oralen CMM (G2)

n=24		oral	
		✓ DHA	⊘ DHA
i.v.	✓ DHA	17	1
	⊘ DHA	5	1
94,4% positiver prädiktiver Wert 16,7% negativer prädiktiver Wert 77,3% Sensitivität 50,0% Spezifität 22,7% Rate falsch Negativer 50,0% Rate falsch Positiver			

Nur bei einem (4,2%) der 24 Patienten wurde weder in der intravenösen noch in der oralen Messung eine DHA nachgewiesen. Bei einem weiteren Patienten (4,2%) wurde trotz des Auftretens einer DHA in der intravenösen Messung unter der oralen Medikation keine DHA mehr nachgewiesen. Bei fünf (20,8%) Personen trat zunächst während des TCT keine DHA auf, im Verlauf jedoch erneutes Auftreten einer DHA unter der oralen Medikation mit Trosipiumchlorid 30mg dreimal täglich. Bei 17 (70,8%) Patienten trat sowohl in der intravenösen, wie auch in der oralen Messung eine DHA auf. Zusammenfassend lässt sich festhalten: Wer während der i.v. Messung weiterhin eine DHA aufwies, behielt diese auch zu 94,4% in der oralen Medikation (positiver prädiktiver Wert). Betrachtet man hier allein die neun weiblichen Patienten in der „Gruppe 2“, so lässt sich feststellen, dass jede Frau, die die DHA unter der i.v. Medikation behielt, zu 100% auch eine DHA unter der oralen Medikation aufweist.

### 3.2.2.2 Blasenfüllungsvolumen bei erster Detrusorhyperaktivität (G2)

Eine DHA in allen drei Messungen (nativ, i.v., oral) wurde bei insgesamt 17 Patienten beobachtet, so dass n=17 gilt. Die Tabelle 15 und Abbildung 14 geben einen Überblick über das BFV beim Auftreten der ersten DHA.

Tab. 15: Blasenfüllungsvolumen beim Auftreten der ersten DHA (G2)

		BFV bei 1. DHA nativ	BFV bei 1. DHA i.v.	BFV bei 1. DHA oral
N		17	17	17
Mittelwert in ml		107,65	202,18	216,47
Standardfehler des Mittelwertes in ml		19,80	25,68	32,67
Median in ml		80	183	181
Standardabweichung in ml		81,63	105,88	134,71
Varianz in (ml) <sup>2</sup>		6663,88	11210,26	18145,78
Minimum in ml		7	15	31
Maximum in ml		345	384	509
Perzentile	25 in ml	53	132,5	117,5
	50 in ml	80	183	181
	75 in ml	159	268	329

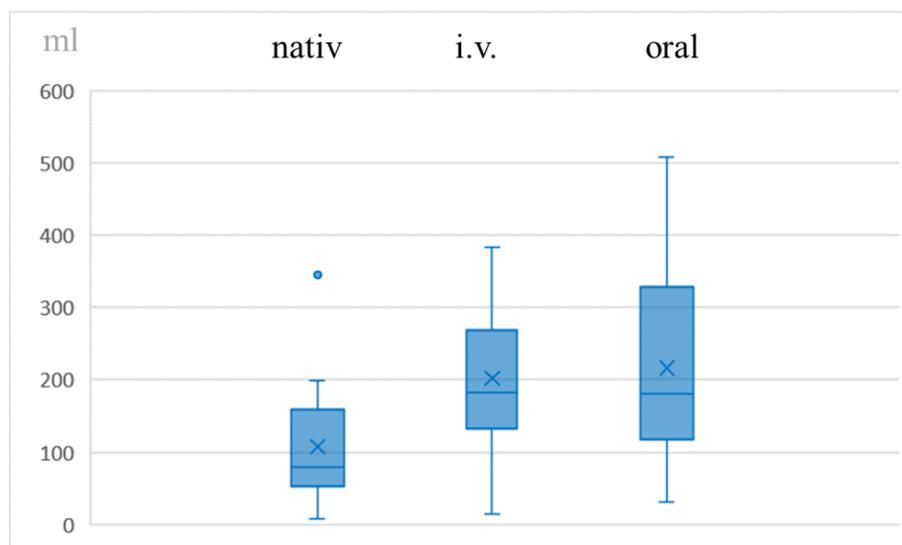


Abb. 14: Blasenfüllungsvolumen beim Auftreten der ersten DHA (G2)

Die Mediane lagen jeweils in der oralen Messung bei 80ml, i.v. bei 183ml und unter der oralen Medikation bei 181ml. Nach dem Wilcoxon-Test ergibt sich zwischen der nativen und der i.v. Messung, sowie zwischen der nativen und der oralen Messung jeweils eine höchst signifikante Veränderung des BFV beim Auftreten der ersten DHA ( $p < 0,001$ ). Zwischen der i.v. und der oralen Messung hingegen wurde nach dem Wilcoxon-Test keine signifikante Veränderung des BFV beim Auftreten der 1. DHA festgestellt ( $p = 0,717$ ).

### 3.2.2.3 Maximaler Detrusordruck während erster Detrusorhyperaktivität (G2)

Die jeweiligen maximalen Detrusordrücke während des ersten Auftretens einer DHA in der Blasenfüllungsphase spiegeln Tabelle 16 und Abbildung 15 wider. Berücksichtigt wurden hier ebenfalls nur die Patienten, die in allen drei Messungen eine DHA aufwiesen.

Tab. 16: Maximaler Detrusordruck während erster DHA (G2)

		P <sub>det</sub> bei 1. DHA nativ	P <sub>det</sub> bei 1. DHA i.v.	P <sub>det</sub> bei 1. DHA oral
N		17	17	17
Mittelwert in cmH <sub>2</sub> O		50,06	20,35	43,88
Standardfehler des Mittelwertes cmH <sub>2</sub> O		9,24	3,02	8,26
Median in cmH <sub>2</sub> O		41	19	38
Standardabweichung in cmH <sub>2</sub> O		38,11	12,47	34,04
Varianz in (cmH <sub>2</sub> O) <sup>2</sup>		1452,64	155,52	1158,69
Minimum in cmH <sub>2</sub> O		8	6	6
Maximum in cmH <sub>2</sub> O		126	56	111
Perzentile	25 in cmH <sub>2</sub> O	18	11	13,5
	50 in cmH <sub>2</sub> O	41	19	38
	75 in cmH <sub>2</sub> O	86	25,5	66,5

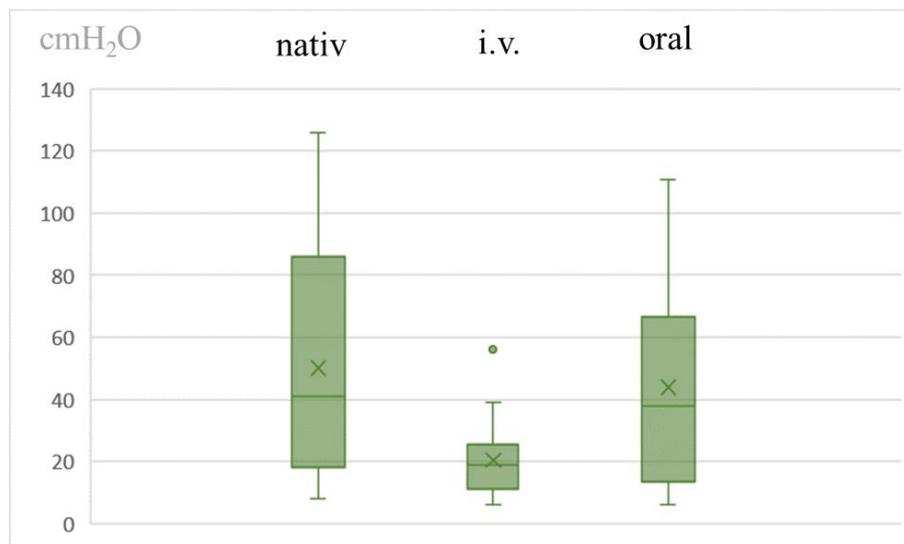


Abb. 15: Maximaler Detrusordruck während erster DHA (G2)

Die Mediane für den maximalen Detrusordruck beim Auftreten der 1. DHA lagen unter nativen Bedingungen bei 41cmH<sub>2</sub>O, unter der i.v. Medikation bei 19cmH<sub>2</sub>O und unter

oralen Bedingungen bei 38cmH<sub>2</sub>O. Die Unterschiede zwischen der nativen und der intravenösen Messung waren nach dem Wilcoxon-Test mit  $p < 0,001$  höchst signifikant. Ebenso waren die Unterschiede zwischen der nativen und oralen Messung, sowie zwischen der intravenösen und oralen Messung jeweils mit  $p = 0,001$  hoch signifikant.

### 3.2.2.4 Maximaler Detrusordruck während Blasenfüllungsphase (G2)

Tabelle 17 und Abbildung 16 geben die jeweiligen maximalen Druckerhöhungen ( $P_{det}$ ) während der Blasenfüllungsphase für alle Patienten der Gruppe 2 mit  $n=24$  wieder.

Tab. 17: Maximaler Detrusordruck während gesamter Blasenfüllungsphase ( $n=24$ ) (G2)

	$P_{det}$ gesamt nativ	$P_{det}$ gesamt i.v.	$P_{det}$ gesamt oral
N	24	24	24
Mittelwert in cmH <sub>2</sub> O	68,75	23,42	50,71
Standardfehler des Mittelwertes cmH <sub>2</sub> O	7,79	4,23	6,58
Median in cmH <sub>2</sub> O	64	19,5	52
Standardabweichung in cmH <sub>2</sub> O	38,17	20,73	32,23
Varianz in (cmH <sub>2</sub> O) <sup>2</sup>	1457,19	429,58	1038,79
Minimum in cmH <sub>2</sub> O	19	0	0
Maximum in cmH <sub>2</sub> O	176	75	111
Perzentile	25 in cmH <sub>2</sub> O	38,5	5,5
	50 in cmH <sub>2</sub> O	64	19,5
	75 in cmH <sub>2</sub> O	87	36,5

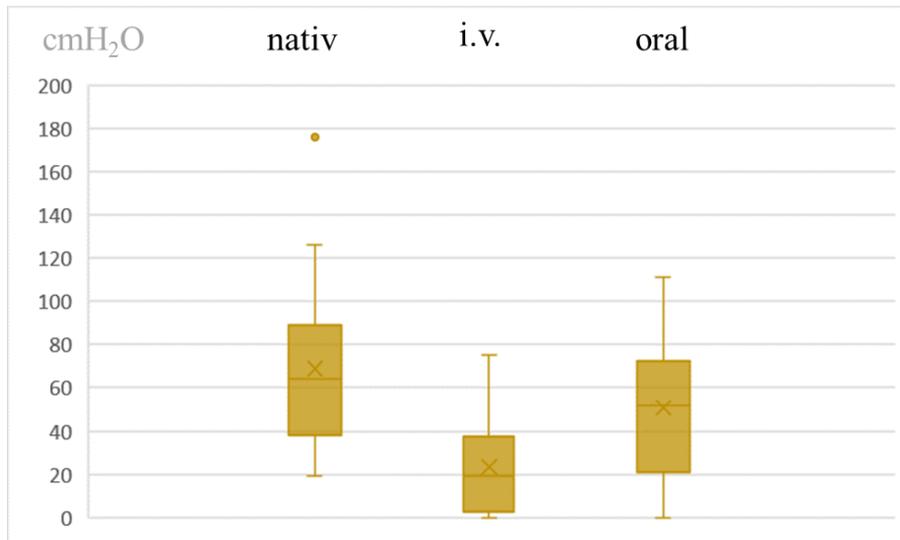


Abb. 16: Maximaler Detrusordruck während gesamter Blasenfüllungsphase (n=24) (G2)

Bei dem gesamten Patientenkollektiv der G2 liegen die Mediane für den maximalen Detrusordruck während der Blasenfüllungsphase bei 64cmH<sub>2</sub>O in der nativen, bei 19,5cmH<sub>2</sub>O in der intravenösen und bei 52cmH<sub>2</sub>O in der oralen Messung. Die Unterschiede zwischen der nativen und der intravenösen wurden mit  $p < 0,001$  als höchst signifikant und die Unterschiede zwischen der nativen und der oralen Messung mit  $p = 0,011$  als signifikant bewertet. Ebenso wurde der Unterschied zwischen der intravenösen und oralen Messung mit  $p = 0,002$  als hoch signifikant nach dem Wilcoxon-Test bewertet.

Im Folgenden wurden nur die Patienten berücksichtigt, die in allen drei Messungen eine DHA aufzeigten, womit  $n = 17$  gilt. Die Tabelle 18 und Abbildung 17 geben die maximalen Detrusordrucke für diese Patienten während der gesamten BFV wieder.

Tab. 18: Maximaler Detrusordruck während gesamter Blasenfüllungsphase (n=17) (G2)

	P <sub>det</sub> gesamt nativ	P <sub>det</sub> gesamt i.v.	P <sub>det</sub> gesamt oral
N	17	17	17
Mittelwert in cmH <sub>2</sub> O	68,82	28,65	51,71
Standardfehler des Mittelwertes cmH <sub>2</sub> O	7,89	3,67	7,49
Median in cmH <sub>2</sub> O	59	26	50
Standardabweichung in cmH <sub>2</sub> O	32,53	15,13	30,89
Varianz in (cmH <sub>2</sub> O) <sup>2</sup>	1058,26	229,05	954,21
Minimum in cmH <sub>2</sub> O	25	11	6
Maximum in cmH <sub>2</sub> O	126	61	111
Perzentile	25 in cmH <sub>2</sub> O	40	15,5
	50 in cmH <sub>2</sub> O	59	26
	75 in cmH <sub>2</sub> O	96	39

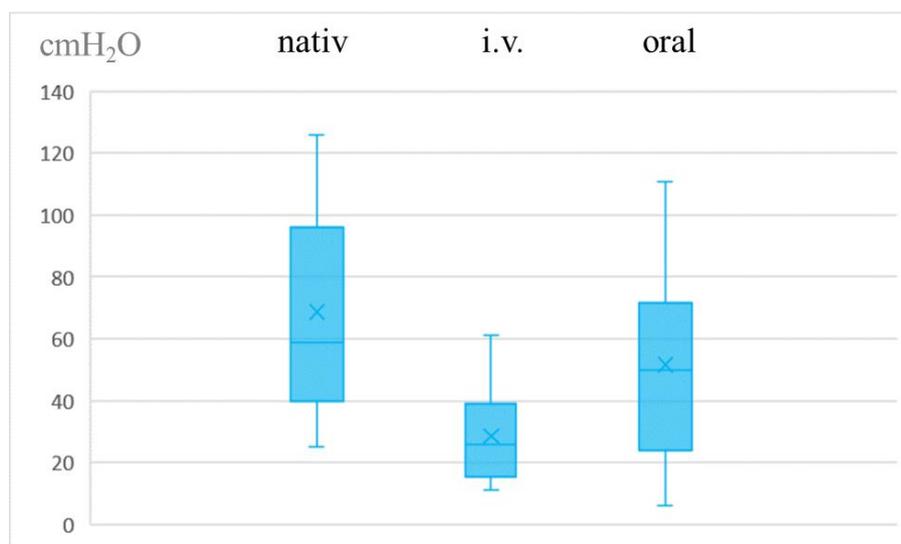


Abb. 17: Maximaler Detrusordruck während gesamter Blasenfüllungsphase (n=17) (G2)

Der Median für den maximalen Detrusordruck lag in der nativen Messung bei 59cmH<sub>2</sub>O, während des TCT bei 26cmH<sub>2</sub>O und unter der oralen Medikation bei 50cmH<sub>2</sub>O. Die Unterschiede der Mediane in den Messungen wurden zwischen der nativen und intravenösen, sowie zwischen der nativen und der oralen Messung als höchst signifikant bewertet ( $p < 0,001$ ). Der Unterschied zwischen der intravenösen und der oralen Messung wurde nach dem Wilcoxon-Test als hoch signifikant mit  $p = 0,001$  bewertet.

### 3.2.2.5 Auftreten einer Inkontinenz (G2)

In der zweiten Gruppe wurde ebenfalls zwischen dem Auftreten einer Stress- (SUI) und Dranginkontinenz (UII) unterschieden. Die Abbildung 18 gibt einen Überblick über das Auftreten der Inkontinenzformen in den jeweiligen Messungen.

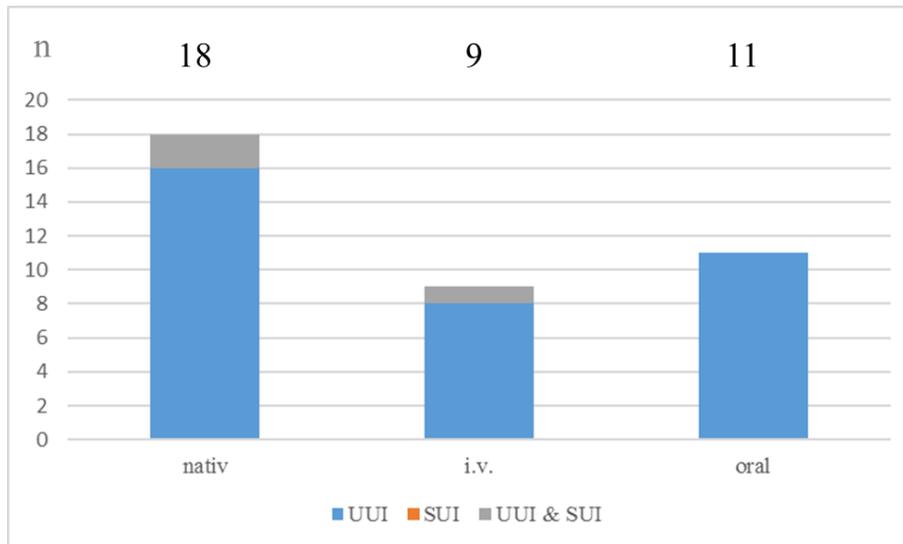


Abb. 18: Auftreten von Drang- (UII) und Stressinkontinenz (SUI) (G2)

In der nativen Messung trat bei 18 (75%) der 24 Patienten eine Inkontinenz auf, wovon bei 16 Personen eine isolierte UII und bei zwei weiteren Personen eine Kombination aus UII und SUI dokumentiert wurde. Die UII trat hier ebenfalls jeweils vor der SUI in der Blasenfüllungsphase auf. Der Anteil der Frauen, bei denen eine Inkontinenz in der nativen Messung auftrat, lag bei 88,9%, der Anteil bei den Männern bei 66,7%. In der intravenösen Messung wiesen insgesamt noch neun Patienten (37,5%) eine Inkontinenz auf, wovon acht Patienten eine reine UII und ein weiterer Patient sowohl eine UII wie auch SUI aufwies. Unter der oralen Medikation zeigte sich bei 11 Personen (45,8%) eine Inkontinenz, und zwar jeweils eine reine UII. In keiner der drei Messungen trat eine isolierte SUI auf.

Die Unterschiede in Bezug auf das Auftreten einer Inkontinenz zeigten sich zwischen der nativen und der intravenösen Messung, sowie zwischen der nativen und oralen Messung jeweils nach dem McNemar-Test mit  $p=0,004$  und  $p=0,016$  als signifikant. Zwischen der

intravenösen und der oralen Medikation zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,5$ ).

Die Tabelle 19 gibt einen Überblick über das Auftreten der UUI in der nativen und oralen Messung für diejenigen Patienten, die bereits in der nativen Messung eine UUI aufwiesen  $n=18$ .

Tab. 19: Vierfeldertafel zum Auftreten einer UUI in der i.v. und oralen CMM (G2)

n=18		oral	
		✓ UUI	⊗ UUI
i.v.	✓ UUI	7	2
	⊗ UUI	4	5
77,8%		positiver prädiktiver Wert	
55,6%		negativer prädiktiver Wert	
63,6%		Sensitivität	
71,4%		Spezifität	
36,4%		Rate falsch Negativer	
28,6%		Rate falsch Positiver	

Die Veränderung des Auftretens der UUI zwischen der i.v. und oralen Messung war nach dem McNemar-Test mit  $p=0,683$  nicht signifikant. Blieb die UUI unter der i.v. Medikation bestehen, wurde diese auch bei 77,8% dieser Patienten in der oralen Messung nachgewiesen (positiver prädiktiver Wert).

### 3.2.2.6 Blasenfüllungsvolumen bei erster Inkontinenz (G2)

Die Tabelle 20 und Abbildung 19 geben das Blasenfüllungsvolumen (ml) beim Auftreten der ersten Inkontinenz für die Gruppe der Patienten, die mit TC 30mg dreimal täglich behandelt wurden, an. Es wurden nur die Patienten berücksichtigt, die in allen drei Messungen eine Dranginkontinenz zeigten, somit entspricht  $n=7$ .

Tab. 20: Blasenfüllungsvolumen bei erster Inkontinenz (G2)

		BFV bei 1. Inkontinenz nativ	BFV bei 1. Inkontinenz i.v.	BFV bei 1. Inkontinenz oral
N		7	7	7
Mittelwert in ml		125,71	272,57	175,00
Standardfehler des Mittelwertes in ml		37,02	42,85	43,73
Median in ml		89	276	151
Standardabweichung in ml		97,94	113,38	115,70
Varianz in (ml) <sup>2</sup>		9591,35	12855,10	13385,71
Minimum in ml		41	91	88
Maximum in ml		356	435	450
Perzentile	25 in ml	72	155	106
	50 in ml	89	276	151
	75 in ml	139	400	171

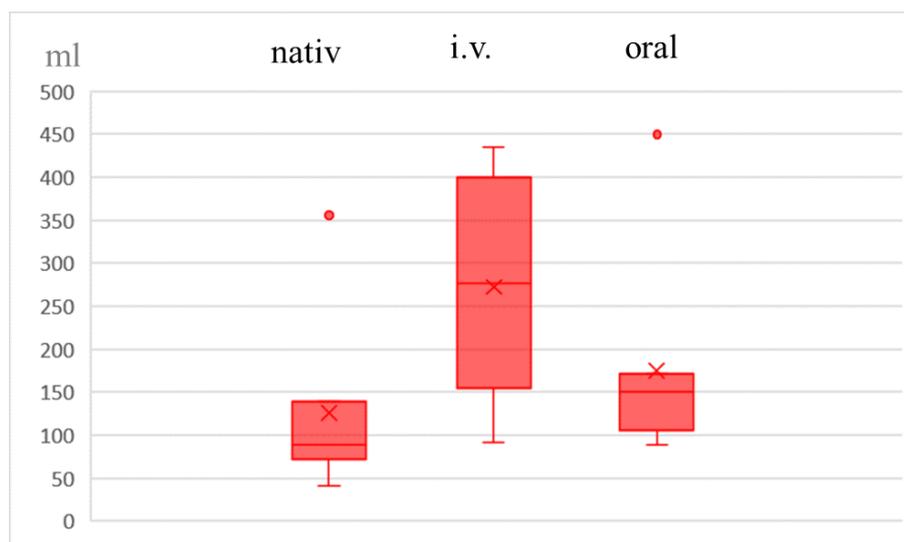


Abb. 19: Blasenfüllungsvolumen bei erster Inkontinenz (G2)

Der Median in der nativen Messung beim Auftreten der ersten Inkontinenz lag bei 89ml in der nativen Messung, 276ml in der intravenösen Messung und bei 151ml unter der oralen Medikation. Der Unterschied der Mediane in den Messungen war zwischen der nativen und der intravenösen und zwischen der nativen und oralen Messung mit  $p=0,018$  signifikant. Mit  $p=0,063$  zeigte sich zwischen der intravenösen und oralen Messung hingegen nach dem Wilcoxon-Test kein signifikanter Unterschied. Die Gruppengröße ist hier jedoch mit sieben Patienten sehr klein.

### 3.2.2.7 Urinverlustmenge pro 100ml Infusionsvolumen (G2)

Auch hier wurde, um eine quantitative Aussage über die Menge des Urinverlustes treffen zu können, die Urinverlustmenge (ml) in Relation zur Infusionsmenge (ml) gesetzt. Es wurden hier ebenfalls nur die Patienten berücksichtigt, welche in allen drei Messungen eine Inkontinenz aufwiesen. Damit entspricht n=7 Patienten.

Tab. 21: Urinverlustmenge pro 100ml Infusionsvolumen (G2)

	Urinverlust pro 100ml Infusion nativ	Urinverlust pro 100ml Infusion i.v.	Urinverlust pro 100ml Infusion oral
N	7	7	7
Mittelwert in ml	83,43	37,43	44,86
Median in ml	90	40	44
Spannweite in ml	44	72	63
Minimum in ml	56	8	19
Maximum in ml	100	80	82

Bei den Patienten, die in allen drei Messungen eine Inkontinenz erlitten, lag der Median in der oralen Messung bei 90ml pro 100ml Infusion, in dem TCT bei 40ml pro 100ml Infusion und unter der oralen Medikation bei 44ml pro 100ml Infusion. Nach dem Wilcoxon-Test sind die Unterschiede der Mediane zwischen der nativen und der oralen, sowie zwischen der nativen und intravenösen Messung jeweils mit  $p=0,018$  signifikant zueinander. Zwischen der intravenösen und der oralen Messung war der Unterschied nicht signifikant ( $p=0,612$ ).

### 3.2.2.8 Maximales Blasenfüllungsvolumen (max. BFV) (G2)

Das maximale Blasenfüllungsvolumen wurde in der Gruppe 2 mit der Patientenzahl n=24 bestimmt. Die Tabelle 22 und Abbildung 20 geben jeweils das maximale Blasenfüllungsvolumen für die jeweiligen Messungen wieder.

Tab. 22: Maximales Blasenfüllungsvolumen (G2)

		max. BFV nativ	max. BFV i.v.	max. BFV oral
N		24	24	24
Mittelwert in ml		161,29	302,50,	263,50
Standardfehler des Mittelwertes in ml		19,10	25,18	31,20
Median in ml		134	295	217,5
Standardabweichung in ml		93,59	123,34	152,83
Varianz in (ml) <sup>2</sup>		8759,79	15212,83	23355,5
Minimum in ml		44	91	73
Maximum in ml		356	508	668
Perzentile	25 in ml	73	196	150
	50 in ml	134	295	217,5
	75 in ml	228,5	406	365

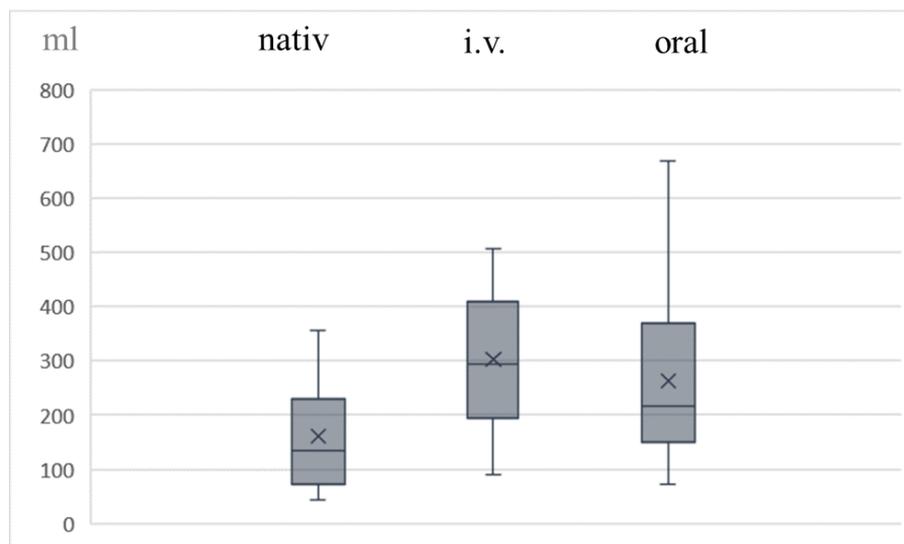


Abb. 20: Maximales Blasenfüllungsvolumen (G2)

Im Median lag das maximale BFV unter nativen Bedingungen bei 134ml, unter der i.v. Medikation bei 295ml und unter der oralen Medikation bei 217,5ml. Der Unterschied der Mediane zwischen der nativen und intravenösen war mit  $p < 0,001$  höchst signifikant und zwischen der nativen und oralen Messung mit  $p = 0,001$  hoch signifikant. Zwischen der i.v. und der oralen Messung bestand hingegen kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,265$ ).

### 3.2.2.9 Blasensensitivität (G2)

Die Abbildung 21 stellt in Form eines Säulendiagramms die Empfindungen der Patienten mit den dazugehörigen arithmetischen Mittelwerten der Blasenfüllungsvolumina dar.

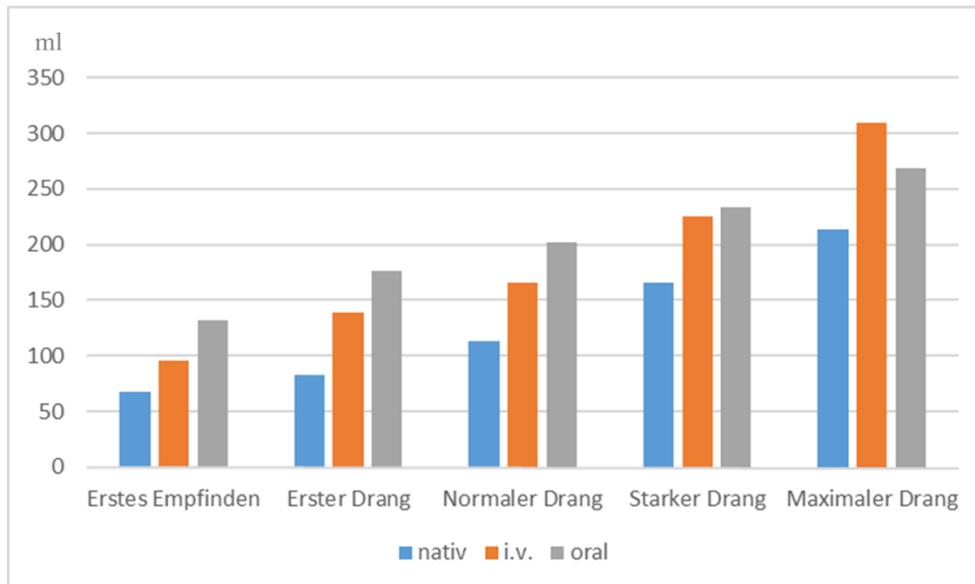


Abb. 21: Blasensensitivität (G2)

In der G2 zeigt sich ebenfalls, dass alle Empfindungen jeweils beim geringsten BFV in der nativen Messung auftraten. Die verabreichten AM, unabhängig davon, ob die AM i.v. oder oral verabreicht wurden, sorgten auch in der G2 für ein verzögertes Auftreten der jeweiligen Empfindungen im Vergleich zur nativen Messung.

### 3.3 Miktionsphase

Die Miktionsphase folgt auf die Blasenfüllungsphase. Steigt bereits am Ende der Blasenfüllungsphase der  $P_{det}$  an, um dann bei weiterer Druckerhöhung in einer Miktion zu enden, spricht man von einer imperativen Miktion.

#### 3.3.1 Gruppe 1 (G1) Trospiumchlorid 3x15mg/d, Darifenacin 1x15mg/d, Fesoterodin 1x4mg/d

Aufgrund von technischen Problemen oder Kommunikationsproblemen mit den Patienten bez. des Beginns der Miktionsphase, konnte bei acht der insgesamt 66 Patienten der 1. Gruppe keine Aufzeichnung der Miktionsphase erfolgen. Somit gilt  $n=58$  als Grundgesamtheit für die Miktionsphase der Gruppe 1.

##### 3.3.1.1 Maximaler Detrusordruck während Miktion (G1)

Durch die nun willentlich, teilweise auch imperativ, eingeleitete Kontraktion des *M. detrusors* in der Miktionsphase kommt es zum Anstieg des Detrusordrucks ( $P_{det}$ ). Der Detrusordruck wird hier ebenfalls aus der Differenz zwischen dem intravesikalen ( $P_{ves}$ ) und dem abdominellen Druck ( $P_{abd}$ ) berechnet und in der Einheit  $cmH_2O$  angegeben. Der abdominelle Druck ( $P_{abd}$ ) während der Miktion kann durch die zusätzliche Anwendung der Bauchpresse durch den Patienten zustande kommen. Tabelle 23 und Abbildung 22 geben die Ergebnisse des maximalen Detrusordruckes in der Miktionsphase (MP) wieder.

Tab. 23: Maximaler Detrusordruck während der MP (n=66) (G1)

	max. P <sub>det</sub> MP nativ	max. P <sub>det</sub> MP i.v.	max. P <sub>det</sub> MP oral
N	58	58	58
Mittelwert in cmH <sub>2</sub> O	43,86	34,02	45,36
Standardfehler des Mittelwertes cmH <sub>2</sub> O	4,01	2,86	3,88
Median in cmH <sub>2</sub> O	37	29,5	40
Standardabweichung in cmH <sub>2</sub> O	30,54	21,77	29,57
Varianz in (cmH <sub>2</sub> O) <sup>2</sup>	932,67	474,09	874,27
Minimum in cmH <sub>2</sub> O	0	0	0
Maximum in cmH <sub>2</sub> O	142	91	129
Perzentile	25 in cmH <sub>2</sub> O	22	18
	50 in cmH <sub>2</sub> O	37	29,5
	75 in cmH <sub>2</sub> O	59	48

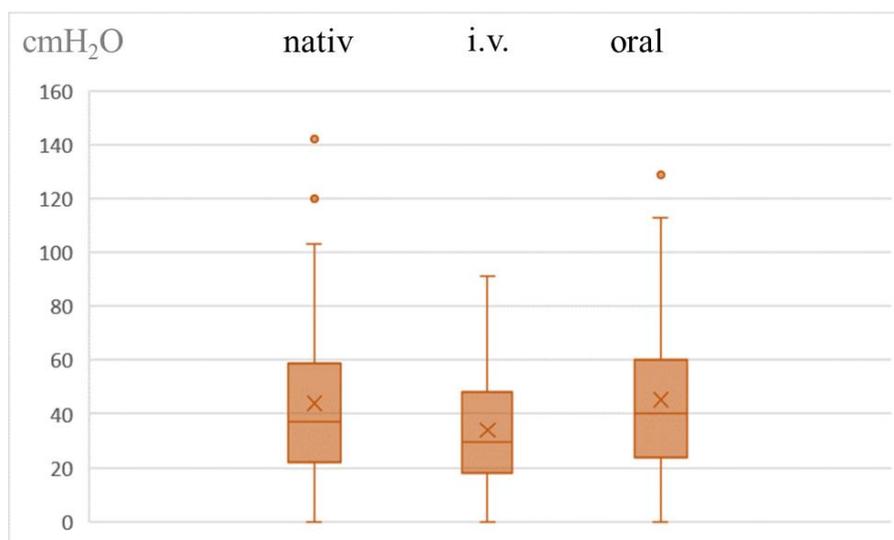


Abb. 22: Maximaler Detrusordruck während der MP (G1)

Der maximale Detrusordruck während der Miktionsphase lag im Median in der nativen Messung bei 37cmH<sub>2</sub>O, im TCT bei 29,5cmH<sub>2</sub>O und unter der oralen Medikation bei 40cmH<sub>2</sub>O. Der Unterschied der Mediane zwischen der nativen Messung und dem TCT sowie zwischen dem TCT und der oralen Medikation waren mit  $p=0,007$  und  $p=0,001$  jeweils hoch signifikant. Zwischen der nativen und oralen Messung bestand kein signifikanter Unterschied ( $p=0,521$ ).

### 3.3.1.2 Miktionsvolumen pro 100ml Blasenfüllungsvolumen (G1)

Um eine quantitative Aussage über die Menge des Miktionsvolumens treffen zu können, wurde das Miktionsvolumen (ml) in Relation zum Blasenfüllungsvolumen (ml) zu Beginn der Miktion gesetzt. Berücksichtigt wurden nur die Patienten, für die eine Miktionsphase aufgezeichnet werden konnte und die in keiner der drei Messungen einen Harnverhalt aufwiesen. Somit entspricht n=34 Personen. Die Tabelle 24 gibt für diese Patienten das Miktionsvolumen pro 100ml Blasenfüllungsvolumen wieder.

Tab. 24: Miktionsvolumen pro 100ml Blasenfüllungsvolumen (G1)

	Miktionsvolumen pro 100ml BFV nativ	Miktionsvolumen pro 100ml BFV i.v.	Miktionsvolumen pro 100ml BFV oral
N	34	34	34
Mittelwert in ml	89,26	36,26	86,24
Median in ml	100	24	100
Spannweite in ml	96	99	79
Minimum in ml	4	1	21
Maximum in ml	100	100	100

Im Median betrug das Miktionsvolumen pro 100ml BFV unter nativen Bedingungen 100ml, während des TCT 24ml und unter oralen Bedingungen erneut 100ml. Die Unterschiede der Mediane in Bezug auf das Miktionsvolumen waren zwischen der nativen und der intravenösen, sowie zwischen der intravenösen und oralen Messung jeweils mit  $p < 0,001$  höchst signifikant. Zwischen der nativen Messung und der Messung unter der oralen Medikation konnte hingegen kein signifikanter Unterschied nach dem Wilcoxon-Test aufgezeigt werden ( $p = 0,421$ ).

### 3.3.1.3 Maximale Flussgeschwindigkeit während Miktion (G1)

Die maximale Flussgeschwindigkeit des Urins in der Miktionsphase wird in Milliliter pro Sekunde (ml/s) angegeben. Es wurden nur die Patienten mit einbezogen, für die in allen drei Miktionsphasen auch eine Miktion möglich war (n=34). Die Tabelle 25 und Abbildung 23 geben jeweils einen Überblick über die maximalen Flussgeschwindigkeiten der jeweiligen Messungen in G1.

Tab. 25: Maximale Flussgeschwindigkeit (G1)

		max. Fluss nativ	max. Fluss i.v.	max. Fluss oral
N		34	34	34
Mittelwert in ml/s		12,76	8,15	15,00
Standardfehler des Mittelwertes ml/s		2,19	1,40	2,57
Median in ml/s		11,5	6,5	13,5
Standardabweichung in ml/s		6,27	5,09	7,42
Varianz in (ml/s) <sup>2</sup>		39,30	25,95	55,06
Minimum in ml/s		3	2	2
Maximum in ml/s		27	20	35
Perzentile	25 in ml/s	8	4	10
	50 in ml/s	11,5	6,5	13,5
	75 in ml/s	17	11	20

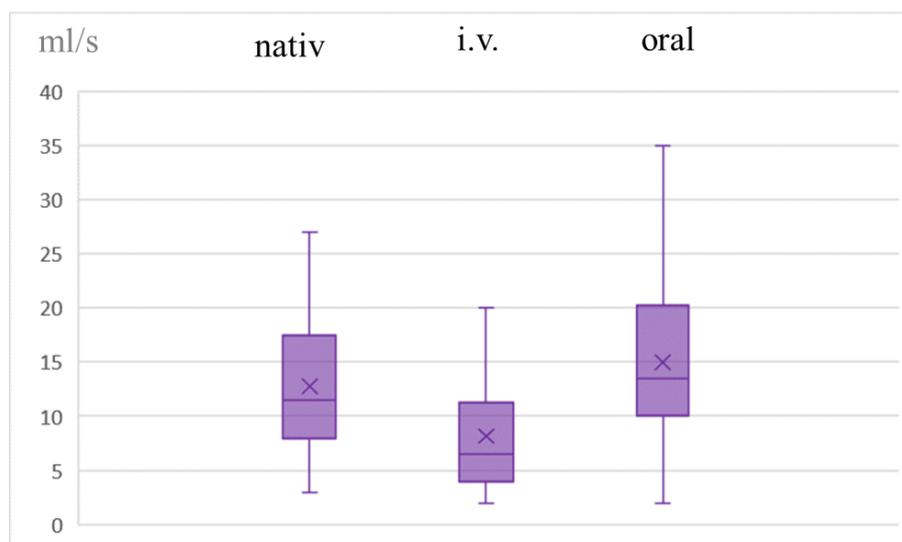


Abb. 23: Maximale Flussgeschwindigkeit (G1)

Der Median für die maximale Flussgeschwindigkeit während der MP lag in der nativen Messung bei 11,5ml/s, im TCT bei 6,5ml/s und unter der oralen Medikation bei 13,5ml/s. Die Unterschiede der Mediane wurden zwischen der nativen und der intravenösen, sowie zwischen der intravenösen und oralen Messung mit jeweils  $p < 0,001$  durch den Wilcoxon-Test als höchst signifikant bewertet. Zwischen der nativen und der oralen Messung wurde kein signifikanter Unterschied durch den Wilcoxon-Test dokumentiert ( $p = 0,153$ ).

### 3.3.1.4 Auftreten von Restharn (G1)

Der Restharn entspricht dem Blasenvolumen in ml nach einer abgelaufenen Miktion [61]. Hier wurde das Auftreten von Restharn als positiv bewertet, wenn die Restharmenge mehr als 15% der maximalen Blasenkapazität betrug. Patienten, die in der CMM einen Harnverhalt aufwiesen, wurden an dieser Stelle nicht mit einbezogen.

In der nativen CCM wiesen 17 Patienten (29,3%) Restharn auf. Der Mittelwert des Restharns betrug in der nativen Messung 89,29ml, der Median 46ml, 12% der Patienten wiesen Restharmengen >100ml auf. Nach dem TCT zeigte sich bei 33 Patienten (56,9%) Restharn mit einem Mittelwert von 267,94ml und einem Median von 228ml. Unter der oralen Medikation kam es bei 21 Patienten (36,2%) zur Bildung von Restharn. Der Mittelwert betrug hier 166,62ml und der Median 111ml.

Die Unterschiede der Mediane waren zwischen allen Messungen nach dem Wilcoxon-Test höchst signifikant zueinander ( $p < 0,001$ ).

### 3.3.1.5 Harnverhalt (G1)

Das Auftreten eines Harnverhaltes wurde in dieser Arbeit definiert als Miktionsvolumen  $\leq 2$ ml bei gleichzeitig gefüllter Harnblase. In der nativen Messung zeigten neun (15%) Personen am Ende der Untersuchung einen Harnverhalt. Während des TCT konnte bei 18 (31%) Personen aufgrund eines Harnverhaltes keine Miktion erfolgen. Unter der oralen Medikation kam es dann im Verlauf bei acht (14%) Patienten zur Ausbildung eines Harnverhaltes. Die Abbildung 24 stellt in Form eines Säulendiagramms die Häufigkeiten des Auftretens eines Harnverhaltes dar. Die Tabelle 26 gibt in Form einer Vierfeldertafel das Auftreten eines Harnverhaltes während dem TCT und unter der oralen Medikation wieder.

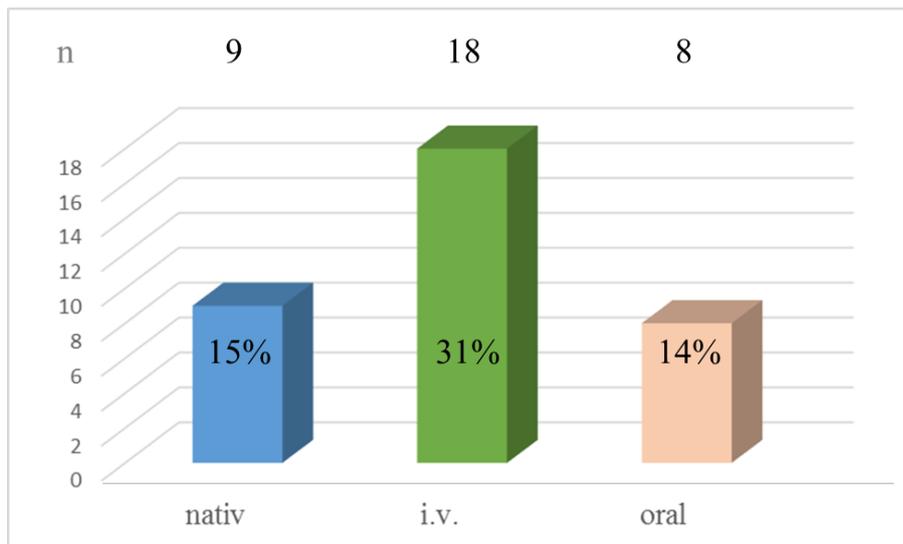


Abb. 24: Auftreten eines Harnverhaltes (G1)

Die Veränderung des Auftretens des Harnverhaltes zwischen der nativen und der i.v. Messung sowie zwischen der nativen und der oralen Messung war nach dem McNemar-Test jeweils mit  $p=0,05$  bzw.  $p=1,00$  nicht signifikant. Die Veränderung des Auftretens eines Harnverhaltes zwischen der i.v. und der oralen Messung war mit  $p=0,013$  nach dem McNemar-Test signifikant.

Tab. 26: Vierfeldertafel zum Auftreten eines Harnverhaltes (G1)

n=58		Oral	
		✓Miktion	⊘Miktion
i.v.	✓Miktion	38	2
	⊘Miktion	12	6
95,0%		positiver prädiktiver Wert	
33,3%		negativer prädiktiver Wert	
76,0%		Sensitivität	
75,0%		Spezifität	
24,0%		Rate falsch Negativer	
25,0%		Rate falsch Positiver	

Der positive prädiktive Wert liegt bei 95,0%. Dies bedeutet, dass die Patienten, die unter der i.v. Medikation miktionieren können, können dies auch zu 95,0% unter der oralen Medikation und entwickeln keinen Harnverhalt.

### 3.3.2 Gruppe 2 (G2) Trospiumchlorid 3x30mg/d

Auch in der 2. Gruppe konnte bei insgesamt vier Patienten eine Aufzeichnung der Miktionsphase nicht gelingen, weshalb in der Miktionsphase für die 2. Gruppe n=20 als Grundgesamtheit gilt.

#### 3.3.2.1 Maximaler Detrusordruck während Miktion (G2)

Die maximalen Detrusordrücke ( $P_{det}$ ) während der Miktionsphase für die Gruppe 2 geben die Tabelle 27 und Abbildung 25 wieder.

Tab. 27: Maximaler Detrusodruck während der MP (G2)

	max. $P_{det}$ MP nativ	max. $P_{det}$ MP i.v.	max. $P_{det}$ MP oral
N	20	20	20
Mittelwert in cmH <sub>2</sub> O	46,45	40,40	50,85
Standardfehler des Mittelwertes cmH <sub>2</sub> O	5,51	4,80	5,43
Median in cmH <sub>2</sub> O	45	36,5	46
Standardabweichung in cmH <sub>2</sub> O	24,63	21,46	24,28
Varianz in (cmH <sub>2</sub> O) <sup>2</sup>	606,65	460,34	589,43
Minimum in cmH <sub>2</sub> O	10	5	11
Maximum in cmH <sub>2</sub> O	120	91	111
Perzentile	25 in cmH <sub>2</sub> O	32	26
	50 in cmH <sub>2</sub> O	45	36,5
	75 in cmH <sub>2</sub> O	58,5	53

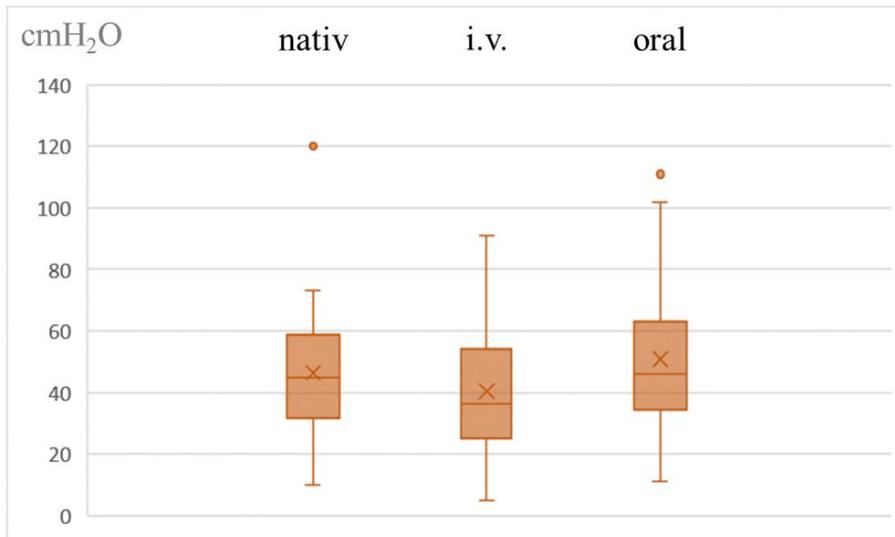


Abb. 25: Maximaler Detrusordruck während der MP (G2)

Der maximale Detrusordruck während der Miktionsphase lag im Median in der nativen Messung bei 45cmH<sub>2</sub>O, im TCT bei 36,5cmH<sub>2</sub>O und unter der oralen Medikation bei 46cmH<sub>2</sub>O. Die Mediane zwischen den einzelnen drei Messungen sind jeweils zueinander nicht signifikant gewesen ( $p > 0,05$ ).

### 3.3.2.2 Miktionsvolumen pro 100ml Blasenfüllungsvolumen (G2)

Auch hier wurde das Miktionsvolumen in Relation zum BFV zur Beginn der Miktion gesetzt. Eine Bestimmung erfolgte ebenfalls nur für diejenigen Patienten, bei denen eine Miktionskurve vorlag. Patienten, die einen Harnverhalt in einer oder mehreren Messungen aufwiesen, wurden ebenfalls aus den Berechnungen herausgenommen ( $n=16$ ). Die Tabelle 28 stellt das Miktionsvolumen pro 100ml BFV dar.

Tab. 28: Miktionsvolumen pro 100ml Blasenfüllungsvolumen (G2)

	Miktionsvolumen pro 100ml BFV nativ	Miktionsvolumen pro 100ml BFV i.v.	Miktionsvolumen pro 100ml BFV oral
N	16	16	16
Mittelwert in ml	92,56	36,81	86,13
Median in ml	100	38,5	97
Spannweite in ml	43	80	64
Minimum in ml	57	2	36
Maximum in ml	100	82	100

Im Median betrug das Miktionsvolumen pro 100ml BFV unter nativen Bedingungen 100ml, während des TCT 38,5ml und unter oralen Bedingungen 97ml. Die Unterschiede der Mediane in Bezug auf das Miktionsvolumen waren zwischen der nativen und der intravenösen, sowie zwischen der intravenösen und oralen Messung jeweils mit  $p < 0,001$  höchst bzw. mit  $p = 0,001$  hoch signifikant. Zwischen der nativen Messung und der Messung unter der oralen Medikation konnte hingegen kein signifikanter Unterschied nach dem Wilcoxon-Test nachgewiesen werden ( $p = 0,197$ ).

### 3.3.2.3 Maximale Flussgeschwindigkeit während Miktion (G2)

Die maximale Flussgeschwindigkeit wurde für die Gruppe 2 für  $n = 16$  Patienten bestimmt. Diese 16 Patienten konnten in jeder der drei MP auch miktionieren. Die Tabelle 29 und die Abbildung 26 geben die maximalen Flussgeschwindigkeiten für die jeweiligen Messungen der G2 wider.

Tab. 29: Maximale Flussgeschwindigkeit (G2)

	max. Fluss nativ	max. Fluss i.v.	max. Fluss oral
N	16	16	16
Mittelwert in ml/s	11,44	9,25	16,31
Standardfehler des Mittelwertes ml/s	2,86	2,31	4,08
Median in ml/s	10,5	7,5	15,5
Standardabweichung in ml/s	6,26	5,13	6,80
Varianz in (ml/s) <sup>2</sup>	39,25	26,31	46,21
Minimum in ml/s	3	2	6
Maximum in ml/s	27	19	36
Perzentile	25 in ml/s	7	12
	50 in ml/s	10,5	15,5
	75 in ml/s	15	18

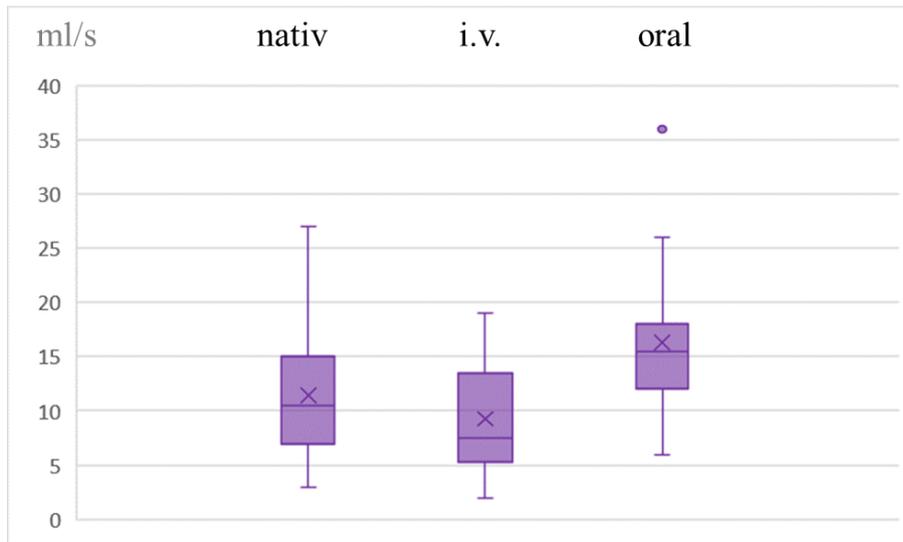


Abb. 26: Maximale Flussgeschwindigkeit (G2)

Der Median für die maximale Flussgeschwindigkeit während der MP lag in der nativen Messung bei 10,5ml/s, im TCT bei 7,5ml/s und unter der oralen Medikation bei 15,5ml/s. Die Unterschiede der Mediane wurden zwischen der nativen und der oralen, sowie zwischen der intravenösen und oralen Messung mit  $p=0,014$  als signifikant und  $p=0,007$  als hoch signifikant durch den Wilcoxon-Test bewertet. Zwischen der nativen und der intravenösen Messung wurde kein signifikanter Unterschied durch den Wilcoxon-Test dokumentiert ( $p=0,162$ ).

### 3.3.2.4 Auftreten von Restharn (G2)

In der zweiten Gruppe wurde ebenfalls das Auftreten von Restharn bei Restharmengen größer 15% der maximalen Blasenkapazität als positiv bewertet. Patienten, die einen Harnverhalt aufwiesen, wurden ebenfalls an dieser Stelle nicht mit einbezogen.

In der nativen Messung wiesen fünf Patienten (25%) Restharn auf, wobei der Mittelwert bei 56ml und der Median bei 46ml lag, 12% der Patienten wiesen Restharmengen >100ml auf. Unter der intravenösen Medikation mit TC wiesen 15 Patienten (75%) Restharn auf. Der Mittelwert betrug hier 217,93ml, der Median 185ml. Dreizehn Patienten (65%) wiesen im Verlauf Restharn unter der oralen Medikation auf, wobei der Mittelwert bei 170,31ml und der Median bei 91ml lag.

Die Unterschiede der Mediane waren zwischen der nativen und intravenösen Messung sowie zwischen der nativen und oralen Messung nach dem Wilcoxon-Test signifikant mit  $p=0,043$ . Zwischen dem TCT und der oralen Messung bestand kein signifikanter Unterschied ( $p=0,279$ ).

### 3.3.2.5 Harnverhalt (G2)

In der 2. Gruppe entwickelten von den 20 Patienten in der nativen Messung drei (15%), in der i.v. Messung ebenfalls drei (15%) und in der oralen Messung zwei Patienten (10%) einen Harnverhalt. Die Abbildung 27 gibt als Säulendiagramm und die Tabelle 30 als Vierfeldertafel die Häufigkeiten eines Harnverhaltes wieder.

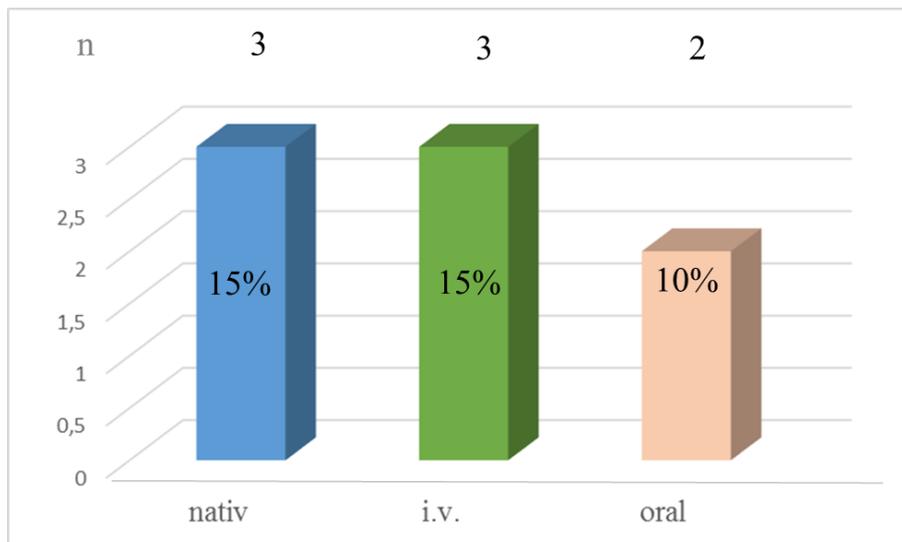


Abb. 27: Auftreten eines Harnverhaltes (G2)

Die Veränderung des Auftretens des Harnverhaltes zwischen der nativen und der i.v. Messung sowie zwischen der nativen und der oralen Messung war nach dem McNemar-Test jeweils mit  $p=1,0$  nicht signifikant. Die Veränderung des Auftretens eines Harnverhaltes zwischen der i.v. und der oralen Messung war mit  $p=1,0$  nach dem McNemar-Test ebenfalls nicht signifikant.

Tab. 30: Vierfeldertafel zum Auftreten eines Harnverhaltes (G2)

n=20		Oral	
		✓Miktion	⊘Miktion
i.v.	✓Miktion	16	1
	⊘Miktion	2	1
94,1%		positiver prädiktiver Wert	
33,3%		negativer prädiktiver Wert	
88,9%		Sensitivität	
50,0%		Spezifität	
11,1%		Rate falsch Negativer	
50,0%		Rate falsch Positiver	

Die Patienten, die unter der i.v. Medikation miktionieren konnten, konnten dies auch zu 94,1% unter der oralen Medikation (positiver prädiktiver Wert).

### 3.4 Verhalten von Puls und Blutdruck während des Trospiumchlorid-Tests

Während dieser Arbeit kam es bei keinem der Patienten unter dem TCT zu ernsthaften hämodynamisch relevanten Komplikationen, welche einer Intervention bedurften. Wie bereits oben beschrieben, erfolgte die genaue Dokumentation der Puls- und Blutdruckwerte bei 41 Patienten (♀ 23, ♂ 18), welche einen TCT erhielten. Den Patienten wurde vor dem TCT und jeweils 10 und 15 Minuten nach Verabreichung von 2mg TC i.v. Puls und Blutdruck gemessen.

#### 3.4.1 Puls

Der Puls entspricht der Herzfrequenz und wird in Schläge pro Minute (S/M) angegeben. In Ruhe beträgt die Herzfrequenz bei gesunden Personen im *Sinusrhythmus* ca. 60-80S/M [84]. Ist die Herzfrequenz größer als 100S/M wird von einer *Tachykardie* gesprochen, bei Frequenzen kleiner 60S/M liegt eine *Bradykardie* vor.

Vor dem TCT betrug die Herzfrequenz der Patienten durchschnittlich 75S/M, der Median lag bei 72S/M. Zehn Minuten nach Verabreichung des intravenösen TC stieg der Puls im Mittelwert auf 106S/M an, der Median lag bei 104S/M. Nach weiteren fünf Minuten waren die Patienten mit einer Herzfrequenz von durchschnittlich 104S/M weiterhin tachykard, der Median stieg leicht auf 108S/M an.

In Form von *Box-and-Whisker-Plots* gibt die Abbildung 28 die Veränderung der Pulsfrequenz vor und während des TCT wieder.

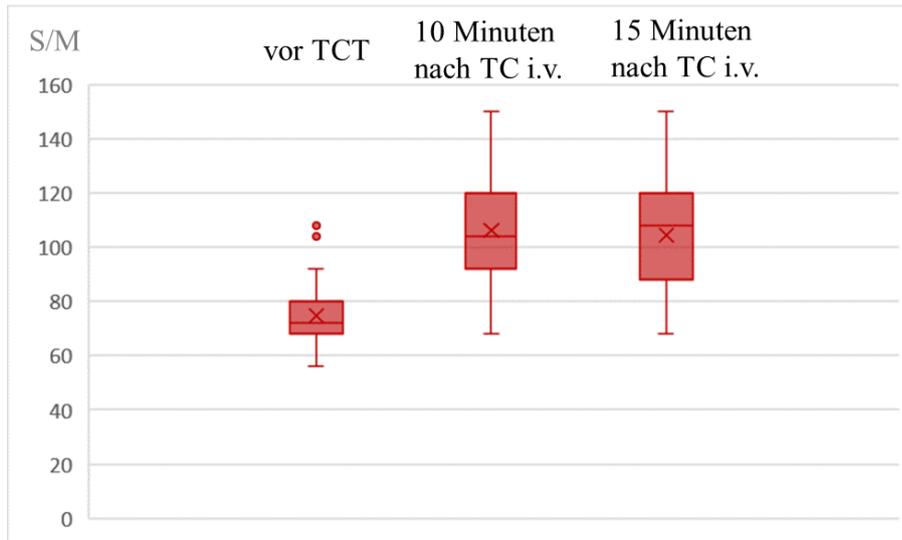


Abb. 28: Pulsfrequenz vor und während des TCT

Die Erhöhung der Pulsfrequenz 10 und 15 Minuten nach Verabreichung des TC i.v. wurde im Wilcoxon-Test zu den Ausgangswerten vor dem TCT jeweils als höchst signifikant mit  $p < 0,001$  bewertet. Die Veränderung der Pulsfrequenz zwischen der Messung 10 und nach 15 Minuten wurde nach dem Wilcoxon-Test als signifikant mit  $p = 0,036$  bewertet.

### 3.4.2 Blutdruck

Der Blutdruck wird in der Einheit Millimeter-Quecksilbersäule (mmHg) gemessen. Eine *Normotonie* besteht bei systolischen Blutdruckwerten kleiner 140mmHg und diastolischen Blutdruckwerten kleiner 90mmHg. Bei Überschreiten dieser Werte liegt eine *arterielle Hypertonie* vor. Eine *Hypotonie* findet sich bei systolischen Werten unter 100mmHG [60].

#### 3.4.2.1 Systolischer Blutdruck

Die Tabelle 31 und die Abbildung 29 zeigen die systolischen Blutdruckwerte vor und nach Gabe des intravenösen TC.

Tab. 31: Systolischer Blutdruck vor und während des TCT

	vor TCT	10 Min. nach TCT	15 Min. nach TCT
Mittelwert in mmHG	136	127	127
Median in mmHG	135	125	125

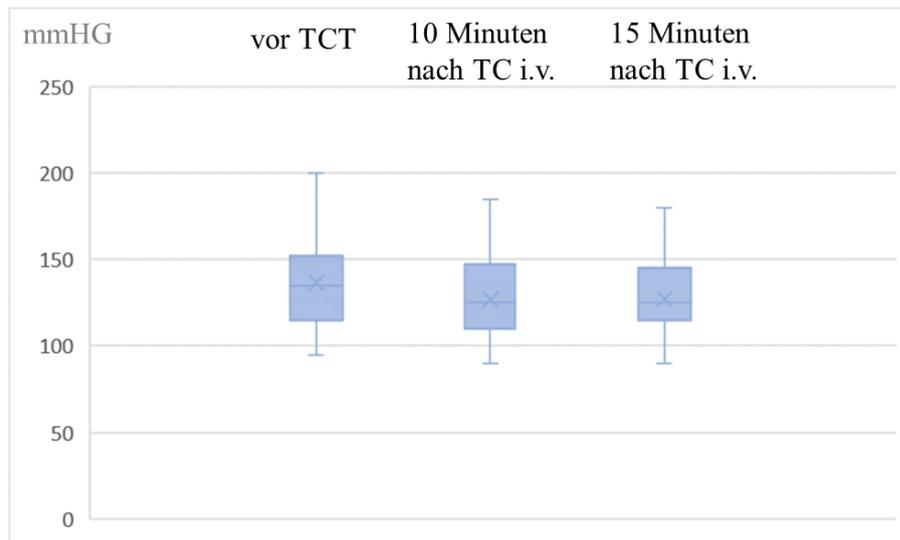


Abb. 29: Systolischer Blutdruck vor und während des TCT

Der Abfall des systolischen Blutdruckes von ursprünglich im Median 135mmHG auf 125mmHG jeweils 10 und 15 Minuten nach der Gabe des intravenösen TC wurde nach dem Wilcoxon-Test mit  $p < 0,001$  als höchst signifikant beschrieben. Zwischen den 10- und 15-Minuten-Messwerten besteht kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,798$ ).

### 3.4.2.2 Diastolischer Blutdruck

Die Tabelle 32 und die Abbildung 30 zeigen die diastolischen Blutdruckwerte vor und nach Gabe des intravenösen TC.

Tab. 32: Diastolischer Blutdruck vor und während des TCT

	vor TCT	10 Min. nach TCT	15 Min. nach TCT
Mittelwert in mmHG	84	84	86
Median in mmHG	85	85	90

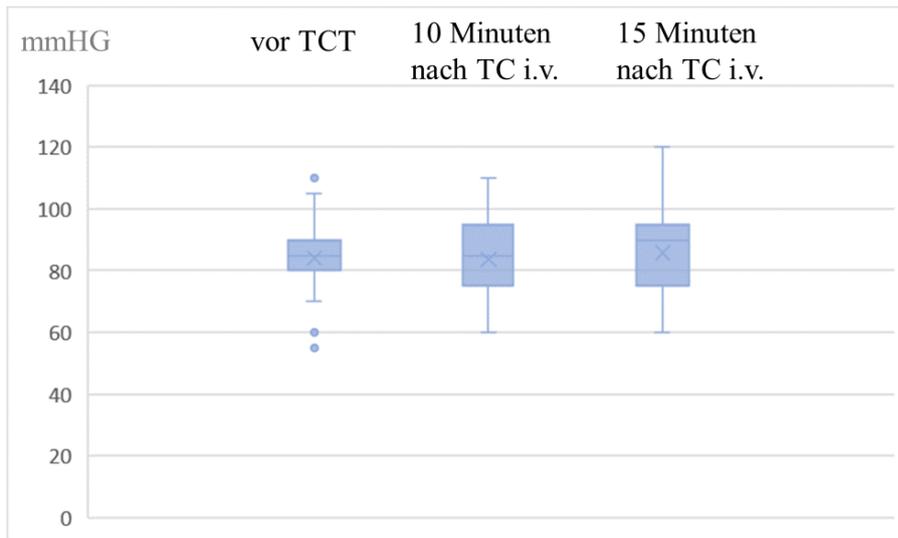


Abb. 30: Diastolischer Blutdruck vor und während des TCT

Der diastolische Blutdruck lag im Median vor dem TCT bei 85mmHG, 10 Minuten nach Verabreichung des TC i.v. ebenfalls bei 85mmHg und nach 15 Minuten bei 90mmHG. Die Veränderung des diastolischen Blutdruckes 10 und 15 Minuten nach intravenöser Verabreichung des TC wurde zu den Ausgangswerten vor dem TCT jeweils mit  $p=0,669$  und  $p=0,379$  nach dem Wilcoxon-Test als nicht signifikant bewertet. Die Veränderung des diastolischen Blutdruckes zwischen der 10- und 15-Minuten-Messung war mit  $p=0,033$  signifikant.

### 3.4.2.3 Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD)

Der MAD dient als Maß für die Organperfusion und kann in peripheren Arterien nach einer Faustregel berechnet werden: diastolischen Blutdruckwert + ein Drittel der Blutdruckamplitude. Die Blutdruckamplitude entspricht der Differenz aus dem systolischen und diastolischen Blutdruckwert [111]. Normwerte des MAD liegen zwischen 70mmHG–105mmHG.

Die Tabelle 33 und die Abbildung 31 zeigen die mittleren arteriellen Blutdruckwerte vor und nach Gabe des intravenösen TC.

Tab. 33: Mittlerer arterieller Blutdruck vor und während des TCT

	vor TCT	10 Min. nach TCT	15 Min. nach TCT
Mittelwert in mmHG	102	98	100
Median in mmHG	100	95	98

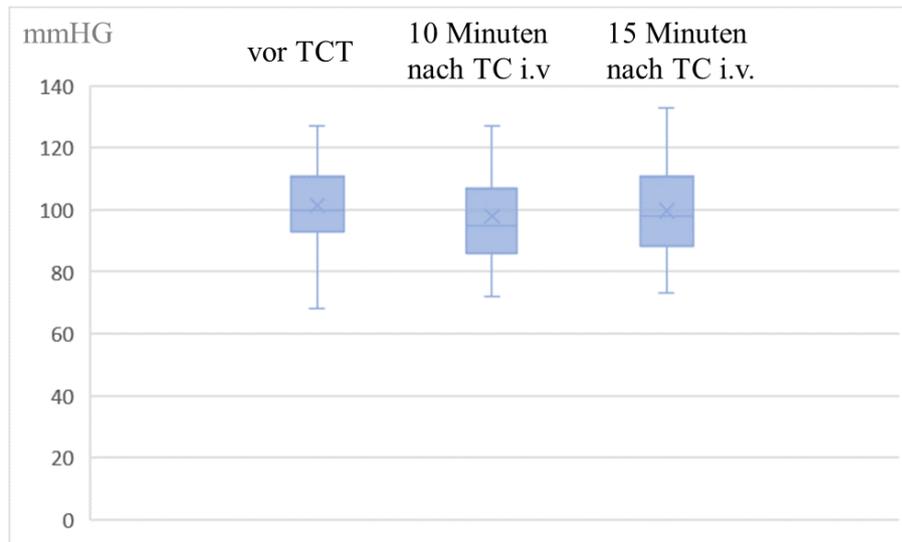


Abb. 31: Mittlerer arterieller Blutdruck vor und während des TCT

Im Median betrug der MAD vor dem TCT 100mmHG, 10 Minuten nach Verabreichung des intravenösen TC 95mmHG und nach 15 Minuten 98mmHG. Die Veränderung des mittleren arteriellen Blutdruckes wurde zwischen dem Ausgangswert vor dem TCT und 10 Minuten nach Gabe des TC durch den Wilcoxon-Test mit  $p=0,03$  als signifikant beschrieben. Bereits nach 15 Minuten zeigen sich keine signifikanten Veränderungen des mittleren arteriellen Blutdruckes mehr- weder zu den Ausgangswerten ( $p=0,251$ ) noch zu den 10-Minuten-Werten ( $p=0,154$ ).

### 3.5 Maximale Uroflow- und Restharnbestimmung unter oraler Therapie mit Antimuskarinika

Wie bereits zuvor beschrieben, erfolgte in dieser Arbeit bei 58 (♀ 25, ♂ 33) Patienten eine Uroflowmetrie mit anschließender sonographischer Restharnbestimmung jeweils eine und drei Wochen nach Aufnahme der antimuskarineren Therapie.

#### 3.5.1 Maximale Uroflow- und Restharnbestimmung Gruppe 1 (G1) Trospiumchlorid 3x15mg/d, Darifenacin 1x15mg/d, Fesoterodin 1x4mg/d

In der ersten Gruppe konnte neben der nativen, i.v. und oralen Messung bei 45 Patienten (♀ 19, ♂ 26) jeweils das Miktionsvolumen, der maximale Uroflow und der dazugehörige Restharn nach einer und drei Wochen nach Aufnahme der antimuskarineren Therapie dokumentiert werden. Der Restharn wurde hier sonographisch bestimmt. Verglichen wurden alle Messungen jeweils mit dem „endgültigen“ Ergebnis sechs Wochen nach Medikamenteneinnahme.

##### 3.5.1.1 Maximaler Uroflow (G1)

Die Tabelle 34 gibt die maximalen Uroflow-Werte jeweils für die native Messung, den TCT sowie die 1., 3. und 6. Woche nach Aufnahme der oralen Therapie wieder.

Tab. 34: Maximaler Uroflow [ml/s] (G1)

	Nativ	TCT	1 Woche oral	3 Wochen oral	6 Wochen oral
Mittelwert (ml/s)	8,98	4,74	18,9	18,51	10,36
Median (ml/s)	7	2	17	16	9

In Bezug auf den Unterschied der Mediane des maximalen Uroflows der G1 wurde nach dem Wilcoxon-Test kein signifikanter Unterschied zwischen der nativen und 6-Wochen-Messung nachgewiesen ( $p=0,329$ ). Im Vergleich zum TCT zeigte sich der Median in der 6-Wochen-Messung jedoch höchst signifikant erhöht ( $p<0,001$ ), im Vergleich zu den Werten nach 1 und 3 Wochen jedoch erneut höchst signifikant ( $p<0,001$ ) bzw. hoch signifikant erniedrigt ( $p=0,001$ ).

### 3.5.1.2 Miktionsvolumen (G1)

Die Tabelle 35 gibt die Miktionsvolumen (in ml) jeweils für die native Messung, den TCT sowie die 1., 3. und 6. Woche nach Aufnahme der oralen Therapie wieder.

Tab. 35: Miktionsvolumen [ml] (G1)

	Nativ	TCT	1 Woche oral	3 Wochen oral	6 Wochen oral
Mittelwert (ml)	117,58	47,77	209,88	192,19	164,24
Median (ml)	67	7	143,5	148	100

Die Unterschiede der Mediane zeigten sich zwischen der 6-Wochen-Messung und der nativen, sowie der i.v. Messung signifikant erhöht ( $p=0,049$ ) bzw. höchst signifikant ( $p<0,001$ ) erhöht. Nach dem Wilcoxon-Test waren die Miktionsvolumen in der 1. und 3. Woche signifikant zur 6-Wochen-Messung erhöht ( $p=0,034$ ,  $p=0,028$ ).

### 3.5.1.3 Restharn (G1)

Die Tabelle 36 gibt die Restharn-Werte (in ml) jeweils für die native Messung, den TCT sowie die 1., 3. und 6. Woche nach Aufnahme der oralen Therapie wieder.

Tab. 36: Restharn [ml] (G1)

	Nativ	TCT	1 Woche oral	3 Wochen oral	6 Wochen oral
Mittelwert (ml)	40,86	255,02	55	68,75	76,67
Median (ml)	6	228	23	40	10

Lediglich zwischen der 6-Wochen-Messung und dem TCT konnte ein höchst signifikanter Unterschied durch den Wilcoxon-Test ( $p<0,001$ ) dokumentiert werden.

### 3.5.2 Maximale Uroflow- und Restharnbestimmung Gruppe 2 (G2) Trospiumchlorid 3x30mg/d

In der zweiten Gruppe konnten ebenfalls für 13 Patienten (♀ 6, ♂ 7) die jeweiligen Werte des Miktionsvolumens, Uroflows und Restharns nach einer und drei Wochen nach Beginn der antimuskarineren Therapie vermerkt werden.

#### 3.5.2.1 Maximaler Uroflow (G2)

Die Tabelle 37 gibt die maximalen Uroflow-Werte jeweils für die native Messung, den TCT sowie die 1., 3. und 6. Woche nach Aufnahme der oralen Therapie wieder.

Tab. 37: Maximaler Uroflow [ml/s] (G2)

	Nativ	TCT	1 Woche oral	3 Wochen oral	6 Wochen oral
Mittelwert (ml/s)	8,75	8,42	18,69	24	13,54
Median (ml/s)	7	8	17	22,5	14

In Bezug auf den Unterschied der Mediane des maximalen Uroflows der G2 wurden nach dem Wilcoxon-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen der 6-Wochen-Messung und der nativen Messung, dem TCT und der 1-Wochen-Messung nachgewiesen ( $p > 0,05$ ). Im Vergleich zur 3-Wochen-Messung zeigte sich der maximale Uroflow in der 6-Wochen-Messung jedoch signifikant erniedrigt ( $p = 0,011$ ).

#### 3.5.2.2 Miktionsvolumen (G2)

Die Tabelle 38 gibt die Miktionsvolumen (in ml) jeweils für die native Messung, den TCT sowie die 1., 3. und 6. Woche nach Aufnahme der oralen Therapie wieder.

Tab. 38: Miktionsvolumen [ml] (G2)

	Nativ	TCT	1 Woche oral	3 Wochen oral	6 Wochen oral
Mittelwert (ml)	109,08	83,33	156,54	220,13	180,31
Median (ml)	100	54,5	136	178	145

Ein hoch signifikanter Unterschied der Mediane für das Miktionsvolumen der G2 fand sich lediglich zwischen der 6-Wochen-Messung und dem TCT ( $p=0,003$ ).

### 3.5.2.3 Restharn (G2)

Die Tabelle 39 gibt die Restharn-Werte (in ml) jeweils für die native Messung, den TCT sowie die 1., 3. und 6. Woche nach Aufnahme der oralen Therapie wieder.

Tab. 39: Restharn [ml] (G2)

	Nativ	TCT	1 Woche oral	3 Wochen oral	6 Wochen oral
Mittelwert (ml)	34,5	236,85	101,92	108,78	120,54
Median (ml)	9,5	185	53	85	58

Lediglich zwischen der 6-Wochen-Messung und dem TCT konnte ein signifikanter Unterschied durch den Wilcoxon-Test ( $p=0,023$ ) dokumentiert werden.

## 4 Diskussion

### 4.1 Patientenkollektiv

In dieser Arbeit wurden insgesamt 90 Patienten einbezogen, wovon 51 männlich (56,7%) und 39 weiblich (43,3%) waren. Mit 56,7% stellten somit die männlichen Patienten den größeren Anteil des Patientenkollektivs dar. Die Telefonbefragung zur OAB-Symptomatik aus der *Epic-Studie* im Jahr 2005 von Irwin et al. hingegen ergab bei 19165 Befragten mit 12,8% weiblichen-, und nur 10,8% männlichen Betroffenen einen höheren Frauenanteil [66]. Anzunehmen ist, dass Frauen bei einer bestehenden OAB-Symptomatik nicht nur einen Urologen, sondern stattdessen auch einen Gynäkologen aufsuchen. Männer hingegen begeben sich neben der hausärztlichen Behandlung primär wohl direkt in die fachärztliche urologische Behandlung der OAB.

Die Prävalenz der OAB steigt mit zunehmendem Lebensalter an. Dies spiegelt auch das Patientenkollektiv dieser Arbeit wider: Das Alter zum Untersuchungszeitpunkt betrug im Median 64 Jahre. Ursächlich für die hohe Prävalenz unter der älteren Bevölkerung könnten eine sinkende Blasenkapazität, eine veränderte neurologische Blasenkontrolle, ein postmenopausales Hormondefizit sowie strukturelle Bindegewebsveränderungen sein [33]. Zudem scheinen altersbedingte Durchblutungsstörungen im Zusammenhang mit dem Auftreten einer OAB bzw. DHA zu stehen [29]. Ikeda et al. zeigten bei Senioren mit Depressionen ein erhöhtes Vorkommen der überaktiven Blase im Vergleich zu psychisch Gesunden auf [64]. Fraglich ist hier jedoch, ob nicht das belastende Krankheitsbild der OAB in diesen Fällen häufig sekundär erst zu Depressionen geführt hat. In jedem Fall spielt diesbezüglich die Behandlung der OAB mit AM eine entscheidende Rolle: Durch die Gabe von AM werden positive Auswirkungen auf das alltägliche Leben, die Lebensqualität und Depressionen verzeichnet [39].

Voraussetzung zur Aufnahme in diese Arbeit war bei einer bestehenden OAB-Symptomatik der Nachweis einer DHA in der diagnostischen (nativen) CMM. Nicht berücksichtigt wurden die Patienten mit OAB-Symptomatik mit einer bestehenden Detrusorhypersensitivität, wo keine DHA cystomannometrisch nachgewiesen werden konnte. Zudem fand in den einzelnen Gruppen keine Unterscheidung bzgl. der Ätiologie der Erkrankung statt.

## 4.2 Blasenfüllungsphase

### 4.2.1 Auftreten einer Detrusorhyperaktivität

Durch die CMM ist eine Unterscheidung der OAB-Patienten in solche mit bzw. ohne das Auftreten einer DHA möglich. Vecchioli-Scaldazza et al. unterschieden im Jahr 2010 ebenso zwei Gruppen von OAB-Patienten und führten eine Behandlung mit dem AM Solifenacin durch. Bei den Patienten, die eine DHA aufwiesen, zeigte sich das AM Solifenacin vergleichsweise deutlich wirkungsvoller im Sinne eines erhöhten BFV und eines verspäteten Auftretens der DHA mit geringeren Druckamplituden [136]. Somit sind die Durchführung einer CMM und das Wissen über das Vorliegen einer DHA relevant.

In dieser Arbeit wiesen 100% der Grundgesamtheit in der nativen Messung eine DHA auf. Unter der i.v. Medikation konnte der Prozentsatz der Patienten, die eine DHA aufwiesen, auf 68,2% in G1 und 75% in G2 gesenkt werden. Wer allerdings während des TCT die DHA behielt, wies diese auch zu >90% unter der oralen Medikation auf.

Tanaka et al. untersuchten bei japanischen Frauen mit bestehender OAB-Symptomatik und nachgewiesener DHA ebenfalls die Wirkung des AM Solifenacin. Es erfolgte eine tägliche Verabreichung von Solifenacin 5mg über zwölf Wochen. Von zunächst 33 Frauen wiesen unter der oralen Medikation weiterhin 28 (84,8%) Patientinnen eine DHA auf. Bei diesen 28 Frauen, bei denen die DHA trotz Therapie bestehen blieb, zeigte sich zumindest ein signifikanter Anstieg der Blasenkapazität von 108,4 ml auf 144,3 ml beim Auftreten der DHA ( $p=0,004$ ) [130]. Mit dem Fortbestehen einer DHA von 84,8% unter der oralen Medikation ist dies mit dem Fortbestehen der DHA in dieser Arbeit in der oralen Messung der G1 mit 86,4% vergleichbar. Bei den Patienten, die in allen drei Messungen eine DHA aufwiesen, stieg sowohl unter der i.v. als auch unter der oralen Medikation jeweils das BFV beim Auftreten der 1. DHA signifikant an. In der G1 stieg der Median von 97,5ml in der nativen Messung, auf 177,5ml unter der i.v. Medikation und auf 132,5ml unter der oralen Medikation an. In der G2 stieg der Median von zunächst 80ml unter nativen Messbedingungen sogar auf mehr als das Doppelte mit 183ml unter der i.v., und 181ml unter der oralen Medikation an. Somit bleibt den Patienten aus beiden Gruppen unter der Therapie mit dem AM eine größere Zeitspanne bis zum Auftreten der

1. DHA und diese kann ggf. durch eine regelmäßige Blasenentleerung sogar vermieden werden.

Wang et al. untersuchten im Jahr 2013 bei 18 Frauen mit bestehender DHA das Fortbestehen der DHA, nachdem diese Patientinnen für drei Monate mit dem AM Tolterodin 2mg zweimal täglich behandelt wurden. In der zweiten CMM nach der dreimonatigen Behandlungsphase wiesen weiterhin noch 15 Frauen eine DHA auf, dies entspricht keiner signifikanten Reduktion der DHA durch die Behandlung mit dem AM ( $p=0,16$ ) [139]. Dies entspricht jedoch den Ergebnissen der G2, wobei von anfänglich 24 Patienten noch 22 eine DHA in der oralen Messung aufwiesen und das Ergebnis mit  $p=0,5$  ebenfalls nicht signifikant war. Demgegenüber ist eine signifikante Reduktion der DHA in der G1 festzustellen, die bei den bisher nicht vorbehandelten Patienten eine signifikante Reduktion ( $p=0,004$ ) der DHA unter der oralen Medikation aufweist. Zudem konnten Karram et al. im Jahr 2009 in einer groß angelegten Studie mit 739 OAB-Patienten einen positiven Einfluss des AM Solifenacin auf das Auftreten von *urgency* aufweisen: Nach einer zwölfwöchigen Behandlung zeigte sich in den Miktionstagebüchern der Patienten die Drangphasen von durchschnittlich 6,15 signifikant auf 2,24 pro 24 Stunden gesenkt [73].

Warum es unter der Verabreichung von AM nicht zu einem vollständigen Verschwinden der DHA kommt, mag in den hochkomplexen Abläufen der Blasenkontraktion und Blasenrelaxation liegen. Neben dem in dieser Arbeit thematisierten Einfluss von AM auf die Harnblase spielen zudem *non-adrenerge non-cholinerge Neurotransmitter* (NANC), wie beispielsweise das *vasoaktives intestinale Polypeptid* (VIP), *Neuropeptid Y* (NPY), *Substanz P* und Stickstoff (NO) eine nicht unwesentliche Rolle [9].

#### **4.2.2 Maximaler Detrusordruck in der Blasenfüllungsphase**

In Ruhe beträgt der Detrusordruck ( $P_{det}$ ) etwa null bis fünf  $cmH_2O$  und ist niemals negativ [116]. Da der  $P_{det}$  der Differenz des intravesikalen ( $P_{ves}$ ) und des abdominellen Druckes ( $P_{abd}$ ) entspricht, sollte dieser ebenso unabhängig von der Position des Patienten (liegend, sitzend oder stehend) sein.

In dieser Arbeit wiesen in der nativen Messung durch die bestehende DHA alle Patienten erhöhte Detrusordrücke auf. In der nativen Messung betrug der Median des maximalen  $P_{det}$  in der G1 51,5cmH<sub>2</sub>O und in der G2 64cmH<sub>2</sub>O.

Krebs et. al untersuchten bei 35 Patienten ebenfalls anhand cystomannometrischer Daten den Behandlungserfolg des AM Solifenacin. Bei diesen Patienten kam es aufgrund von Rückenmarksverletzungen zur Ausbildung neurogener DHA. Nach durchschnittlich dreizehnmönatiger Behandlung mit Solifenacin zeigte sich der maximale Detrusordruck signifikant im Median um sieben cmH<sub>2</sub>O gesunken [82]. In dieser Arbeit konnte ebenfalls sowohl in der G1 als auch in der G2 unter der oralen Medikation eine signifikante Reduktion des maximalen Detrusordruckes im Median um 13cmH<sub>2</sub>O bzw. 12cmH<sub>2</sub>O verzeichnet werden. Auch wenn man in beiden Gruppen isoliert die Patienten betrachtet, die in allen drei Messungen ihre DHA behielten, kam es ebenfalls jeweils in der i.v. und oralen Messung zu einer signifikanten Reduktion des  $P_{det}$ . Ebenfalls konnte für beide Gruppen sowohl unter der i.v., wie auch unter der oralen Medikation eine signifikante Reduktion des  $P_{det}$  bei der 1. DHA belegt werden.

#### **4.2.3 Auftreten einer Inkontinenz und die Urinverlustmenge**

Primär litten in dieser Arbeit in beiden Gruppen rund 75% der Patienten unter einer OAB *wet*. Damit wiesen hier deutlich mehr Patienten eine Inkontinenz auf als in der Literatur mit ca. 33% [134] vorbeschrieben. Möglicherweise ist bei Personen mit dem Krankheitsbild einer OAB *dry* der Leidensdruck geringer und es wird seltener ärztlicher Rat gesucht.

In der nativen Messung in der Gruppe 1 zeigten 86,7% der Frauen und 63,9% der Männer eine UUI auf. In der Gruppe 2 waren 88,9% der Frauen und 66,7% der Männer von einer UUI unter nativen Bedingungen betroffen. Dies entspricht den Beobachtungen von Stewart et al. aus dem Jahr 2003, die durch alle Altersgruppen hinweg mehr Frauen als Männer mit einer OAB *wet* beschrieben [127]. Möglicherweise spielen hier geschlechterspezifische Unterschiede in der Beckenbodenanatomie eine Rolle: Bei aufkommender Drangsymptomatik weisen Frauen meist einen geringen Blasenauslasswiderstand auf. Bei Männern hingegen steht nicht selten die Prostata als Auslassobstruktion der Inkontinenz im Weg [127].

Bei den Patienten, die in allen drei Messungen eine Inkontinenz aufwiesen, zeigte sich in beiden Gruppen ein deutlicher Urinverlust unter nativen Bedingungen: Die Urinverlustmenge betrug im Median in G1 92ml und in G2 90ml pro 100ml Infusionslösung, sodass annähernd das ganze Blasenfüllungsvolumen im Rahmen der Inkontinenz verloren ging. Zudem trat bei diesen Patienten der 1. Urinverlust im Median schon bei einem BVF von <100ml auf. Durch das TC i.v. konnte für beide Gruppen sowohl die Urinverlustmenge signifikant auf 30,5ml (G1) bzw. 40ml (G2) pro 100ml Infusionslösung gesenkt werden als auch das BVF zum Zeitpunkt der ersten Inkontinenz auf 140ml (G1) bzw. 276ml (G2) signifikant erhöht werden. Vergleicht man nun den TCT mit der oralen Messung, zeigt sich mit  $p < 0,001$  nach dem Wilcoxon-Test für die G1 erneut eine signifikante Erhöhung der Urinverlustmenge auf 79ml pro 100ml Infusion. In der G2 hingegen zeigt sich mit  $p = 0,612$  kein signifikanter Unterschied mit den 40ml unter der i.v. Medikation und den 44ml Urinverlust unter der oralen Medikation. Ebenso verhält es sich mit dem BVF beim Auftreten der ersten Inkontinenz: Mit 88,5ml (G1) und 151ml (G2) in der oralen Messung lässt sich auch hier nur in der G1 eine signifikante Verringerung des BVF im Vergleich zum TCT verzeichnen ( $p = 0,014$ ).

Da sich in der G2 zwischen der intravenösen und oralen Medikation keine signifikanten Unterschiede zwischen dem BVF beim Auftreten der ersten Inkontinenz und der Urinverlustmenge verzeichnen lassen, scheint hier die Wirkung mit den erhöhten Dosen TC (dreimal täglich 30mg) den gleichen Effekt wie das applizierte intravenöse TC zu haben.

Von ursprünglich rund 75% konnte der Anteil an inkontinenten Patienten in der G1 unter der i.v. Medikation signifikant auf 39,4% und in der G2 auf 37,5% gesenkt werden. Unter der oralen Medikation wiesen dann im Verlauf noch 48,5% der G1 und 45,8% der G2 eine OAB *wet* auf. Die Unterschiede in Bezug auf das Auftreten einer Inkontinenz in beiden Gruppen zwischen der intravenösen TC Gabe und der oralen antimuskarinergen Medikation waren jedoch nicht signifikant. Damit scheint für das Auftreten einer Inkontinenz in beiden Gruppen die orale Medikation gleich wirksam zu sein wie die des intravenösen TC. Zudem kann der TCT hier als richtungsweisend angesehen werden, da Patienten, die unter dem TCT ihre UUI behielten, dies auch zu 72% in der G1 und 77,8% in der G2 (positiver prädiktiver Wert) unter der oralen Medikation aufwiesen. So ist bei diesen Patienten, die unter der i.v. Medikation weiterhin unter einer UUI leiden, möglicherweise primär ein alternatives Therapiekonzept z.B. mittels einer intravesikalen

Botulinumtoxin A Injektion zu überdenken, um das weitere Auftreten einer UUI zu vermeiden.

Wie wichtig die Therapie der UUI ist, unterstreicht die Tatsache, dass aus dem Symptomkomplex der OAB die UUI die größte negative Auswirkung auf die Lebensqualität zu haben scheint [85]. Angulo et al. veröffentlichten im Jahr 2016 eine Studie, welche statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen der Anzahl an Inkontinenzepisoden und der Lebensqualität aufzeigte: Vermehrtes Auftreten von Inkontinenzepisoden ging mit einer niedrigeren Lebensqualität, genereller Unzufriedenheit und Schlafstörungen einher [11]. Hierbei ist die Lebensqualität nochmals schlechter, als sie bereits bei Patienten mit einer OAB *dry* im Vergleich zur gesunden Allgemeinbevölkerung ist. So lässt sich bereits das Überführen eines OAB *wet*- in einen OAB *dry*-Patienten als Behandlungserfolg verzeichnen [127].

#### **4.2.4 Maximales Blasenfüllungsvolumen (max. BFV)**

Die Erhöhung der Blasenkapazität und somit des maximalen Blasenfüllungsvolumens gehört zu einem der wichtigsten Therapieziele bei der Behandlung der OAB. Das intravenös verabreichte TC konnte für beide Gruppen eine höchst signifikante Erhöhung des maximalen BFV im Vergleich zur nativen Messung herbeiführen ( $p < 0,001$ ). In der G1 zeigte sich in der oralen Messung jedoch erneut eine höchst signifikante Abnahme des maximalen BFV im Vergleich zur intravenösen Messung ( $p < 0,001$ ). In der G2 hingegen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der intravenösen und der oralen Untersuchung festgestellt werden ( $p = 0,265$ ). Somit ist das intravenös angewendete TC in der G1 deutlich wirkungsvoller als die oralen AM der G1. In der G2 hingegen sind die erhöhten oralen Dosen des TC (dreimal täglich 30mg) von der Wirkung her vergleichbar mit dem intravenösen TC in Bezug auf das maximale BVF.

In dieser Arbeit konnte zudem für beide Gruppen jeweils eine signifikante Zunahme des maximalen BVF zwischen der nativen und oralen Messung verzeichnet werden, was den Therapieeffekt der oralen Medikation beider Gruppen unterstreicht (G1:  $p < 0,001$  bzw. G2:  $p = 0,001$ ). Lowenstein et al. veröffentlichten 2012 eine Studie, die bei OAB-Patientinnen, welche mit Solifenacin 10mg/d behandelt wurden, ebenfalls eine

signifikante Erhöhung der cystomannometrische Blasenkapazität von zunächst 329ml auf 464ml ( $p < 0,002$ ) dokumentierte [88].

Halaska et al. zeigten 2003 in einer groß angelegten Studie bei Patienten, welche mit TC 20mg zweimal täglich behandelt wurden, ebenfalls eine durchschnittliche Vergrößerung des BFV um 92ml nach 26 Wochen und sogar um 115ml nach 52 Wochen ( $p = 0,001$ ) [50]. So lässt diese Studie vermuten, dass es auch nach Wochen der Einnahme eines AM ggf. noch zu weiteren Verbesserungen der cystomannometrischen Zielparameter kommen kann. Ob die volle Wirksamkeit des AM wirklich bereits komplett nach sechs Wochen oraler Medikation entfaltet ist oder sich in den darauffolgenden Wochen noch weitere Verbesserungen aufzeigen lassen, ist fraglich.

#### 4.2.5 Blasensensitivität

Erhoben wurden die Parameter „erstes Empfinden, erster, normaler, starker und maximaler Harndrang“ mit dem jeweiligen Blasenfüllungsvolumen, um den Einfluss von AM nicht nur auf die Kontraktion des *M. detrusors*, sondern ebenfalls auf die Blasensensitivität zu testen. In beiden Gruppen traten im Mittel jeweils alle Empfindungen zuerst, d.h. jeweils beim geringsten BFV, in den nativen Messungen auf. Für jede einzelne der drei Gruppen (nativ, i.v., oral) ist zudem vom „ersten Empfinden“ bis zum „maximalen Harndrang“ eine sukzessive Zunahme der mittleren BFV zu verzeichnen. Im Vergleich zu der intravenösen Medikation scheinen die oral verabreichten AM im Durchschnitt eine bessere Wirkung auf die Blasensensorik auszuüben: In der G1 lag das durchschnittliche BFV in der oralen Messung bei drei von fünf und in der G2 bei vier von fünf gemessenen Empfindungen höher als in der intravenösen Gruppe. Somit scheint eine längerfristige Verabreichung von AM mit dazugehöriger Adaptation der Harnblase an z.B. erhöhte BFV einer einmaligen i.v. Gabe in Bezug auf die Blasensensitivität überlegen zu sein.

Eine *gesteigerte Blasensensitivität* besteht mit Auftreten des *ersten Harndrangs* bei geringen Blasenfüllungsvolumen ( $< 100\text{ml}$ ) [123]. In den nativen Messungen beider Gruppen zeigte sich somit eine *gesteigerte Blasensensitivität*. Unter der i.v.-, wie auch

unter der oralen Medikation konnte jedoch im Mittel das BFV bei >100ml beim Auftreten des ersten Harndrangs dokumentiert werden.

Irritierend auf die Blasensensitivität kann ein *indirektes Füllungsgefühl* einwirken, welches durch vegetative Symptome oder Völlegefühle hervorgerufen werden kann [123].

Positive Effekte von AM auf die Blasensensorik konnten auch von Tanaka et al. verzeichnet werden: 58 japanischen Frauen mit OAB-Symptomatik wurde eine Behandlung mit Solifenacin 5mg einmal täglich über zwölf Wochen zugeführt. In dieser Studie wurde ebenfalls vor und nach der Behandlung eine CMM durchgeführt. Es zeigten sich jeweils statistisch relevante vergrößerte Blasenkapazitäten für alle in dieser Studie gemessenen Parameter: Beim „ersten Empfinden“ lag die Blasenkapazität unter nativen Bedingungen bei 110ml, während sie unter oraler Medikation auf 160ml anstieg ( $p<0,001$ ), beim „ersten Harndrang“ stieg die Blasenkapazität von 188ml auf 264ml im Verlauf an ( $p<0,001$ ) und die Blasenkapazität zum Zeitpunkt des „starken Harndrangs“ vergrößerte sich von 297ml auf 378ml ( $p<0,001$ ) unter Therapie [130]. Erwähnenswert ist, dass diese Patientinnen unter nativen Messbedingungen nur zu 63,5%, und nicht wie in dieser Arbeit zu 100% eine DHA aufwiesen.

Karram et al. untersuchten in einer groß angelegten, randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit 739 OAB-Patienten den Einfluss des AM Solifenacin auf den Zeitraum zwischen dem Auftreten von *urgency* und der folgenden Miktion. Bei den Patienten, die mit Solifenacin 5mg täglich über einen Zeitraum von zwölf Wochen behandelt wurden, zeigte sich eine signifikante Verlängerung dieses Intervalls ( $p=0,008$ ) im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Von 67,8 Sekunden verlängerte sich die Zeit vom Auftreten der *urgency* bis zur Miktion im Median um 31,5 Sekunden [73]. Dies gibt den Patienten einen deutlich größeren Zeitraum zum Aufsuchen einer Toilette und trägt somit zur Vermeidung einer möglichen Inkontinenz bei.

Mehnert et al. untersuchten bei gesunden Frauen die Auswirkung von Tolterodin auf die Blasensensitivität. Untersucht wurde das Blasenfüllungsvolumen zum Zeitpunkt des ersten Empfindens einer Blasenfüllung, erster und starker Harndrang. Vier Stunden nach der Verabreichung von Tolterodin kam es weder bei den Patientinnen, die 4mg, noch bei den Patientinnen, die 8mg Tolterodin *extended release* eingenommen hatten, während der

erneuten CMM zu signifikanten Veränderungen der jeweiligen BFV [94]. Ob das angewendete AM seine Wirkung nach einer einmaligen Verabreichung nicht ausreichend entfalten konnte oder positive Effekte auf die Blasensensitivität nur bei Erkrankten mit einer überaktiven Blase zu verzeichnen sind, ist unklar.

## 4.3 Miktionsphase

### 4.3.1 Maximaler Detrusordruck während Miktion

Die Ergebnisse zeigen, dass es in der G1 unter dem TC i.v. zu einer signifikanten Reduktion des maximalen Detrusordruckes während der MP im Verhältnis zur nativen und oralen Messung gekommen ist ( $p=0,007$  bzw.  $p=0,001$ ) und somit während dem TC i.v. womöglich eine Miktion erschwert wurde. Da zwischen der nativen und der oralen Messung hingegen kein signifikanter Unterschied ( $p=0,521$ ) aufgetreten ist, scheint die orale Medikation nicht signifikant auf die Blasenkontraktion während der MP Einfluss zu nehmen. Eine erniedrigte Kontraktionsfähigkeit der Harnblase unter dem TCT lässt trotzdem unter der oralen Medikation einen normalen Druckaufbau der Harnblase zu.

In der G2 hingegen zeigten sich in Bezug auf den maximalen Detrusordruck während der MP zwischen den jeweiligen drei Messungen keine signifikanten Unterschiede. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass sowohl das intravenös verabreichte TC als auch die orale Medikation keinen Einfluss auf die Ausübung der Blasenkontraktion während der Miktionsphase haben und die Blasenmuskulatur trotz des hoch dosiertem AM stark genug ist, eine eigenständige Kontraktion auszuüben.

Vecchioli et al. behandelten OAB-Patienten mit Solifenacin 5mg. Unter dieser oralen Medikation zeigte sich bereits auch eine signifikante Reduktion des Detrusordruckes während der Miktion im Vergleich zur nativen Messung [137]. Dies widerspricht den oben genannten Daten. Womöglich ist nicht die Größe des aufgebauten Detrusordruckes während der Miktion entscheidend, sondern vielmehr das Miktionsvolumen und der verbleibende Restharn.

### 4.3.2 Miktionsvolumen

Unter nativen Messbedingungen betrug das Miktionsvolumen in beiden Gruppen im Median 100ml (pro 100ml BFV). Ähnliche Werte zeigten sich unter der oralen Therapie mit AM: In G1 betrug der Median weiterhin 100ml, in der G2 betrug der Median noch 97ml (pro 100ml BFV). Zwischen den nativen und oralen Messungen konnten nach dem Wilcoxon-Test keine signifikanten Unterschiede der Mediane nachgewiesen werden. Im

TCT zeigten sich hingegen jeweils signifikant reduzierte Miktionsvolumen: In der G1 betrug das Miktionsvolumen im TCT 24ml und in der G2 38,5ml. So hat die Therapie mit oralen AM, trotz jeweils einer signifikanten Reduktion des Miktionsvolumens im TCT, keine Auswirkung auf das Miktionsvolumen unter der oralen Therapie. Dies gilt jedoch nur für die Patienten, die miktieren konnten. Patienten, die einen Harnverhalt entwickelten, wurden hier nicht berücksichtigt.

### **4.3.3 Maximale Flussgeschwindigkeit während Miktion**

In der G1 kam es in dieser Arbeit zwischen der nativen Messung und der Behandlung mit oralen AM zu keinem signifikanten Unterschied ( $p=0,153$ ) in Bezug auf die Flowrate. In der G2 hingegen wurde ein signifikanter Unterschied ( $p=0,014$ ) nachgewiesen, allerdings zeigte sich hier der Median von 10,5ml/s in der nativen Messung sogar auf 15,5ml/s erhöht. In der G2 zeigte sich zudem kein signifikanter Unterschied zwischen der nativen und intravenösen Messung. In der G1 hingegen zeigte sich in der intravenösen Messung eine höchst signifikante Reduktion der maximalen Flussgeschwindigkeit während der Miktion ( $p<0,001$ ) im Vergleich zur nativen und oralen Messung.

Somit zeigt die Behandlung mit oralen AM keine negativen Auswirkungen auf die Flussgeschwindigkeit während der Miktion, auch wenn in der G1 zunächst das intravenöse TC für eine höchst signifikante Reduktion der Flowrate sorgte. Die Flowrate in der G2 wurde sogar durch das intravenöse TC nicht signifikant beeinflusst.

Die maximale Flussgeschwindigkeit während der Miktion war ebenfalls Bestandteil der Studie von Wang et al. im Jahr 2013: 38 Frauen mit bestehender OAB-Symptomatik wurden für drei Monate mit dem AM Tolterodin 2mg zweimal täglich behandelt. Vergleicht man die maximale Flussgeschwindigkeit der nativen CMM dieser Frauen mit  $19,7\pm 8,6$ ml/s mit der CMM nach der dreimonatigen Behandlungsphase mit  $19,9\pm 12,4$ ml/s, zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p>0,05$ ) [139]. Dies entspricht somit den Ergebnissen der G1.

Zur Beurteilung der maximalen Flussgeschwindigkeit ist diese jedoch in Relation zum Blasenfüllungsvolumen vor Beginn der Miktion und dem Restharn zu setzen [128]. Ein zu geringes Blasenfüllungsvolumen zu Beginn der Miktion lässt keine Möglichkeit auf

hohe Flussraten zu. Zudem kann bei einem einliegenden Messkatheter der Uroflow bis zu 10ml/s reduziert sein [128]. So ist zum Beispiel in beiden Gruppen während des TCT die maximale Flussgeschwindigkeit im Median mit 6,5ml/s in G1 und 7,5ml/s in G2 gering, das BFV vor Beginn der Miktion im Median mit 309ml in G1 und 226ml in G2 jedoch ausreichend groß. Hingegen sind die Restharmengen mit im Median 191ml in G1 und 141,5ml deutlich erhöht und somit das Miktionsvolumen erniedrigt.

#### **4.3.4 Auftreten von Restharn**

In dieser Arbeit wurde das Auftreten von Restharn als positiv bewertet, wenn die Restharmenge größer als 15% der maximalen Blasenkapazität betrug. Dies zeigte sich bei 29,3% der Patienten der G1 und 25% der G2 ohne den Einfluss einer antimuskarineren Medikation. Der Median lag in der nativen Messung in beiden Gruppen bei 46ml, zudem wiesen in beiden Gruppen bereits 12% der Patienten Restharmengen >100ml auf. Unter dem TCT stieg der Anteil der Patienten mit Restharnbildung auf 56,9% der G1 und sogar auf 75% der G2 an. Die Mediane stiegen signifikant auf 228ml in der G1 und 185ml in der G2 an. Unter der oralen Medikation hingegen sank der Anteil der Patienten mit RH in der G1 wieder auf 36,2% ab, in der G2 konnte nur eine Abnahme auf 65% verzeichnet werden. Im Vergleich zur intravenösen Messung sanken die Mediane in der G1 signifikant auf 111ml und nicht signifikant auf 91ml in der G2 ab.

Di Mare et al. führten bereits im Jahr 1963 urodynamische Untersuchungen bei gesunden männlichen Probanden durch: 78% wiesen Restharmengen von <5ml auf. Bei keinem der Probanden wurden Restharmengen von >12ml nachgewiesen [36]. Bei Personen, die wiederum unter OAB-Symptomen zu leiden haben, wiesen Al-Ghazo et al. bei 6% der Männer und 6,5% der Frauen Miktionsprobleme mit Restharmengen >100ml auf [7]. Unsere Ergebnisse wiesen sogar bei doppelt so vielen Patienten (12%) unter nativen Messbedingungen Restharmengen >100ml auf. Dies lässt schon bei unbehandelten OAB-Patienten auf bestehende Miktionsstörungen schließen.

In der Studie von Wang et al., welche OAB-Patienten mit Tolterodin 2mg zweimal täglich für drei Monate behandelten, wiesen im Verlauf 18,4% der Patienten unter der oralen

Medikation mit dem AM Restharmengen  $>100\text{ml}$  auf. Insgesamt wurde jedoch kein signifikanter Anstieg der Restharmengen unter der oralen Medikation verzeichnet [139]. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu unseren Ergebnissen, wo es in beiden Gruppen sowohl unter dem intravenösen als auch dem oralen AM zu einem signifikanten Anstieg der Restharmengen im Vergleich zur nativen Messung kam. Mit  $111\text{ml}$  im Median in der G1 und  $91\text{ml}$  im Median in der G2 zeigten sich die Restharmengen jedoch unter der oralen Medikation in akzeptablen Bereichen.

Heutzutage bestehen keine absoluten Grenzwerte: Bei jüngeren Menschen werden 20% der Blasenkapazität und bei älteren Menschen 50% der Blasenkapazität als tolerabel angesehen, vorausgesetzt es entstehen keine Harnwegsinfekte [108]. Ob bereits 15% der Blasenkapazität als Kontraindikation für die Verabreichung von AM angesehen werden können, ist bisher nicht eindeutig geklärt und bleibt weiterhin Gegenstand aktueller Diskussionen [120].

#### **4.3.5 Harnverhalt**

Bereits unter nativen Messbedingungen und ohne den Einfluss von AM wiesen in beiden Gruppen (G1 und G2) jeweils 15% der Patienten einen Harnverhalt auf. Ob diese Harnverhalte z.B. durch eine vorbestehende BOO getriggert, durch die Irritation durch den intraurethral/intravesikal einliegenden Messkatheter oder evtl. sogar durch die unphysiologisch schnelle Blasenfüllung zustande kommt, ist unklar. Festzustellen ist jedoch, dass im Verlauf unter der oralen Medikation es mit 14% in G1 und 10% in G2 vergleichsweise noch zu weniger Harnverhalten und keiner signifikanten Veränderung im Vergleich zur nativen Messung kam. In der G1 kam es aber unter dem TC i.v. zu einem signifikant höheren Auftreten von Harnverhalten als unter der oralen Medikation. Patienten, denen eine Miktion unter dem TC i.v. möglich war, entwickelten auch zu 95% in der G1 und 94,1% in der G2 keinen Harnverhalt unter der oralen Medikation (positiver prädiktiver Wert).

Somit zeigt diese Arbeit kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Harnverhalten unter der oralen Medikation mit einem AM auf. Patienten, die bereits bei der Erstvorstellung von Harnverhalten in der Vergangenheit berichteten, wurden allerdings von vorneherein aus dieser Arbeit ausgeschlossen (siehe Kapitel 2.1).

In der Literatur hingegen wird auf die erhöhte Gefahr von Harnverhalten unter der oralen antimuskarinergen Behandlung hingewiesen: Martin-Merino et al. bezifferten im Jahre 2009 das relative Risiko für einen männlichen Patienten unter antimuskarinenger Therapie (während der ersten 30 Behandlungstage) einen akuten Harnverhalt zu entwickeln mit 8,3. Bei einer längerfristigen antimuskarinergen Behandlung (>30 Behandlungstage) sinkt das relative Risiko für einen akuten Harnverhalt im Verlauf auf 2,0 ab [93]. In den engmaschigen Verlaufskontrollen eine und drei Wochen nach Aufnahme der oralen Medikation mittels Uroflow und Restharnbestimmung wurde kein einziger Patient mit einem Harnverhalt detektiert.

#### 4.4 Puls und Blutdruckwerte während des Trosipiumchlorid-Tests

Während der diastolische Blutdruck keine signifikanten Veränderungen unter TC zu dem Ausgangswert aufwies, zeigte sich der systolische Blutdruck nach 10 und 15 Minuten jeweils signifikant ( $p < 0,001$ ) nach dem Wilcoxon-Test gesenkt. Der mittlere arterielle Blutdruck zeigte nur in der 10-Minuten-Messung eine noch signifikante Reduktion ( $p = 0,03$ ). Bereits in der 15-Minuten-Messung war keine signifikante Veränderung zu den Ausgangswerten mehr auszumachen, was darauf deuten lässt, dass der Einfluss des TC i.v. auf den Blutdruck zunächst gering und nach einer viertel Stunde bereits kaum mehr zu verzeichnen ist. Durch die Blockade der muskarinischen Acetylcholinrezeptorsubtypen M2 und M3, welche auf der glatten Muskulatur lokalisiert sind, lässt sich der Einfluss von TC auf den Blutdruck erklären. Die Ergebnisse dieser Arbeit belegen eindeutig nach der intravenösen Applikation von TC eine signifikante Erhöhung des Pulses. Im Vergleich zu den Ausgangswerten mit dem Median von 72S/M vor der CMM stiegen die Herzschläge pro Minute höchst signifikant ( $p < 0,001$ ) an: Nach fünf Minuten betrug der Median 104S/M, nach zehn Minuten 108S/M.

Intravenöses TC findet zudem als Spasmolytikum auch Anwendung in der Gastroenterologie während endoskopischen Untersuchungen des Magen-Darmtraktes. In einer Studie aus dem Jahr 1998 wurde bei 24 Patienten, die sich einer Spiegelung des oberen Magen-Darmtraktes unterziehen mussten, ebenfalls nach Verabreichung von 2mg TC i.v. die Herzfrequenz kontrolliert. Bereits eine Minute nach der i.v. Gabe von TC wurde eine deutliche Erhöhung des Pulses beobachtet. Durchschnittlich stieg die Herzfrequenz von ursprünglichen 81 auf 125S/M an [59]. Dies entspricht einer minütlichen Erhöhung der Pulsfrequenz um 44 Schläge und liegt somit noch höher als die in dieser Arbeit dokumentierte Erhöhung der Herzfrequenz um 31 S/M 10 Minuten nach Applikation des TC. Auch wenn es in dieser und der genannten gastroenterologischen Arbeit während des TCT zu keinen hämodynamisch relevanten Komplikationen, wie zum Beispiel *Angina pectoris* Anfälle, kam, ist die Auswirkung des i.v. verabreichten TC auf das Herz-Kreislaufsystem nicht zu unterschätzen. Das Patientenkollektiv sollte sorgfältig ausgewählt werden und strikt auf Kontraindikationen, wie tachykarde Herzrhythmusstörungen, geachtet werden.

## 4.5 Maximaler Uroflow und Restharn unter oraler Therapie mit Antimuskarinika

Im Median betrug in der oralen Messung der RH bei dem Patientenkollektiv der G1 10ml und in der G2 58ml, wobei diese Werte zu den nativen Messungen keine signifikanten Erhöhungen aufwiesen. Zwischen den 1- und 3-Wochen-Messungen und der oralen Messung zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen für das Auftreten von Restharn. Somit ist das Risiko des Auftretens von erhöhten Mengen an Restharn bei zunehmender Einnahmedauer des AM nicht gegeben. Nur die intravenöse Verabreichung des TC zeigte in den Patientenkollektiven der beiden Gruppen eine stärkere Wirkung mit jeweils signifikanten Erhöhungen der Restharmengen im Vergleich zur oralen Messung.

Restharmengen können tageszeitlichen Schwankungen unterliegen, wobei die höchsten Mengen am frühen Morgen zu finden sind. Hinzu kommt, dass eine sonographische Bestimmung des Restharns Fehler von bis zu 25% aufwerfen kann [105]. Deutlich exaktere Werte könnte eine Bestimmung des Restharns durch eine Einmalkatheterisierung erbringen. Da dies für den Patienten jedoch deutlich unangenehmer und invasiver ist, wurde auf die sonographische Methode der Restharnbestimmung bei den 1- und 3-Wochen-Messungen in dieser Arbeit zurückgegriffen.

Für den maximalen Uroflow zeigten sich für beide Gruppen zwischen der nativen und oralen Messung jeweils keine signifikanten Unterschiede, so dass die orale Therapie mit AM keinen signifikanten Einfluss auf den maximalen Uroflow auszuüben scheint. Der Unterschied zwischen der oralen zu der 3-Wochen-Messung zeigte sich in Bezug auf den maximalen Uroflow signifikant erniedrigt. Dass der einliegende Messkatheter zu einer Reduktion des gemessenen Flows führt, ist eine plausible Erklärung. Zu berücksichtigen ist jedoch auch, dass der maximale Uroflow in Zusammenhang mit dem Miktionsvolumen zu setzen ist: In der G1 zeigte sich das Miktionsvolumen unter der oralen Medikation sechs Wochen nach Einnahmebeginn zur nativen und intravenösen Messung signifikant erhöht. So lassen sich signifikante Zunahmen des Miktionsvolumens in der G1 unter der oralen Medikation verzeichnen. In der G2 zeigte sich in Bezug auf das Miktionsvolumen nur zwischen der 6-Wochen-Messung und dem TCT ein signifikanter Unterschied ( $p=0,003$ ).

## 4.6 Vergleich Gruppe 1 (G1) und Gruppe 2 (G2)

### 4.6.1 Vergleich G1 und G2 - Blasenfüllungsphase

Die flexible Dosisanpassung mit AM ist eine verbreitete und sinnvolle Methode zur optimierten Behandlung der Vielzahl an OAB-Patienten [90]. Bödeker et al. wiesen 2010 in einer groß angelegten Studie mit insgesamt 1658 Patienten den Nutzen einer angepassten Dosierung mit einem AM bei OAB-Patienten in Bezug auf Miktionsfrequenzen und UII nach [21]: 828 Patienten mit einer OAB-Symptomatik und bestehender UII erhielten zunächst für vier Wochen TC 15mg dreimal täglich, 830 weitere Patienten erhielten Oxybutynin 2,5mg dreimal täglich. Nach Ablauf der vier Wochen erfolgte mittels eines Miktionsprotokolls und nach dem persönlichen Empfinden des Patienten die Entscheidung darüber, ob eine Dosissteigerung auf 90mg TC bzw. 15mg Oxybutinin erfolgen soll: 29,2% der TC Patienten, sowie 23,3% aus der Gruppe der Patienten, welche mit Oxybutinin behandelt wurden, entschlossen sich zu einer Dosisescalation. Zum Zeitpunkt der Dosisanpassung zeigte sich bei diesen Patienten eine vergleichsweise höhere wöchentliche Anzahl an UII Episoden zu den Patienten, welche die Standarddosierung beibehielten. Nach zwölf Wochen und erneuter Befragung zeigten sich die Inkontinenzepisoden in beiden Gruppen (Dosisescalation vs. keine Dosisescalation) und somit der Behandlungserfolg ähnlich. Für die Mehrzahl der Patienten erscheinen jedoch die „Standarddosierungen“ der einzelnen Medikamente durchaus angemessen und wirkungsvoll zu sein.

In dieser Arbeit erfolgte äquivalent hierzu bei vorausgegangenem frustranen Therapieversuch mit einem AM eine sofortige Zuteilung des jeweiligen Patienten in die „Gruppe 2“ mit einer Dosiserhöhung von TC auf dreimal 30mg täglich. Vergleicht man die beiden Gruppen 1 und 2 dieser Arbeit ebenfalls in Bezug auf die Inkontinenz, zeigen sich in den beiden Gruppen annähernd identische Inkontinenzzahlen: So waren unter nativen Bedingungen in der G1 74,2% und in der G2 75% inkontinent, unter dem TC i.v. waren es in der G1 noch 39,4% in der G2 37,5%, sowie unter der oralen Medikation in G1 noch 48,5% und in der G2 noch 45,8%. Mit 72% für G1 und 77,8% für G2 lag der positive prädiktive Wert für das Auftreten einer Inkontinenz unter der oralen Medikation bei Fortbestehen der Inkontinenz unter der i.v. Medikation ebenfalls vergleichbar hoch.

In der G1 zeigte sich sowohl unter der i.v. wie auch der oralen Medikation eine hoch signifikante Reduktion des Auftretens einer DHA. In der G2 hingegen ließ sich zwischen der nativen und intravenösen Messung eine signifikante Reduktion des Auftretens einer DHA verzeichnen, jedoch unter der erhöhten oralen Medikation der G2 konnte nur bei zwei der 24 Patienten keine DHA mehr nachgewiesen werden. Dies stellt keine signifikante Reduktion der DHA dar und könnte ein Hinweis auf eine therapieresistentere DHA sein.

Zudem lag der Median des maximalen Detrusordruckes unter nativen Messbedingungen in der G2 mit 64cmH<sub>2</sub>O deutlich höher als in der G1 mit 51,5cmH<sub>2</sub>O. Signifikante Reduktionen des Detrusordruckes durch die intravenöse, wie auch die orale Therapie konnten jedoch in beiden Gruppen verzeichnet werden.

Die Patienten, die in allen drei Messungen in der G1 ihre DHA behielten, zeigten zur nativen Messung sowohl unter der intravenösen, wie auch unter der oralen Medikation eine signifikante Erhöhung des BFV beim Auftreten der 1. DHA. In der G2 hingegen bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der intravenösen und der oralen Messung in Bezug auf das BFV beim Auftreten der 1. DHA. Dies lässt darauf schließen, dass die erhöhte Dosierung von TC mit dreimal 30mg täglich in Bezug auf das BFV bis zum Auftreten der 1. DHA eine vergleichbare Wirkung wie das TC i.v. hat.

Horstmann et al. erzielten 2006 bei Patienten mit neurogener DHA und vorausgegangener ineffektiver Therapie mit TC (dreimal täglich 15mg) gute Therapieerfolge durch eine Verdoppelung der Dosis auf dreimal 30mg täglich. Unter der doppelten Dosis reduzierte sich die Anzahl der Inkontinenzepisoden signifikant von zunächst acht bis zwölf auf null bis zwei pro 24 Stunden. Zusätzlich zeigte sich cystomanometrisch eine Vergrößerung der Blasenkapazität von 290ml auf 453ml ( $P < 0,001$ ) [63]. In der G2 konnte ebenfalls eine signifikante Erhöhung der Blasenkapazität von zunächst 134ml auf 217,5ml im Median erzielt werden ( $p = 0,001$ ). Zwischen dem TCT und der oralen Messung hingegen zeigten die Mediane keine signifikanten Unterschiede, womit von einer vergleichbaren Wirkung der erhöhten Dosierung von TC mit 30mg dreimal täglich zur i.v. Medikation mit TC 2mg in Bezug auf das maximale BFV auszugehen ist. In der G1 konnte ebenfalls von 166ml unter nativen Bedingungen eine signifikante Erhöhung des BFV unter der oralen Medikation auf 227,5ml ( $p < 0,001$ ) verzeichnet werden. In der G1 hingegen zeigte sich eine signifikante Verringerung des BFV zwischen der intravenösen und oralen Messung

bezüglich des BFV, womit die Wirkung der oralen Medikation in Bezug auf das BFV als deutlich schwächer als unter der i.v. Medikation einzuschätzen ist.

#### 4.6.2 Vergleich G1 und G2 - Miktionsphase

Auffällig ist, dass es in der G2 in den jeweiligen drei Messungen zu keinen signifikanten Unterschieden in Bezug auf den maximalen Detrusordruck während der Miktion gekommen ist. Dem gegenüber kam es in der G1 während dem TCT zu einer signifikanten Reduktion des maximalen Detrusordruckes. Ebenso verhält es sich mit dem Auftreten von Harnverhalten und dies korreliert somit mit dem reduzierten Detrusordruck während des TCT:

Bezüglich des Auftretens eines Harnverhaltes ist hier ebenfalls auffällig, dass es in der G1 im Unterschied zur G2 unter der i.v. Medikation zu einem signifikanten Anstieg der Harnverhalte im Vergleich zur oralen Medikation gekommen ist. Die Kontraktionskraft des *M. detrusors* scheint in der G2 hingegen kräftig genug zu sein, trotz der durch das TC i.v. verabreichten Blockade der M2 und M3 Rezeptoren für eine ausreichende Detrusorkontraktion und somit Entleerung der Harnblase sorgen zu können. Dies könnte zudem bereits ein möglicher Hinweis für die Notwendigkeit bzw. gute Toleranz größerer Dosen von AM der Patienten aus G2 darstellen.

## 4.7 Cystomannometrie

Nicht wenige Patienten empfinden die CMM als eine belastende Untersuchung mit Eingriff in die Intimsphäre. Daher ist es von größter Bedeutung, die Indikationen gezielt und nicht zu weitläufig zu stellen. Zur Abklärung einer therapierefraktären OAB-Symptomatik ist eine CMM jedoch richtungsweisend. Die CMM ist eine aufwendige und interaktive Untersuchungsmethode, welche einer ständigen Überwachung durch den Untersucher sowie des Mitwirkens des Patienten bedarf [128]. Durch das Sprechen des Patienten während der Untersuchung kommt es jedoch nicht selten zur Erhöhung des  $P_{abd}$  und zur Entstehung möglicher Artefakte. Durch die Komplexität der Untersuchung ergeben sich zudem viele weitere mögliche Fehlerquellen: Patienten fühlen sich durch die einliegenden Katheter irritiert, wodurch es zu Missempfindungen kommen kann. Die Messkatheter können abknicken, dislozieren oder falsche Messungen durch eine fehlerhafte Entlüftung hervorrufen. Des Weiteren kann ein vergessener Abgleich der Messkatheter mit dem atmosphärischen Druck zu verfälschten Werten führen. Der Blasenkateter kann an der Blasenwand zum Anliegen kommen, Urin kann nicht mehr aus der Blase aspiriert werden, wodurch zu geringe Mengen an Restharn vorgetäuscht werden. Ein erfahrener Untersucher zur Vermeidung der möglichen Fehlerquellen ist daher hilfreich, wenn nicht sogar obligat.

Mit 50ml pro Minute weicht die für diese Arbeit gewählte Füllgeschwindigkeit von der physiologischen Blasenfüllungsgeschwindigkeit ab. Füllgeschwindigkeiten von 10ml pro Minute kämen einer physiologischen Blasenfüllung deutlich näher, würden jedoch gleichzeitig für eine wesentlich längere Untersuchungsdauer sorgen [55]. Zu hinterfragen ist zudem die Vergleichbarkeit und somit die Reproduzierbarkeit der einzelnen Messungen miteinander. Die ersten zwei Messungen (nativ und i.v.) fanden unmittelbar hintereinander statt, die einliegenden Messkatheter wurden zwischen den Messungen belassen. Inwieweit sind die cystomannometrischen Parameter der zweiten Messung nun ausschließlich durch das TC beeinflusst? Oder würde eine zweite CMM in Folge auch ohne die Verabreichung von TC unterschiedliche Ergebnisse erbringen? Gupta et al. zeigten bei gesunden Frauen und Broekhuis et al. bei Frauen mit Harninkontinenz jedoch jeweils eine gute bis exzellente Reproduzierbarkeit der Messwerte. In kurzfristig wiederholten CMMs zeigte sich lediglich die Blasenkapazität im zweiten Durchgang zu der vorangegangenen CMM erhöht [26, 49].

## 4.8 Behandlung mit erhöhten Dosen von Trospiumchlorid

Die empfohlene Tagesdosis von TC wird vom Hersteller (*Dr. R. Pflieger GmbH*) mit 45mg angegeben und wird in der Regel auf drei Einzeldosen à 15mg aufgeteilt. Des Weiteren weist der Hersteller auf eine mögliche Dosisreduktion z.B. auf 15mg zweimal täglich hin. Bei Patienten mit neurogener DHA und dem verminderten Ansprechen auf niedrige Dosen von TC sehen Horstmann et al., wie auch Menarini et al. eine sinnvolle und sichere Therapieoption in der Erhöhung der TC Dosis auf bis zu 90mg bzw. 135mg täglich [63, 95]. Da bei allen oral verfügbaren AM keine relevanten Unterschiede in der Wirksamkeit nachgewiesen werden können [45, 76, 91, 118], wurde in dieser Arbeit für Patienten mit frustranem Therapieversuch mittels einem AM die Option auf einen Therapieversuch mit TC 30mg dreimal täglich gegeben (Gruppe 2). Die Dosiserhöhung ist unbedenklich möglich. Bereits im Jahr 1993 wiesen Breuel et al. in einer Doppelblindstudie mit jungen gesunden Männern bei Einzeldosen von TC bis 120mg keine wesentlichen Nebenwirkungen wie Hypotension, Tachykardie, Pupillenerweiterung oder reduzierten Speichelfluss nach [24]. Im Jahre 2006 konnten Menarini et al. in einer groß angelegten Studie mit 80 Probanden ebenfalls eine gute Verträglichkeit von TC bei einer Tagesdosis von bis zu 135mg nachweisen. TC scheint daher ein größeres therapeutisches Fenster als andere orale AM zu besitzen [95].

Gute klinische und urodynamische Ergebnisse zeigen auch neuere Studien, welche anstelle einer Dosiserhöhung eines AM auf die Kombinationen verschiedene AM miteinander setzen. Kombiniert wurden u.a. niedrige Dosen von Oxybutynin (5mg) mit TC (20mg), sowie Solifenacin (5mg) mit TC (15mg) [81, 101]. Abzuwarten bleibt hier, welche Kombinationen und welche exakten Dosierungen der AM für die jeweiligen Patientenkollektive die optimale Therapie darstellen.

## 4.9 Die Bedeutung des Trospiumchlorid-Tests (TCT)

AM stellen in der Behandlung der OAB die *first-line-Therapie* dar. Gleichzeitig liegen die Abbruchraten für die Behandlung der OAB mit oralen AM jedoch sehr hoch: So führten nach sechs Monaten nur 46%, nach einem Jahr noch 36%, nach zwei Jahren 22% und nach drei Jahren nur noch 16% die Behandlung der OAB mit TC fort [28]. Somit besteht die dringende Notwendigkeit, gezielt Patienten identifizieren zu können, die einen Nutzen aus der Behandlung ziehen und bei denen somit die langfristige Anwendung von AM sinnvoll ist.

Als einzig intravenös zu verabreichendes AM kann die Wirkung von TC im TCT bereits 20 Minuten nach Applikation überprüft werden. Diese Möglichkeit, das Ansprechen auf die Therapie mit einem AM zu testen, ist einzigartig. Aktuell gibt es keine anderen Möglichkeiten, das Ansprechen auf die Therapie mit einem AM bei Patienten mit überaktiver Blase vorauszusagen.

Nicht berücksichtigt werden konnten in dieser Arbeit jedoch das subjektive Empfinden der einzelnen Patienten und der Einfluss der OAB-Symptome auf die Lebensqualität. Abrams et. al verglichen in einer Metaanalyse im Jahre 2006 objektive Parameter der CMM und Miktionsprotokolle mit dem subjektiven Empfinden der Patienten, deren OAB-Symptomatik ebenfalls mit AM behandelt wurde. Viele Studien wiesen übereinstimmend Verbesserungen sowohl in den objektiven wie auch subjektiven Parametern, u.a. durch eine verbesserte Lebensqualität, nach. Indes zeigten einige weitere Studien trotz wirkungsvoller Pharmakotherapie, welche zu einer Vergrößerung der Blasenkapazität oder reduzierten Miktionsfrequenzen führte, dass die Patienten keinen wesentlichen Benefit im alltäglichen Leben verspürten. Somit nehmen Abrams et. al an, dass objektive Parameter helfen können, die Ursache der OAB-Symptomatik auszumachen und die Therapieeffekte zu dokumentieren. Eine sichere Aussage über die tatsächliche Zufriedenheit des Patienten, den Einfluss auf die Lebensqualität und das alltägliche Leben, sowie die mögliche Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen ist hingegen nur unzureichend möglich [3].

## 5 Zusammenfassung

Der Symptomkomplex der *overactive bladder* (OAB) setzt sich aus häufigem Harndrang, mit oder ohne Dranginkontinenz, meistens verbunden mit Nykturie und erhöhter Miktionsfrequenz zusammen. Die Prävalenz der OAB wird in groß angelegten Studien unter Berücksichtigung der aktuellen *International Continence Society* Definition mit 11,8% angegeben. Weltweit sind demnach Millionen von Menschen betroffen und durch die Symptome in ihrer Lebensqualität merklich eingeschränkt. Die medikamentöse *First-line-Therapie* der OAB stellen Antimuskarinika (AM) dar. Eine adäquate Therapie erhält jedoch nur jeder vierte Betroffene. Zudem ist das Ansprechen auf die Therapie mit AM bisher ungewiss.

Um möglicherweise eine Vorhersage über die Wirkung von oral verabreichten AM bei OAB-Patienten mit bestehender Detrusorhyperaktivität treffen zu können, wurde der Trospiumchlorid-Test (TCT) entwickelt und angewendet. Insgesamt 90 Patienten erhielten nach der Durchführung einer nativen Cystomannometrie (CMM) (ohne den Einfluss von AM) einmalig 2mg Trospiumchlorid (TC) intravenös (=TCT) mit anschließender erneuter CMM. Danach wurden die Patienten mit einer oralen antimuskarineren Medikation über die Dauer von sechs Wochen behandelt und in zwei Gruppen aufgeteilt: Patienten der Gruppe 1 (G1) erhielten Trospiumchlorid 3x15mg/d oder Fesoterodin 1x4mg/d bzw. Darifenacin 1x15mg/d. Patienten, die in der Anamnese bereits einen frustranen Therapieversuch mit einem AM aufwiesen, wurden primär der Gruppe 2 (G2) zugeordnet und erhielten mit Trospiumchlorid 30mg dreimal täglich erhöhte Dosen TC. Nach der sechswöchigen oralen Therapie erfolgte erneut eine CMM.

Das intravenös verabreichte TC zeigte sich in beiden Gruppen deutlich wirkungsvoller als die oral verabreichten Präparate: Es kam zu einer signifikanten Reduktion des Detrusordruckes beim Auftreten der ersten Detrusorhyperaktivität (DHA) sowie zu einer signifikanten Reduktion des maximalen Detrusordruckes während der gesamten Messung. Weiterhin zeigte sich in beiden Gruppen unter dem intravenösen TC eine signifikante Reduktion des Miktionsvolumens und der maximalen Flussgeschwindigkeit während der Miktion.

Verglichen mit der oralen CMM traten zudem in der G1 unter dem intravenösen TC signifikant weniger Messungen mit einer DHA auf. Beim Fortbestehen einer DHA

trat diese zudem erstmalig bei signifikant erhöhtem Blasenfüllungsvolumen (BFV) auf. Zudem konnte eine signifikante Erhöhung des maximal gemessenen BFV verzeichnet werden. Ebenfalls kam es in der G1 zu einer signifikanten Reduktion von Messungen mit Inkontinenzen unter dem intravenösen TC. Sollte die Inkontinenz fortbestehen, zeigte sich in der G1 das BFV zum Zeitpunkt der ersten Inkontinenz signifikant erhöht und die Urinverlustmenge unter dem intravenösen TC zur oralen Messung signifikant erniedrigt. Während der Miktionsphase kam es unter dem intravenösen TC in der G1 im Vergleich zur oralen Messung zu einem signifikanten Anstieg des Restharns und der Anzahl an Harnverhalten, wohingegen in der G2 keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Messungen bestanden. Bei den Patienten der G2, welche bereits in der Vergangenheit einmal ein Antimuskarinika-Nonresponder waren, lässt sich somit eine deutlich geringere Wirkung des TCT im Vergleich zur oralen Messung verzeichnen.

Festzuhalten ist zudem, dass die Patienten, die unter dem intravenösen TC ihre DHA behielten, diese auch zu 93,3% G1 bzw. 94,4% G2 unter der oralen Medikation aufwiesen. Ähnlich verhält es sich mit der Dranginkontinenz: Wer unter dem intravenösen TC die Dranginkontinenz behielt, behielt diese ebenfalls zu 72% G1 und 77,8% G2 unter der oralen Therapie mit Antimuskarinika. Wer zudem unter dem intravenösen TC miktieren konnte und keinen Harnverhalt entwickelte, konnte auch zu 95% G1 und 94,1% G2 unter der oralen Therapie miktieren.

Bei Einhalten der Kontraindikationen für einen TCT, wie z.B. Glaukom, tachykarde Herzrhythmusstörungen und schwere chronisch entzündliche Darmerkrankungen, zeigte sich der TCT gut verträglich. Zwar kam es nach 10 bzw. 15 Minuten nach Verabreichung des TC intravenös zu signifikanten Anstiegen der Herzfrequenz von 72S/M im Median auf 104S/M bzw. 108S/M und einem Abfall des systolischen Blutdruckes von 135mmHg auf 125mmHg. Hämodynamisch relevante Komplikationen traten darunter jedoch nicht auf.

Durch das frühzeitige Erkennen von Antimuskarinika-Nonrespondern lassen sich durch den Trosipiumchlorid-Test eine unnötige Arzneimittelapplikation und ggf. deren Nebenwirkungen vermeiden. So können Antimuskarinika-Nonrespondern frühzeitig eine Dosiserhöhung oder ein alternatives Therapieverfahren zugeführt werden, was schlussendlich auch zur deutlichen Reduktion der Kosten in der Behandlung der OAB führen würde.

## 6 Summary

The clinical picture of *overactive bladder* (OAB) comprises a frequent urge to urinate, along with or without urge incontinence, mostly in connection with nocturia and a higher frequency of micturition. Large-scale studies, taking into account the recent definition of the *International Continence Society*, determine the prevalence of OAB at 11.8 percent. Millions of people worldwide are affected by OAB and are thus significantly restricted by the symptoms in terms of life quality. For the medical treatment of the disease antimuscarinics (AM) are used as the *First-line-therapy*. However, only every fourth diseased obtains adequate therapy. Moreover, the effectiveness of the therapy based on AM is currently still uncertain.

In order to possibly be able to make predictions on the degree of positive response of OAB patients with diagnosed detrusor overactivity to orally prescribed AM, a special Trospium Chloride-Test (TCT) was developed and implemented. A total of 90 patients received a single dose of 2 milligrams of trospium chloride (TC) intravenously (=TCT) after the implementation of a native CMM (without impact of AM), followed by another CMM. Subsequently, the patients received an oral medication of antimuscarinics for a duration of six weeks. The patients were divided into two groups: Patients in group 1 (G1) received trospium chloride 3x15 mg/d or fesoterodine 1x4 mg/d respectively darifenacin 1x15 mg/d. Patients that already demonstrated an unsuccessful therapeutic attempt with AM in the past were predominantly assigned to group 2 (G2) and received higher doses of trospium chloride TC, i.e. 30 milligrams three times a day. After six weeks of oral medication CMM was repeated.

The intravenously prescribed TC showed higher effectiveness in both groups than the orally prescribed preparations: The result was a significant reduction of detrusor pressure at the first detrusor overactivity as well as a significant decrease of the maximum detrusor pressure during the entire measurement. Furthermore, both groups demonstrated a significant reduction of the micturition volume and the maximum flow velocity during urination under the influence of intravenous TC.

In addition, significantly less measurements with a detrusor overactivity could be denoted in G1 under the influence of intravenous TC. In case of persistent detrusor overactivity, it initially occurred at significantly increased bladder filling volume. Also a

significant increase of the maximum bladder filling volume could be observed. Furthermore, intravenous TC resulted in significantly less measurements with incontinence in G1. In cases where incontinence persisted in this group, bladder filling volume significantly increased at the first incontinence episode and the amount of urine leakage under the impact of intravenous TC in comparison to oral measurement was significantly reduced. During micturition, G1 being medicated with intravenous TC, demonstrated a significant rise of residual urine and the number of urinary retention in comparison to the oral measurements, whereas G2 did not show significant differences between the two measurements. Thus, with G2 patients that did not respond to antimuscarinics in the past, a considerably lower effectiveness of TCT in comparison to the oral measurement could be observed.

Moreover, it was found that patients keeping their detrusor overactivity while receiving intravenous TC also showed detrusor overactivity receiving oral medication (93.3% G1; 94.4% G2). Similar results were found concerning urge incontinence: Patients who suffered from urge incontinence receiving intravenous TC, also kept it within the oral therapy using AM (72% G1; 77.8% G2). Patients who were able to urinate receiving intravenous TC and did not develop urinary retention, were also able to urinate receiving oral therapy (95% G1; 94.1% G2).

Considering the contraindications for the TCT as for example glaucoma, tachycardic heart rhythm disorders and chronic inflammatory bowel diseases, TCT has proven to be well tolerated among the patients of both groups. Though a significant increase of the heart rate from 72 beats per minute as median value to 104 respectively 108 beats per minute could be observed after 10 to 15 minutes after the administration of the intravenous TC as well as a fall of the systolic blood pressure from 135mmHg to 125mmHg as median value. Relevant hemodynamic complications did not occur.

Due to the early detection of antimuscarinics nonresponders, unneeded drug application and attributable side effects can be prevented by TCT. Thus, patients that do not respond to antimuscarinics can receive a dose increase at an early stage or may be treated with alternative therapeutic methods also leading to a significant reduction of costs in the framework of OAB treatment.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AM	Antimuskarinika
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BFV	Blasenfüllungsvolumen
BOO	Bladder outlet obstruction
bez.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
CMM	Cystomannometrie
d	Tag
d.h.	das heißt
DHA	Detrusorhyperaktivität
EMG	Elektromyographie
G1	Gruppe 1
G2	Gruppe 2
ggf.	gegebenenfalls
HWI	Harnwegsinfekt
ICIQ-SF 2004	International Consultation Incontinence Questionnaire
ICS	International Continence Society
i.v.	intravenös
KHQ	King`s Health Questionnaire
N.	Nervus
M.	Musculus
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
MHz	Megahertz
Min.	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHG	Millimeter Quecksilbersäule
MMS	Medical Measurement Systems

MP	Miktionsphase
NANC	non-adrenerge non-cholinerge Neurotransmitter
NaCl	Natriumchlorid
NGF	Nerve growth factor
NYHA	New York Heart Association
OAB	overactive bladder, überaktive Blase
o.g.	oben genannten
P <sub>abd</sub>	intraabdomineller Druck
P <sub>det</sub>	Detrusordruck
P <sub>ves</sub>	intravesikaler Druck
PSA	prostataspezifisches Antigen
PTNS	percutaneous tibial nerve stimulation
RH	Restharn
SUI	stress urinary incontinence, Stressinkontinenz
Tab.	Tabelle
TC	Trospiumchlorid
TCT	Trospiumchlorid-Test
TRUS	transrektaler Ultraschall
u.a.	unter anderem
UUI	urge urinary incontinence, Dranginkontinenz
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach



Abbildung 26: Maximale Flussgeschwindigkeit (G2)	75
Abbildung 27: Auftreten eines Harnverhaltes (G2)	76
Abbildung 28: Pulsfrequenz vor und während des TCT	79
Abbildung 29: Systolischer Blutdruck vor und während des TCT	80
Abbildung 30: Diastolischer Blutdruck vor und während des TCT	81
Abbildung 31: Mittlerer arterieller Blutdruck vor und während des TCT	82

## 9 Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Die peripheren Nerven der Harnblase mit ihren jeweiligen Transmittern und Rezeptoren	2
Tabelle 2: Muskarinrezeptor-Subtypen mit ihren Lokalisationen und Funktionen	16
Tabelle 3: Altersverteilung des Patientenkollektivs	22
Tabelle 4: Verteilung der Patienten auf die einzelnen Gruppen und Medikamente	38
Tabelle 5: Vierfeldertafel zum Auftreten einer DHA in der i.v. und oralen CMM (G1)	40
Tabelle 6: Blasenfüllungsvolumen beim Auftreten der ersten DHA (G1)	41
Tabelle 7: Maximaler Detrusordruck während erster DHA (G1)	42
Tabelle 8: Maximaler Detrusordruck während gesamter Blasenfüllungsphase (G1)	44
Tabelle 9: Maximaler Detrusordruck während gesamter Blasenfüllungsphase (G1)	45
Tabelle 10: Vierfeldertafel zum Auftreten einer UII in der i.v. und oralen CMM (G1)	47
Tabelle 11: Blasenfüllungsvolumen bei erster Inkontinenz (G1)	48
Tabelle 12: Urinverlustmenge pro 100ml Infusionsvolumen (G1)	49
Tabelle 13: Maximales Blasenfüllungsvolumen (G1)	50
Tabelle 14: Vierfeldertafel zum Auftreten einer DHA in der i.v. und oralen CMM (G2)	54
Tabelle 15: Blasenfüllungsvolumen beim Auftreten der ersten DHA (G2)	55
Tabelle 16: Maximaler Detrusordruck während erster DHA (G2)	56
Tabelle 17: Maximaler Detrusordruck während gesamter Blasenfüllungsphase (G2)	57
Tabelle 18: Maximaler Detrusordruck während gesamter Blasenfüllungsphase (G2)	59
Tabelle 19: Vierfeldertafel zum Auftreten einer UII in der i.v. und oralen CMM (G2)	61
Tabelle 20: Blasenfüllungsvolumen bei erster Inkontinenz (G2)	62
Tabelle 21: Urinverlustmenge pro 100ml Infusionsvolumen (G2)	63

Tabelle 22:	Maximales Blasenfüllungsvolumen (G2)	64
Tabelle 23:	Maximaler Detrusodruck während der MP (G1)	67
Tabelle 24:	Miktionsvolumen pro 100ml Blasenfüllungsvolumen (G1)	68
Tabelle 25:	Maximale Flussgeschwindigkeit (G1)	69
Tabelle 26:	Vierfeldertafel zum Auftreten eines Harnverhaltes (G1)	71
Tabelle 27:	Maximaler Detrusodruck während der MP (G2)	72
Tabelle 28:	Miktionsvolumen pro 100ml Blasenfüllungsvolumen (G2)	73
Tabelle 29:	Maximale Flussgeschwindigkeit (G2)	74
Tabelle 30:	Vierfeldertafel zum Auftreten eines Harnverhaltes (G2)	77
Tabelle 31:	Systolischer Blutdruck vor und während des TCT	80
Tabelle 32:	Diastolischer Blutdruck vor und während des TCT	80
Tabelle 33:	Mittlerer arterieller Blutdruck vor und während des TCT	82
Tabelle 34:	Maximaler Uroflow [ml/s] (G1)	83
Tabelle 35:	Miktionsvolumen [ml] (G1)	84
Tabelle 36:	Restharn [ml] (G1)	84
Tabelle 37:	Maximaler Uroflow [ml/s] (G2)	85
Tabelle 38:	Miktionsvolumen [ml] (G2)	86
Tabelle 39:	Restharn [ml] (G2)	86

## 10 Literaturverzeichnis

1. Abrams P. Describing bladder storage function: overactive bladder syndrome and detrusor overactivity. *Urology* 2003; 62: 28-37; discussion 40-22
2. Abrams P, Andersson KE. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. *BJU Int* 2007; 100: 987-1006
3. Abrams P, Artibani W, Gajewski JB, Hussain I. Assessment of treatment outcomes in patients with overactive bladder: importance of objective and subjective measures. *Urology* 2006; 68: 17-28
4. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167-178
5. Abrams P, Chapple CR, Junemann KP, Sharpe S. Urinary urgency: a review of its assessment as the key symptom of the overactive bladder syndrome. *World J Urol* 2012; 30: 385-392
6. Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol* 2006; 175: 999-1004; discussion 1004
7. Al-Ghazo MA, Ghalayini IF, Al-Azab R, Hani OB, Matani YS, Haddad Y. Urodynamic detrusor overactivity in patients with overactive bladder symptoms. *Int Neurourol J* 2011; 15: 48-54
8. Andersson KE. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol* 2004; 3: 46-53
9. Andersson KE. Treatment-resistant detrusor overactivity--underlying pharmacology and potential mechanisms. *Int J Clin Pract Suppl* 2006; 8-16
10. Andersson KE, Chapple CR, Cardozo L, Cruz F, Hashim H, Michel MC, Tannenbaum C, Wein AJ. Pharmacological treatment of overactive bladder: report from the International Consultation on Incontinence. *Curr Opin Urol* 2009; 19: 380-394
11. Angulo JC, Brenes FJ, Lizarraga I, Rejas J, Trillo S, Ochayta D, Arumi D. Impact of daily number of urgency urinary incontinence episodes on overactive bladder patient reported outcomes. *Actas Urol Esp* 2016;
12. Arlandis-Guzman S, Errando-Smet C, Trocio J, Arumi D, Rejas J. Cost-effectiveness analysis of antimuscarinics in the treatment of patients with overactive bladder in Spain: a decision-tree model. *BMC Urol* 2011; 11: 9
13. Arnold J, McLeod N, Thani-Gasalam R, Rashid P. Overactive bladder syndrome - management and treatment options. *Aust Fam Physician* 2012; 41: 878-883
14. Athanasopoulos A, Chapple C, Fowler C, Gratzke C, Kaplan S, Stief C, Tubaro A. The role of antimuscarinics in the management of men with symptoms of overactive bladder associated with concomitant bladder outlet obstruction: an update. *Eur Urol* 2011; 60: 94-105
15. Athwal BS, Berkley KJ, Hussain I, Brennan A, Craggs M, Sakakibara R, Frackowiak RS, Fowler CJ. Brain responses to changes in bladder volume and urge to void in healthy men. *Brain* 2001; 124: 369-377
16. Avery K, Donovan J, Peters TJ, Shaw C, Gotoh M, Abrams P. ICIQ: a brief and robust measure for evaluating the symptoms and impact of urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2004; 23: 322-330

17. Bang LM, Easthope SE, Perry CM. Transdermal oxybutynin: for overactive bladder. *Drugs Aging* 2003; 20: 857-864
18. Bhide AA, Cartwright R, Khullar V, Digesu GA. Biomarkers in overactive bladder. *Int Urogynecol J* 2013; 24: 1065-1072
19. Biastre K, Burnakis T. Trospium chloride treatment of overactive bladder. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 283-295
20. Bödeker R-H, Frenz I, Mann M. Deskriptive Statistik. In: Bödeker R-H, Frenz I, Mann M (Hrsg) Einführung in die medizinische Statistik. Verlag der Ferber'schen Universitäts-Buchhandlung, Gießen, 2005, pp 11-46
21. Bödeker R-H, Madersbacher H, Neumeister C, Zellner M. Dose escalation improves therapeutic outcome: post hoc analysis of data from a 12-week, multicentre, double-blind, parallel-group trial of trospium chloride in patients with urinary urge incontinence. *BMC Urol* 2010; 10: 15
22. Braun PM, Bohler G. Results of sacral nerve modulation for treatment of overactive bladder. *Urologe A* 2006; 45: 835-840
23. Braun PM, Jünemann KP. Anatomie, Physiologie und Innervation des Harntraktes. In: Schultz-Lampel D, Goepel M, Haferkamp A (Hrsg) Urodynamik. 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2012, pp 11-16
24. Breuel HP, Murtz G, Bondy S, Horkulak J, Gianetti BM. Safety and tolerance of trospium chloride in the high dose range. *Arzneimittelforschung* 1993; 43: 461-464
25. Bright E, Drake MJ, Abrams P. Urinary diaries: evidence for the development and validation of diary content, format, and duration. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 348-352
26. Broekhuis SR, Kluivers KB, Hendriks JC, Massolt ET, Groen J, Vierhout ME. Reproducibility of same session repeated cystometry and pressure-flow studies in women with symptoms of urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 428-431
27. Bross S, Honeck P. Urodynamik. In: Hampel C (Hrsg) Overactive bladder - Aktuelle Behandlungsstrategien für die Praxis. UNI-MED Verlag AG, Boston, Bremen, London, 2005, pp 33-40
28. Brostrom S, Hallas J. Persistence of antimuscarinic drug use. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 309-314
29. Bschiepfer T, Wagenlehner FM, Ludecke G, Pilatz A, Weidner W. Overactive bladder in the elderly. *Urologe A* 2013; 52: 800-804
30. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2008; 54: 543-562
31. Chiu AF, Liao CH, Wang CC, Wang JH, Tsai CH, Kuo HC. High classification of chronic heart failure increases risk of overactive bladder syndrome and lower urinary tract symptoms. *Urology* 2012; 79: 260-265
32. Chughtai B, Levin R, De E. Choice of antimuscarinic agents for overactive bladder in the older patient: focus on darifenacin. *Clin Interv Aging* 2008; 3: 503-509
33. de Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997; 50: 36-52; discussion 53-36
34. Debus G, Schuhmacher I. Blasenfunktionsstörungen und Lageveränderungen des weiblichen Genitaltrakts. In: Stauber M, Weyerstahl T (Hrsg) Gynäkologie und Geburtshilfe. Georg Thieme Verlag AG, Stuttgart, 2007, pp 318-342

35. Delorme S, Debus J. Beckenorgane. In: Delorme S, Debus J (Hrsg) Sonographie. 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005, pp 159-322
36. Di Mare JR, Fish S, Harper JM, Politano VA. Residual urine in normal male subjects. *J Urol* 1963; 96: 180-181
37. Doroshyenko O, Jetter A, Odenthal KP, Fuhr U. Clinical pharmacokinetics of trospium chloride. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 701-720
38. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. III. Detrusor overactivity. *J Urol* 1993; 150: 1668-1680
39. Esin E, Ergen A, Cankurtaran M, Yavuz BB, Halil M, Ulger Z, Yesil Y, Kuyumcu ME, Ozcan M, Cankurtaran E, Ariogul S. Influence of antimuscarinic therapy on cognitive functions and quality of life in geriatric patients treated for overactive bladder. *Aging Ment Health* 2015; 19: 217-223
40. Flisser AJ, Blaiwas JG. Role of cystometry in evaluating patients with overactive bladder. *Urology* 2002; 60: 33-42; discussion 42
41. Füeßl HS, Middeke M. Urogenitaltrakt und Brustdrüse. In: Füeßl HS, Middeke M (Hrsg) Anamnese und klinische Untersuchung. 3. Auflage, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2005, pp 287-327
42. Gasser T, Rutishauser G. Symptome und Diagnostik. In: Gasser T, Rutishauser G (Hrsg) Basiswissen Urologie. 3. Auflage, Springer Verlag, Heidelberg, 2006, pp 1-26
43. Gasser T, Rutishauser G. Urologische Erkrankungen. In: Gasser T, Rutishauser G (Hrsg) Basiswissen Urologie. 3. Auflage, Springer Verlag, Heidelberg, 2006, pp 27-156
44. Giarenis I, Mastoroudes H, Srikrishna S, Robinson D, Cardozo L. Is there a difference between women with or without detrusor overactivity complaining of symptoms of overactive bladder? *BJU Int* 2013; 112: 501-507
45. Glavind K, Chancellor M. Antimuscarinics for the treatment of overactive bladder: understanding the role of muscarinic subtype selectivity. *Int Urogynecol J* 2011; 22: 907-917
46. Gopal M, Haynes K, Bellamy SL, Arya LA. Discontinuation rates of anticholinergic medications used for the treatment of lower urinary tract symptoms. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 1311-1318
47. Granese R, Adile G, Gugliotta G, Cucinella G, Saitta S, Adile B. Botox((R)) for idiopathic overactive bladder: efficacy, duration and safety. Effectiveness of subsequent injection. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286: 923-929
48. Green L, Kerney D. Patient experience with darifenacin - results of a short-term community-based survey in managing overactive bladder. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 431-437
49. Gupta A, Defreitas G, Lemack GE. The reproducibility of urodynamic findings in healthy female volunteers: results of repeated studies in the same setting and after short-term follow-up. *Neurourol Urodyn* 2004; 23: 311-316
50. Halaska M, Ralph G, Wiedemann A, Primus G, Ballering-Bruhl B, Hofner K, Jonas U. Controlled, double-blind, multicentre clinical trial to investigate long-term tolerability and efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability. *World J Urol* 2003; 20: 392-399
51. Hall SA, Curto TM, Onyenwenyi A, Lemack GE, Tennstedt SL, Link CL, McKinlay JB. Characteristics of persons with overactive bladder of presumed neurologic origin: results from the Boston Area Community Health (BACH) survey. *Neurourol Urodyn* 2012; 31: 1149-1155

52. Hampel C. Epidemiologie und Ätiologie der Blasenüberaktivität. In: Hampel C (Hrsg) Overactive Bladder - Aktuelle Behandlungsstrategien für die Praxis. UNI-MED Verlag AG, Boston, Bremen, London, 2005, pp 13-24
53. Hampel C. Medikamentöse Therapie. In: Hampel C (Hrsg) Overactive Bladder - Aktuelle Behandlungsstrategien für die Praxis. UNI-MED Verlag AG, Boston, Bremen, London, 2005, pp 45-58
54. Hampel C. Pharmakologische Therapieprinzipien und ihre Wirkmechanismen. In: Jonas U (Hrsg) Überaktive Blase (ÜAB) - aktuell. Georg Thieme Verlag AG, Stuttgart, 2005, pp 34-41
55. Hampel C. Urodynamik. In: Hampel C (Hrsg) Overactive Bladder - Aktuelle Behandlungsstrategien für die Praxis. UNI-MED Verlag AG, Boston, Bremen, London, 2005, pp 33-40
56. Hampel C, Dolber PC, Smith MP, Savic SL, Throff JW, Thor KB, Schwinn DA. Modulation of bladder alpha1-adrenergic receptor subtype expression by bladder outlet obstruction. *J Urol* 2002; 167: 1513-1521
57. Hampel C, Gillitzer R, Pahernik S, Hohenfellner M, Thuroff JW. Epidemiology and etiology of overactive bladder. *Urologe A* 2003; 42: 776-786
58. Hashim H, Abrams P. Drug treatment of overactive bladder: efficacy, cost and quality-of-life considerations. *Drugs* 2004; 64: 1643-1656
59. Hasselkus W. Inappropriate rise in heart rate caused by intravenous administration of trospium chloride during upper gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy* 1998; 30: 580
60. Hick C, Hartmann J. Blutkreislauf. In: Hick C, Hick A (Hrsg) Intensivkurs Physiologie. 5. Auflage, Elsevier GmbH, München, 2006, pp 73-104
61. Höfner K. Druckflussmessung. In: Schultz-Lampel D, Goepel M, Haferkamp A (Hrsg) Urodynamik. 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2012, pp 129-138
62. Homma Y, Yoshida M, Seki N, Yokoyama O, Kakizaki H, Gotoh M, Yamanishi T, Yamaguchi O, Takeda M, Nishizawa O. Symptom assessment tool for overactive bladder syndrome - overactive bladder symptom score. *Urology* 2006; 68: 318-323
63. Horstmann M, Schaefer T, Aguilar Y, Stenzl A, Sievert KD. Neurogenic bladder treatment by doubling the recommended antimuscarinic dosage. *Neurourol Urodyn* 2006; 25: 441-445
64. Ikeda Y, Nakagawa H, Ohmori-Matsuda K, Hozawa A, Masamune Y, Nishino Y, Kuriyama S, Ohnuma T, Tsuji I, Arai Y. Risk factors for overactive bladder in the elderly population: a community-based study with face-to-face interview. *Int J Urol* 2011; 18: 212-218
65. Irwin DE, Kopp ZS, Agatep B, Milsom I, Abrams P. Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. *BJU Int* 2011; 108: 1132-1138
66. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, Coyne K, Kelleher C, Hampel C, Artibani W, Abrams P. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol* 2006; 50: 1306-1314; discussion 1314-1305
67. Itoh Y, Yamada S, Konoeda F, Koizumi K, Nagata H, Oya M, Suzuki N. Burden of overactive bladder symptom on quality of life in stroke patients. *Neurourol Urodyn* 2013; 32: 428-434

68. Jo JK, Lee S, Kim YT, Choi HY, Kim SA, Choi BY, Moon HS. Analysis of the risk factors for overactive bladder on the basis of a survey in the community. *Korean J Urol* 2012; 53: 541-546
69. Jonas U. Definition, Symptomatologie, Ätiologie und Prävalenz. In: Jonas U (Hrsg) *Überaktive Blase (ÜAB) - aktuell*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2005, pp 1-8
70. Karow T, Lang-Roth R. Arzneitherapie in der Urologie. In: Karow T, Lang-Roth R (Hrsg) *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 2008, pp 1065-1074
71. Karow T, Lang-Roth R. Kardiovaskuläre Pharmaka - Kardiologie. In: Karow T, Lang-Roth R (Hrsg) *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 2008, pp 45-346
72. Karow T, Lang-Roth R. Toxikologie. In: Karow T, Lang-Roth R (Hrsg) *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 2008, pp 1115-1180
73. Karram MM, Togli MR, Serels SR, Andoh M, Fakhoury A, Forero-Schwanhaeuser S. Treatment with solifenacin increases warning time and improves symptoms of overactive bladder: results from VENUS, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 2009; 73: 14-18
74. Kelleher CJ, Dmochowski RR, Berriman S, Kopp ZS, Carlsson M. Sustained improvement in patient-reported outcomes during long-term fesoterodine treatment for overactive bladder symptoms: pooled analysis of two open-label extension studies. *BJU Int* 2012; 110: 392-400
75. Kemmer H, Mathes AM, Dilk O, Groschel A, Grass C, Stockle M. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with overactive bladder and urgency incontinence in men. *Sleep* 2009; 32: 271-275
76. Kessler TM, Bachmann LM, Minder C, Lohrer D, Umbehre M, Schunemann HJ, Kessels AG. Adverse event assessment of antimuscarinics for treating overactive bladder: a network meta-analytic approach. *PLoS One* 2011; 6: e16718
77. Khullar V, Foote J, Seifu Y, Egermark M. Time-to-effect with darifenacin in overactive bladder: a pooled analysis. *Int Urogynecol J* 2011; 22: 1573-1580
78. Kim KH, Kim YS. Correlation of male overactive bladder with intravesical prostatic protrusion. *Korean J Urol* 2010; 51: 843-846
79. Klotz T, Bruggenjurgen B, Burkart M, Resch A. The economic costs of overactive bladder in Germany. *Eur Urol* 2007; 51: 1654-1662; discussion 1662-1653
80. Knippschild S, Frohme C, Olbert P, Hofmann R, Hegele A. Value of nerve growth factor levels in overactive bladder syndrome: alterations after botulinum toxin therapy. *Urologe A* 2012; 51: 379-383
81. Kosilov KV, Loparev SA, Ivanovskaya MA, Kosilova LV. Comparative effectiveness of combined low- and standard-dose trospium and solifenacin for moderate overactive bladder symptoms in elderly men and women. *Urol Int* 2014; 93: 470-473
82. Krebs J, Pannek J. Effects of solifenacin in patients with neurogenic detrusor overactivity as a result of spinal cord lesion. *Spinal Cord* 2013; 51: 306-309
83. Kuo HC. Urodynamic evidence of effectiveness of botulinum A toxin injection in treatment of detrusor overactivity refractory to anticholinergic agents. *Urology* 2004; 63: 868-872

84. Kuschinsky W. Herz-Kreislauf-Funktion. In: Deetjen P, Speckmann E-J, Hescheler J (Hrsg) Physiologie. 4. Auflage, Elsevier GmbH, München, 2005, pp 417-480
85. Lee KS, Choo MS, Seo JT, Oh SJ, Kim HG, Ng K, Lee KJ, Tan JT, Kim JC. Impact of overactive bladder on quality of life and resource use: results from Korean Burden of Incontinence Study (KOBIS). *Health Qual Life Outcomes* 2015; 13: 89
86. Lee SH, Chung BH, Kim SJ, Kim JH, Kim JC, Lee JY. Initial combined treatment with anticholinergics and alpha-blockers for men with lower urinary tract symptoms related to BPH and overactive bladder: a prospective, randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2011; 14: 320-325
87. Legendre G, Ringa V, Fauconnier A, Fritel X. Menopause, hormone treatment and urinary incontinence at midlife. *Maturitas* 2013; 74: 26-30
88. Lowenstein L, Kenton K, Mueller ER, Brubaker L, Sabo E, Durazo-Arivzu RA, Fitzgerald MP. Solifenacin objectively decreases urinary sensation in women with overactive bladder syndrome. *Int Urol Nephrol* 2012; 44: 425-429
89. Lüllmann-Rauch R. Allgemeine Histologie. In: Lüllmann-Rauch R (Hrsg) Histologie Verstehen - Lernen - Nachschlagen. Georg Thieme Verlag, New York, Stuttgart, 2003, pp 75-204
90. MacDiarmid SA. Maximizing anticholinergic therapy for overactive bladder: has the ceiling been reached? *BJU Int* 2007; 99 Suppl 3: 8-12
91. Madersbacher H. Oral anticholinergics in overactive bladder. *Urologe A* 2006; 45: 830-834
92. Margolis MK, Vats V, Coyne KS, Kelleher C. Establishing the content validity of the King's Health Questionnaire in men and women with overactive bladder in the US. *Patient* 2011; 4: 177-187
93. Martin-Merino E, Garcia-Rodriguez LA, Masso-Gonzalez EL, Roehrborn CG. Do oral antimuscarinic drugs carry an increased risk of acute urinary retention? *J Urol* 2009; 182: 1442-1448
94. Mehnert U, Reitz A, Youssef SA, Schurch B. Proof of principle: The effect of antimuscarinics on bladder filling sensations in healthy subjects - a placebo controlled double blind investigation using 4 and 8 mg tolterodine extended release. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 464-469
95. Menarini M, Del Popolo G, Di Benedetto P, Haselmann J, Bodeker RH, Schwantes U, Madersbacher H. Trospium chloride in patients with neurogenic detrusor overactivity: is dose titration of benefit to the patients? *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44: 623-632
96. Michel MC, Barendrecht MM, Oelke M. Anticholinergics for overactive bladder: does subtype selectivity play a role? *Urologe A* 2006; 45: 826-829
97. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thuroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87: 760-766
98. Milsom I, Stewart W, Thuroff J. The prevalence of overactive bladder. *Am J Manag Care* 2000; 6: S565-573
99. Mock S, Dmochowski RR. Evaluation of fesoterodine fumarate for the treatment of an overactive bladder. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013; 9: 1659-1666
100. Nappi RE, Davis SR. The use of hormone therapy for the maintenance of urogynecological and sexual health post WHI. *Climacteric* 2012; 15: 267-274

101. Nardulli R, Losavio E, Ranieri M, Fiore P, Megna G, Bellomo RG, Cristella G, Megna M. Combined antimuscarinics for treatment of neurogenic overactive bladder. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012; 25: 35S-41S
102. Neurath M, Lohse A. Organ(System)-orientierte Untersuchungen. In: Neurath M, Lohse A (Hrsg) *Anamnese und klinische Untersuchung*. 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2006, pp 49-436
103. Oelke M, Höfner K, Jonas U, de la Rosette JJ, Ubbink DT, Wijkstra H. Diagnostic accuracy of noninvasive tests to evaluate bladder outlet obstruction in men: detrusor wall thickness, uroflowmetry, postvoid residual urine, and prostate volume. *Eur Urol* 2007; 52: 827-834
104. Oelke M, Höfner K, Jonas U, Ubbink D, de la Rosette J, Wijkstra H. Ultrasound measurement of detrusor wall thickness in healthy adults. *Neurourol Urodyn* 2006; 25: 308-317; discussion 318
105. Oelke M, Kirschner-Hermanns R, Höfner K. Spezielle Urodynamik des Mannes. In: Schultz-Lampel D, Goepel M, Haferkamp A (Hrsg) *Urodynamik*. 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2012, pp 199-224
106. Pagoria D, O'Connor RC, Guralnick ML. Antimuscarinic drugs: review of the cognitive impact when used to treat overactive bladder in elderly patients. *Curr Urol Rep* 2011; 12: 351-357
107. Pakulski C, Drobnik L, Millo B. Age and sex as factors modifying the function of the blood-cerebrospinal fluid barrier. *Med Sci Monit* 2000; 6: 314-318
108. Pannek J, Madersbacher H, Stöhrer M, Schönerger B. Urodynamik bei neurogener Blasenfunktionsstörung. In: Schultz-Lampel D, Goepel M, Haferkamp A (Hrsg) *Urodynamik*. 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2012, pp 263-282
109. Quarto G, Autorino R, Gallo A, De Sio M, D'Armiento M, Perdona S, Damiano R. Quality of life in women with multiple sclerosis and overactive bladder syndrome. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007; 18: 189-194
110. Rai BP, Cody JD, Alhasso A, Stewart L. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD003193
111. Roewer N, Thiel H. Monitoring und perioperative Homöostase. In: Roewer N, Thiel H (Hrsg) *Taschenatlas der Anästhesie*. 3. Auflage, Georg Thieme Verlag KG, New York, Stuttgart, 2008, pp 154-217
112. Rovner ES. Trospium chloride in the management of overactive bladder. *Drugs* 2004; 64: 2433-2446
113. Rowan D, James ED, Kramer AE, Sterling AM, Suhel PF. Urodynamic equipment: technical aspects. Produced by the International Continence Society Working Party on Urodynamic Equipment. *J Med Eng Technol* 1987; 11: 57-64
114. Salvatore S, Serati M, Origoni M, Candiani M. Is overactive bladder in children and adults the same condition? ICI-RS 2011. *Neurourol Urodyn* 31: 349-351
115. Schaefer W, Kirschner-Hermanns R. Grundlagen urodynamischer Messmethoden. In: Schultz-Lampel D, Goepel M, Haferkamp A (Hrsg) *Urodynamik*. 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2012, pp 71-82
116. Schafer W, Abrams P, Liao L, Mattiasson A, Pesce F, Spangberg A, Sterling AM, Zinner NR, van Kerrebroeck P. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 261-274

117. Schneider T, Marschall-Kehrel D, Hanisch JU, Michel MC. Do gender, age or lifestyle factors affect responses to antimuscarinic treatment in overactive bladder patients? *Int J Clin Pract* 2010; 64: 1287-1293
118. Schneider T, Michel MC. Anticholinergic treatment of overactive bladder syndrome. Is it all the same? *Urologe A* 2009; 48: 245-249
119. Schonberger B. Overactive bladder - which diagnosis investigations are necessary before initiating primary treatment? *Urologe A* 2003; 42: 787-792
120. Schultz-Lampel D. Basisdiagnostik. In: Hampel C (Hrsg) *Overactive Bladder - Aktuelle Behandlungsstrategien für die Praxis*. UNI-MED Verlag AG, Boston, Bremen, London, 2005, pp 25-32
121. Schultz-Lampel D. Diagnostik der überaktiven Blase. In: Jonas U (Hrsg) *Überaktive Blase (ÜAB) - aktuell*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 2005, pp 17-26
122. Schumacher S. When is a urodynamic investigation indicated for overactive bladder? *Urologe A* 2003; 42: 801-806
123. Schumacher S, Heidler H. Funktionsstörungen des unteren Harntraktes. In: Schultz-Lampel D, Goepel M, Haferkamp A (Hrsg) *Urodynamik*. 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2012, pp 37-52
124. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Abdomen und Becken. In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K (Hrsg) *Prometheus Lernatlas der Anatomie Hals und innere Organe*. Georg Thieme Verlag KG, New York, Stuttgart, 2005, pp 149-322
125. Seif C, Wefer B. Elektrostimulation zur Therapie der überaktiven Harnblase. In: Hampel C (Hrsg) *Overactive Bladder - Aktuelle Behandlungsstrategien für die Praxis*. UNI-MED Verlag AG, Boston, Bremen, London, 2005, pp 59-68
126. Seth JH, Sahai A, Khan MS, van der Aa F, de Ridder D, Panicker JN, Dasgupta P, Fowler CJ. Nerve growth factor (NGF): a potential urinary biomarker for overactive bladder syndrome (OAB)? *BJU Int* 2013; 111: 372-380
127. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, Hunt TL, Wein AJ. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003; 20: 327-336
128. Stöhrer M. Grundlagen der Urodynamik. In: Schmelz HU, Sparwasser C, Weidner W (Hrsg) *Facharztwissen Urologie*. Springer Verlag, Heidelberg, 2006, pp 432-443
129. Stöhrer M. Neurogene Blasenfunktionsstörungen. In: Schmelz HU, Sparwasser C, Weidner W (Hrsg) *Facharztwissen Urologie*. Springer Verlag, Heidelberg, 2006, pp 443-466
130. Tanaka Y, Masumori N, Tsukamoto T. Urodynamic effects of solifenacin in untreated female patients with symptomatic overactive bladder. *Int J Urol* 2010; 17: 796-800
131. Thompson JH, Sutherland SE, Siegel SW. Sacral neuromodulation: Therapy evolution. *Indian J Urol* 2010; 26: 379-384
132. Tikkinen KA, Tammela TL, Rissanen AM, Valpas A, Huhtala H, Auvinen A. Is the prevalence of overactive bladder overestimated? A population-based study in Finland. *PLoS One* 2007; 2: e195
133. Truss MC, Stief CG, Uckert S, Becker AJ, Wefer J, Schultheiss D, Jonas U. Phosphodiesterase 1 inhibition in the treatment of lower urinary tract dysfunction: from bench to bedside. *World J Urol* 2001; 19: 344-350
134. Tubaro A. Defining overactive bladder: epidemiology and burden of disease. *Urology* 2004; 64: 2-6

135. Van Kerrebroeck PE, Heesakkers J, Berriman S, Padmanabhan Aiyer L, Carlsson M, Guan Z. Long-term safety, tolerability and efficacy of fesoterodine treatment in subjects with overactive bladder symptoms. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 584-593
136. Vecchioli-Scaldazza C, Grinta R. Overactive bladder syndrome: what is the role of evidence of detrusor overactivity in the cystometric study? *Minerva Urol Nefrol* 2010; 62: 355-361
137. Vecchioli Scaldazza C, Morosetti C. Comparison of Therapeutic Efficacy and Urodynamic Findings of Solifenacin Succinate versus Mirabegron in Women with Overactive Bladder Syndrome: Results of a Randomized Controlled Study. *Urol Int* 2016; 97: 325-329
138. Veeratterapillay R, Thorpe AC, Harding C. Augmentation cystoplasty: Contemporary indications, techniques and complications. *Indian J Urol* 2013; 29: 322-327
139. Wang CL, Wu CH, Liu CM, Shen CJ, Lin KL, Long CY. Clinical and urodynamic effects of tolterodine in women with an overactive bladder. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2013; 52: 381-384
140. Wang Y, Xu K, Hu H, Zhang X, Wang X, Na Y, Kang X. Prevalence, risk factors, and impact on health related quality of life of overactive bladder in China. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 1448-1455
141. Wefer B, van der Horst C, Jünemann KP. Harninkontinenz im Erwachsenenalter. In: Schmelz HU, Sparwasser C, Weidner W (Hrsg) *Facharztwissen Urologie*. Springer Verlag, Heidelberg, 2006, pp 467-485
142. Wein AJ, Rovner ES. Definition and epidemiology of overactive bladder. *Urology* 2002; 60: 7-12; discussion 12
143. Weiß C, Bauer AW. Die statistische Analyse - ein Kapitel für sich. In: Weiß C, Bauer AW (Hrsg) *Promotion*. 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2008, pp 81-108
144. Wyndaele JJ. Overactive bladder, differential diagnosis, and clinical utility of fesoterodine. *Int J Gen Med* 2012; 5: 943-951
145. Yamaguchi O, Aikawa K, Shishido K, Nomiya M. Place of overactive bladder in male lower urinary tract symptoms. *World J Urol* 2009; 27: 723-728

## **Erklärung zur Dissertation**

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Gießen, den 28.07.2017

Maike Pleiß

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die in irgendeiner Weise zu dem Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein außerordentlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. Thomas Bschleipfer, der unermüdlich diese Arbeit begleitete und mir als ein hervorragender Betreuer zur Seite stand.

Ein besonderer Dank gilt ebenfalls der ganzen Abteilung der Klinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie des Universitätsklinikums Gießen unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Florian Wagenlehner, sowie seinem Vorgänger Prof. Dr. med. Wolfgang Weidner.

Für die Unterstützung während der Arbeit und den Rückhalt durch die tollen Freundschaften danke ich meinen Freunden, insbesondere Barbara und Monika, Christian, Corinna, Eva, Janine, Marina, Martin, Neele, Nina und Steffi.

Ohne den Rückhalt innerhalb meiner Familie hätte diese Arbeit so nicht entstehen können. Ich danke meinem Vater, meinen Großeltern und meinem Onkel und dessen Ehefrau, die stets an mich geglaubt haben. Meiner Schwester Lisa und meiner Mama Gabi ein besonders Dankeschön.

## **Lebenslauf**

Der Lebenslauf wurde aus der Druckversion der Dissertation und der elektronischen Version entfernt.