

Urodynamische Effekte intravenös applizierten Trosipiumchlorids

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

vorgelegt von Eichkorn, Tobias
aus Freiburg im Breisgau

Gießen 2014

Aus dem medizinischen Zentrum für Chirurgie, Anästhesiologie und Urologie
Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Giessen
Direktor: Prof. Dr. med. W. Weidner

Betreuer: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. Thomas Bschiepfer

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Rainer Hofmann

Tag der Disputation: 23.11.2015

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Anatomische Grundlagen und physiologische Aspekte der Harnblasenspeicher- und Entleerungsphase	1
1.2 Definition und Terminologie der Überaktiven Blase (OAB) und der Detrusorhyperaktivität (DHA).....	2
1.3 Epidemiologie.....	2
1.4 Ätiologie und Pathogenese der überaktiven Blase.....	3
1.5 Diagnostik der überaktiven Blase.....	5
1.6 Therapie der Detrusorhyperaktivität.....	6
1.7 Antimuskarinika als Pharmakotherapie der Detrusorhyperaktivität.....	7
1.8 Ziele der Arbeit.....	10
2 Material und Methode.....	11
2.1 Material.....	11
2.1.1 Das Urodynamik-Gerät.....	11
2.1.2 Das Urodynamik-Programm	13
2.1.3 Das Druckdiagramm	13
2.1.4 Trosipiumchlorid	14
2.1.4.1 Chemische Struktur.....	14
2.1.4.2 Muskarinrezeptoren	14
2.1.4.3 Metabolisierung.....	15
2.1.4.4 Halbwertszeit und pharmakokinetische Eigenschaften von i.v. verabreichtem Trosipiumchlorid	15
2.1.4.5 Orale Bioverfügbarkeit von Trosipiumchlorid	16
2.1.4.6 Einschätzungen der Wirksamkeit von Antimuskarinika	16
2.1.4.7 Nebenwirkungen	16
2.1.4.8 Galenik und Applikationsform	17
2.2 Die Untersuchungsdurchführung.....	17
2.2.1 Aufgabe der Zystomanometrie	17
2.2.2 Beginn der Untersuchungsdurchführung	17
2.2.3 Füllungs- und Miktionsphase.....	18
2.2.4 Analytierte Parameter	18
2.2.5 Normalbefunde der Zystomanometrie	19
2.2.6 Interpretation des Druckflussdiagramms	20

2.2.6.1 Phasische Detrusorhyperaktivität (pDHA).....	20
2.2.6.2 Terminale Detrusorhyperaktivität (tDHA)	20
2.2.6.3 Untersuchte Parameter bezüglich der DHA.....	20
2.2.6.4 Anzahl der DHA pro 100 ml Infusionsvolumen	21
2.2.6.5 Maximales Blasenfüllungsvolumen	21
2.2.6.6 Urinverlust	22
2.2.6.7 Interpretation der Miktionsphase.....	22
2.2.7 Untersuchungsablauf.....	22
2.3 Ethik	23
2.4 Patientenkollektiv	23
2.4.1 Grundgesamtheit	23
2.4.2 Gruppenbildung	25
2.5 Statistik.....	26
3 Ergebnisse	28
3.1 Blasenfüllungsphase	28
3.1.1 Auftreten einer Detrusorhyperaktivität	28
3.1.1.1 Auftreten einer phasischen Detrusorhyperaktivität	29
3.1.1.2 Auftreten einer terminalen Detrusorhyperaktivität.....	30
3.1.2 Maximaler Peak	31
3.1.2.1 Maximaler Peak bei erster Detrusorhyperaktivität	31
3.1.2.2 Maximaler Peak aller Detrusorhyperaktivitäten	32
3.1.2.3 Vergleich des maximalen Peak bei erster DHA und bei allen DHA.....	34
3.1.3 Füllungsvolumen bei erster DHA.....	35
3.1.4 Anzahl an Detrusorhyperaktivitäten pro 100 ml Infusionsvolumen.....	36
3.1.5 Detrusor overactivity index (DOI).....	38
3.1.6 Maximales Blasenfüllungsvolumen.....	39
3.1.7 Auftreten von Urinverlust während einer Detrusorhyperaktivität	41
3.1.8 Erster Urinverlust.....	42
3.1.9 Urinverlustmenge pro 100 ml Infusionsvolumen.....	43
3.2 Miktionsphase	45
3.2.1 Beschreibung der Miktionsphase.....	45
3.2.2 Maximaler Detrusordruck bei Miktion	47
3.2.3 Maximale Flussgeschwindigkeit bei Miktion	48
3.2.4 Auftreten von Restharn.....	49
3.2.5 Restharnmenge nach Miktion	50

3.3	Korrelationsanalysen	52
3.4	Einfluss des Geschlechts	57
3.4.1	Einfluss des Geschlechts auf die Füllungsphase	57
3.4.1.1	Maximales Peak bei erster DHA	57
3.4.1.2	Maximaler Peak der gesamten Blasenfüllungsphase	58
3.4.1.3	Füllungsvolumen bei dem ersten Auftreten einer DHA	58
3.4.1.4	Anzahl DHA pro 100 ml Füllungsvolumen	59
3.4.1.5	Detrusor Overactivity Index	59
3.4.1.6	Maximales Blasenfüllungsvolumen	60
3.4.1.7	Blasenfüllungsvolumen bei erstem Urinverlust	62
3.4.1.8	Urinverlust pro 100 ml Infusionsvolumen	63
3.4.2	Einfluss des Geschlechts auf die Miktionsphase	63
3.4.2.1	Maximaler Detrusordruck bei Miktion	63
3.4.2.2	Restharmenge nach Miktion	63
3.4.2.3	Maximale Flussgeschwindigkeit bei der Miktion	64
3.5	Ergebnisse nach Diagnosegruppen	64
3.5.1	Diagnosegruppierungen	64
3.5.2	Vergleich neurogene Detrusorhyperaktivität versus nicht- neurogene Detrusorhyperaktivität	65
3.5.2.1	Vergleich von qualitativen Parametern	66
3.5.2.2	Vergleich von quantitativen Parametern	67
3.5.3	Vergleich von Patienten mit subvesikaler Obstruktion (SVO) versus Patienten ohne SVO	71
3.5.3.1	Vergleich von qualitativen Parametern	72
3.5.3.2	Vergleich von quantitativen Parametern	72
4	Diskussion	77
4.1	Blasenfüllungsphase	77
4.1.1	Auftreten einer Detrusorhyperaktivität und Druckaufbau während der DHA	77
4.1.2	Füllungsvolumen bei erstem Auftreten einer DHA	80
4.1.3	Detrusor Overactivity Index und Anzahl der DHA pro 100 ml Infusionsvolumen nativ	80
4.1.4	Maximales Blasenfüllungsvolumen	81
4.1.5	Urinverlust während einer Detrusorhyperaktivität	82
4.2	Miktionsphase	82
4.3	Korrelationsanalysen	84

4.4	Vergleich der Diagnosegruppen neurogene vs. nicht-neurogene DHA und Patienten mit vs. ohne subvesikale Obstruktion unter Berücksichtigung des Geschlechts.....	85
4.5	Die Dosierung von intravenös verabreichtem TCD	87
4.6	Zur Reproduzierbarkeit zweier in Folge durchgeführter zystomanometrischer Untersuchungen	89
4.7	Bedeutung von TCD i.v. für die klinische Anwendung	90
	Zusammenfassung.....	92
	Summary	94
	Abkürzungsverzeichnis	96
	Abbildungsverzeichnis.....	98
	Tabellenverzeichnis.....	100
	Literaturverzeichnis	102
	Ehrenwörtliche Erklärung	113
	Danksagung	114

1 Einleitung

1.1 Anatomische Grundlagen und physiologische Aspekte der Harnblasenspeicher- und Entleerungsphase

Voraussetzungen für eine ungestörte Harnspeicherung und -entleerung sind eine intakte Anatomie von Harnblase, Urethra, Sphinkteren, blasen- und sphinkterinnervierenden afferenten und efferenten Nerven sowie ein koordiniertes Zusammenspiel aller Strukturen. Die Muskulatur im unteren Harntrakt spielt bei diesen verschiedenen Funktionszuständen eine entscheidende Rolle. Die muskuläre Harnblasenwand (Detrusor), der am Blasen Hals gelegene M. sphincter urethrae internus und die proximale Harnröhrenwand bestehen aus glatter, vegetativ innervierter, willkürlich nicht beeinflussbarer Muskulatur. Demgegenüber ist der M. sphincter urethrae externus aus quergestreifter, über den N. pudendus somatisch innervierter, willkürlich steuerbarer Muskulatur aufgebaut.

Anhand von Nerven, Neurotransmittern und Rezeptoren wird die Muskelspannung und -aktivität kontrolliert. Damit sind folgende Strukturen für die Funktion des unteren Harntraktes verantwortlich [1, 2]:

Parasympathische Nervenfasern innervieren den Detrusor. Diese Nervenfasern haben ihren Ursprung in den Seitenhörnern des sakralen Rückenmarks (S2–S4) und gelangen im N. pelvici zur Harnblase [3]. Mittels des Neurotransmitters Acetylcholin werden Signale auf Muskarinrezeptoren der glatten Muskelzellen übertragen. Es existieren 5 Subtypen von Muskarinrezeptoren. Im humanen Detrusor sind hauptsächlich Muskarinrezeptorsubtypen M₂ und M₃ nachgewiesen worden [4]. Obwohl etwa 70% der Muskarinrezeptoren des Detrusormuskels der Blase M₂-Subtypen sind, wird die physiologische Kontraktion des Detrusors vorwiegend durch M₃-Rezeptoren vermittelt [5,6,7]. Die Rezeptoren setzen nach Stimulation Kalziumionen aus dem sarkoplasmatischen Retikulum frei und öffnen transmembranöse Kalziumkanäle, wodurch die Kontraktion der Blasenmuskulatur eingeleitet wird [8]. Auf der anderen Seite reguliert der M₂-Rezeptor den Einfluss des Sympathikus auf die vegetativ innervierten Muskelkontraktionen. Vermutlich arbeiten M₂- und M₃-Rezeptoren synergistisch zusammen, um einen effizienteren Harnfluss zu ermöglichen [9, 10]. Die M₃-Rezeptorsubtypen nehmen einen Anteil von 20% der Muskarinrezeptoren im Detrusormuskel ein, die M₁-Rezeptorsubtypen 10% [11, 12, 7].

In der Entleerungsphase kontrahiert der Detrusor vesicae bei gleichzeitiger Relaxation von glattmuskulärem Blasen Hals und quergestreiftem Sphinkter. In der Folge übersteigt der Intravesikaldruck den Auslasswiderstand und der Harnfluss setzt bis zur physiologischerweise restharnfreien Blasenentleerung ein [13].

1.2 Definition und Terminologie der Überaktiven Blase (OAB) und der Detrusorhyperaktivität (DHA)

Das Krankheitsbild der überaktiven Blase („overactive bladder“, OAB) beschreibt einen Symptomenkomplex geprägt von gesteigertem, bisweilen imperativem Harndrang, welcher häufig in Kombination mit erhöhter Miktionsfrequenz und Nykturie auftritt. Das Vorliegen einer Dranginkontinenz ist fakultativ. Die Diagnose OAB ist eine klinisch-symptomatische.

Davon zu unterscheiden ist die Detrusorhyperaktivität (DHA). Die DHA ist eine urodynamische Diagnose und ist durch spontane oder provozierte unwillkürliche Detrusorkontraktionen während der Füllungsphase gekennzeichnet. Dabei wird die phasische von der terminalen Detrusorhyperaktivität unterschieden, wobei letztere meist zu einer nicht unterdrückbaren Miktions führt. Kommt es aufgrund der DHA zum Urinverlust, wird diese Form als Inkontinenz bei DHA bezeichnet. Die durch die urodynamische Untersuchung nachgewiesene DHA kann je nach Ursache in eine neurogene oder nichtneurogene (idiopathische) DHA unterteilt werden [14,15].

Die Detrusorhyperaktivität wird bei der urodynamischen Untersuchung zahlreicher Patienten mit OAB gestellt. Vor dem Jahre 2002 lag definitionsgemäß eine OAB vor, wenn urodynamisch eine Detrusorhyperaktivität nachgewiesen werden konnte. Entsprechend der Klassifikation der ICS (International Continence Society) von 2002 wird heute die Diagnose der OAB anhand der Symptome gestellt [14].

Der Symptomenkomplex der überaktiven Blase kann somit auf das Vorliegen einer urodynamisch nachweisbaren Detrusorhyperaktivität hinweisen [15].

1.3 Epidemiologie

Die Prävalenz der OAB in den USA und in Europa wurde in zwei großen Studien untersucht. In beiden Studien findet sich eine ähnlich hohe Prävalenz von ca. 17% der Bevölkerung im erwachsenen Alter. Die Studie in den USA konnte bei 16,5% der >18-

jährigen Erwachsenen und somit bei etwa 33 Mio. Menschen Kriterien der OAB feststellen [16]. In einer multinationalen epidemiologischen Studie in 6 europäischen Ländern findet sich bei >40-Jährigen eine Prävalenz der OAB für Männer von 15,6% und für Frauen von 17,4%, somit im Gesamtdurchschnitt 16,6% [17].

Von den Betroffenen leiden 85% unter einer erhöhten Miktionshäufigkeit, 54% unter imperativem Harndrang und 37% unter Dranginkontinenz [16,18]. Während in jüngeren Lebensjahren Frauen im Vergleich zu Männern häufiger betroffen sind, verhält es sich bei Patienten älter als 60 Jahren umgekehrt [17]. In allen Altersgruppen fand sich die OAB ohne Inkontinenz häufiger bei männlichen, als bei weiblichen Patienten [18,19].

Der Verlust der Miktionskontrolle hat Einfluss auf das soziale, psychologische, häusliche, berufliche, körperliche und sexuelle Wohlbefinden von 15% bis 30% der Frauen und Männer aller Altersgruppen [20,21]. Dieses Leiden kann starkes Unbehagen hervorrufen mit Gefühlen wie Scham und Verlust von Selbstvertrauen, die nicht selten zum sozialen Rückzug führen [22]. Darunter kann sowohl das körperliche, als auch das seelische Wohlbefinden leiden [23, 24]. Die Inzidenz von Depressionen in dieser Gruppe ist vergleichbar mit vielen anderen chronischen Erkrankungen einschließlich Diabetes mellitus, rheumatoider Arthritis und arterieller Hypertonie [21]. Bei älteren Personen kann der Miktionskontrollverlust dazu führen, dass Verwandte sich von ihnen distanzieren. Ebenso kann es großen Einfluss auf die Pflege und auf die Entscheidungsfindung haben, ob die entsprechende Person im Heim betreut werden muss oder nicht [25]. Somit spielt die Miktionskontrolle kaum eine Rolle bezüglich der Mortalität, jedoch eine sehr große Rolle im Hinblick auf die Lebensqualität [26].

1.4 Ätiologie und Pathogenese der überaktiven Blase

Pathophysiologisch kommen für die OAB unterschiedlichste Faktoren in Betracht. Entscheidend ist, dass die Ursachen nicht in sekundär pathologischen Faktoren des unteren Harntraktes selbst begründet sind. Solche möglichen Ursachen für eine symptomatische sekundäre Dranginkontinenz sind ein unspezifischer Harnwegsinfekt, eine spezifische, interstitielle oder Radio-Zystitis, Steine, Fremdkörper oder Tumoren. Diese Ursachen müssen ausgeschlossen werden, bevor man von einer OAB sprechen kann [27].

Häufig liegt der OAB eine Überaktivität des M. detrusor vesicae zugrunde (DHA) [28]. Prinzipiell unterscheidet man neurogene von nicht-neurogenen Ursachen der DHA.

Bei der neurogenen Detrusorhyperaktivität sind als Ursachen zerebrale (suprapontine), spinale und supranukleäre Läsionen möglich. Diese Läsionen lassen den Reflexbogen des Miktionsreflexes intakt. Sie führen zu Defiziten der zentralnervösen Hemmung auf den Miktionsreflex und können bei unterschiedlichsten neurologischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems bzw. bei vielen Formen der Hirnleistungsstörung entstehen. Besteht ein Missverhältnis zwischen Stärke der afferenten Impulse und der zentralen Hemmung des Miktionsreflexes, kann es zu einer Detrusorhyperaktivität und zum klinischen Bild der OAB kommen. Durch eine Schädigung inhibitorischer suprapontiner Areale kann die Blasenkontrolle mehr oder weniger stark verloren gehen. Ein klassisches Beispiel hierfür ist ein zerebrovaskuläres Ereignis. Auch Rückenmarksverletzungen und die multiple Sklerose können an unterschiedlichen Stellen über eine Störung der zentralen Inhibition des Miktionsreflexes zur Detrusorhyperaktivität führen [29]. Weitere mögliche Ursachen für eine neurogene DHA können sein: Neurolues, diabetische Neuropathie, M. Parkinson, Zerebralsklerose, Querschnittssyndrom (z. B. trauma- oder tumorbedingt), Myelomeningozelen, Diskopathien. Fehlt der zentrale, regulierende Impuls auf den Reflexbogen vollständig, so fehlt die Koordination zwischen dem M. detrusor vesicae und dem M. sphincter urethrae externus (Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie). Als Folge kommt es zur Reflexblase mit Auftreten von Restharn und zu häufigen spastischen Miktionen [30].

Bei der myogenen Detrusorhyperaktivität ist diese durch eine gesteigerte Erregbarkeit der Harnblasenmuskulatur bedingt, die durch anatomische oder funktionelle Veränderungen im Detrusor selbst verursacht werden. Hierbei spielen ischämische Veränderungen und Denervierungsprozesse aber auch Rezeptor- und Bindegewebeveränderungen eine wichtige Rolle [27]. Myogene Faktoren als Ursache einer Detrusorhyperaktivität sind meist bei Patienten mit einer Blasenauslassobstruktion zu beobachten. Dabei führt die Obstruktion zu einem Anstieg des intravesikalen Druckes, der dadurch zu einer partiellen Denervierung der Blasenmuskulatur führt [31]. Bei einer Denervierung der glatten Muskulatur ist sowohl eine Zunahme der spontanen Aktionspotentiale als auch der Fortleitung von Zelle zu Zelle zu registrieren. Diese Veränderungen führen zu einer muskulären Aktivitätszunahme mit konsekutivem Anstieg des intravesikalen Druckes und zur Stimulation der afferenten Rezeptoren im Detrusormuskel. Die Rückmeldung an das zentrale Nervensystem (ZNS) verursacht dann die Empfindungen, die als Symptome der OAB wahrgenommen werden [27].

Eine neue Hypothese geht davon aus, dass das Urothel eine Schlüsselrolle in der Regulation der Funktion des unteren Harntraktes spielt [32]. Bei der Blasendehnung kommt es im Urothel zur Freisetzung von Acetylcholin. Zudem werden die sensorischen

Rezeptoren im Urothel wesentlich empfindlicher für diese Substanz. Das Urothel scheint in der stimulationsbedingten Freisetzung unterschiedlichster Neurotransmitter involviert zu sein. Diese Veränderungen führen über das ZNS zum Harndrang und löst bei gesteigerter Aktivität Symptome der OAB aus [27].

Physiologischerweise kommt es während der Füllungsphase der Harnblase zu keiner Aktivierung efferenter Nervenfasern. Aus diesem Grund ist der Detrusor zu diesem Zeitpunkt urodynamisch nicht aktiv. Eine weitere Hypothese geht davon aus, dass es bei Patienten mit OAB während der Füllungsphase zu einer gesteigerten Freisetzung von Acetylcholin an den efferenten Nervenfasern kommt. Dies hat eine gesteigerte Aktivität der glatten Muskulatur zur Folge und führt in der Folge zur Stimulation der Afferenzen und kann so die bekannten Symptome auslösen [7, 33, 27].

1.5 Diagnostik der überaktiven Blase

Die Abklärung der Drangsymptomatik sollte als Stufendiagnostik erfolgen. Entsprechend der Möglichkeiten erfolgen erste Untersuchungen beim Hausarzt, weiterführende Diagnostik beim urologischen Facharzt und in der urologischen Spezialambulanz. Zur Basisabklärung gehören Anamnese, Harnanalyse, die vaginale Untersuchung, die rektale Prostatapalpation beim Mann sowie Sonographie von Restharn und Niere. Ein Miktionsprotokoll soll Aufschlüsse über Trink- und Harnmenge, Urinverlust, Harndrang und Schmerzen liefern [34].

Bei erhöhten Restharmen sowie Symptompersistenz trotz konservativer Therapie muss weitere Diagnostik durchgeführt werden. Dazu gehört die Blasenspiegelung zum Ausschluss einer sekundären Drangsymptomatik [34].

Als dritte Stufe der Diagnostik erfolgt die urodynamische Abklärung. Die zystomanometrische Abklärung wird als Eckpfeiler einer präzisen Ätiologiediagnostik der Dranginkontinenz betrachtet [35]. Flisser und Blaivas weisen in einer Publikation darauf hin, dass die urodynamische Untersuchung der „Reflexhammer“ des unteren Harntraktes ist [36]. Dennoch sehen Autoren wie Wein et al. eine urodynamische Untersuchung bei Patienten in der initialen Behandlung einer nichtneurogenen Harninkontinenz nicht erforderlich, wenn der Patient zunächst konservativ behandelt wird [37]. Chapple kommt ebenso in einer Arbeit über den Stellenwert der Urodynamik zu der Einschätzung, dass eine urodynamische Untersuchung nur dann notwendig ist, wenn eine invasive Therapie geplant ist, eine vorherige Therapie erfolglos war, eine neurogene Störung vorliegt oder wenn eine zweifelhafte Diagnose gestellt wird [38].

Bei geriatrischen Patienten sollte die Indikation zur invasiven, teuren und aufwendigen urodynamischen Diagnostik zurückhaltend gestellt werden, da die Klinik einer überaktiven Blase häufig durch eine Vielzahl von altersspezifischen Faktoren mitbeeinflusst wird [39].

Auch wenn urodynamische Verfahren in der Regel die am besten objektivierbaren Beurteilungsmöglichkeiten des unteren Harntraktes bieten, so sollten sie immer im Kontext mit der zugehörigen Klinik betrachtet werden [21]. McGuire weist darauf hin, dass die Detrusorhyperaktivität eine urodynamische Beobachtung mit unsicherer klinischer Signifikanz ist [40]. So zeigte eine Studie, dass etwa die Hälfte der Patienten mit nachgewiesener Detrusorhyperaktivität keine klinischen Symptome aufzeigte [41].

1.6 Therapie der Detrusorhyperaktivität

Es gibt eine große Zahl therapeutischer Möglichkeiten zur Behandlung der Detrusorhyperaktivität mit und ohne Inkontinenz.

Eine Besserung der Beschwerden erwartet man von zahlreichen konservativen Behandlungsmethoden, wie beispielsweise dem Beckenboden-, dem Miktions- und dem Toilettentraining. Die aktive Verlängerung des Miktionsintervalls durch eine Unterdrückung des imperativen Harndrangs führt im Rahmen des Miktionstrainings stufenweise zu einer Intervallverlängerung. Ist eine Intervallverlängerung nicht möglich, so wird beim Toilettentraining versucht, den optimalen Zeitpunkt für die Blasenentleerung zu finden [34].

Medikamentöse Ansätze zur konservativen Therapie der überaktiven Blase sind die Gabe von Antimuskarinika, Alpha-Rezeptorenblockern, Desmopressin, Vanillinoidrezeptor-Antagonisten und die lokale Verabreichung von Östrogenen.

Die orale Pharmakotherapie bei OAB umfasst heute in erster Linie die Behandlung mit Antimuskarinika, andere Medikamente wie z. B. Vinpocetin [42, 43] werden im klinischen Alltag noch nicht verwendet. β 3-Adrenergika sind erst seit kurzem zugelassen.

Zu den interventionellen Maßnahmen bei Dranginkontinenz zählen die intravesikale Therapie mit Botulinum-A-Toxin (BoNT/A), mit Capsaicin, mit Resiniferatoxin und die Electro Motive Drug Application (EMDA). Bei der Behandlung mit BoNT/A von neurogenen Blasenstörungen konnten in unterschiedlichen Studien positive

Ergebnisse bezüglich des Blasenrestharns, des mittleren Blasenreflexvolumens und des maximalen Detrusordruckes beobachtet werden [17, 18, 21]. Die Zulassung für die Behandlung der neurogenen und nun auch der nicht-neurogenen OAB ist bereits erfolgt.

Bei der sakralen Neuromodulation werden Elektroden in die dorsalen Sakralforamina S3 implantiert. Über stimulierende oder hemmende Einflüsse auf die sympathische und parasympathische Aktivität der Neurone des Plexus pelvici kann die Blasenaktivität in eine kontinente Speicherphase und eine kontrollierte Miktionsphase geschaltet werden [44]. Der Einsatzbereich der sakralen Neuromodulation ist neben der Detrusorinstabilität die Detrusorhypokontraktibilität [45, 46, 47] sowie Schmerzsyndrome [48] des unteren Harntraktes. Bezüglich der Detrusorinstabilität ist die sakrale Neuromodulation im therapeutischen Algorithmus zwischen der ausgereizten konservativen Therapie und aufwändigeren invasiveren Strategien wie der suprapubesikalen Harnableitung, der peripheren Denervierung oder der posterioren Rhizotomie anzusiedeln [49, 50, 51].

Die operativ-chirurgische Therapie der suprapubesikalen Harnableitung steht als ultima ratio am Ende der Therapieskala. Exemplarisch zu nennen wäre hierbei die Blasenaugmentation sowie die suprapubesikale Harnableitung. Bei der suprapubesikalen Harnableitung unterscheidet man die inkontinente von der kontinenten Harnableitung. Beispiele der inkontinenten Harnableitung ist das Ileumconduit. Als kontinente Harnableitung kann ein Ileozökalpouch oder eine Ileumneoblase angelegt werden.

1.7 Antimuskarinika als Pharmakotherapie der Detrusorhyperaktivität

Bei Antimuskarinika handelt es sich um Muskarinrezeptor-Antagonisten. Antimuskarinika sind immer noch die pharmakologische Therapie der ersten Wahl bei OAB und DHA. Die Therapie der DHA mit Hilfe von Antimuskarinika bedient sich unterschiedlicher Wirkstoffe.

Die Wirkung von Antimuskarinika bei der Behandlung der OAB ist für die Wirkstoffe Oxybutynin, Tolterodine, Trospiumchlorid, Propiverin, Fesoterodin, Solifenacin und Darifenacin bewiesen [43]. Bei den Antimuskarinika handelt es sich meist um tertiäre Ammine. Trospiumchlorid ist in dieser Wirkstoffgruppe die einzige quartäre Ammoniumbase [43].

Neben der oralen Applikationsform können Antimuskarinika auch intravesikal, transdermal und intravenös (nur Trospiumchlorid) verabreicht werden. Man unterscheidet Immediate Release- (IR-) von den Extended Release- (ER- oder Retard-) Formulierungen. Letztere werden aufgrund eines höheren Resorptionsweges, einer geringeren Resorptionsgeschwindigkeit und eines geringeren initialen Wirkspiegels in der Regel besser vertragen [43].

Antimuskarinika wirken auf der efferenten Seite, indem sie die M2- und M3-Rezeptoren der glatten Muskulatur und der Harnblase kompetitiv blockieren. Muskarinrezeptoren finden sich auch im Urothel, auf Myofibroblasten des Suburothels und auf afferenten Fasern [48]. Untersuchungen legen die Vermutung nahe, dass eine Beeinflussung von M2- und M3-Rezeptoren vor allem in diesem afferenten Schenkel des Miktionsreflexes stattfindet [3, 43]. Im Jahr 2010 konnten bei Untersuchungen an der Blase von Mäusen auf den Afferenzen 3 verschiedene Subtypen von muskarinergen Acetylcholinrezeptoren nachgewiesen werden [52].

Die Unterschiede in der Wirksamkeit der genannten Antimuskarinika sind sehr gering. Untersuchungen bezüglich der Wirksamkeit der unterschiedlichen Substanzen am standardisierten Tiermodell (Schwein) ergab für alle eine 60-70%ige Hemmung der Blasenkontraktionen mit marginalen Unterschieden [53]. Demgegenüber richtet sich bei der Wahl des Antimuskarinikums das Augenmerk sehr viel mehr auf das Nebenwirkungs- und Sicherheitsprofil. Zu den Nebenwirkungen gehören Akkommodationsstörungen, Mydriasis, Mundtrockenheit, Obstipation und Tachykardien. Über Sehstörungen wird selten berichtet [53]. In Bezug auf die Nebenwirkungen sind zwischen den diversen anticholinergen Substanzen erheblichere Unterschiede zu vermerken. Ausschlaggebend sind hierbei unter anderem der Resorptionsweg und damit die Resorptionsgeschwindigkeit. Somit zeigen Retard- gegenüber IR-Formulierungen weniger Nebenwirkungen [54, 43]. Ferner ist die Pharmakodynamik für mögliche Nebenwirkungen verantwortlich. Die oralen Antimuskarinika, ausgenommen Trospiumchlorid, werden vor allem in der Leber über das Cytochrom-p450-System metabolisiert und zu ihren Metaboliten umgebaut. Werden gleichzeitig Wirkstoffe eingenommen, die das Cytochrom-p450-System aktivieren bzw. inaktivieren, so können sich dadurch Schwankungen der Wirkstoffspiegel ausbilden, die die Gefahr von Nebenwirkungen erhöhen können [55]. Bei Trospiumchlorid, das zu 80% unverändert über die Nieren ausgeschieden wird, ist diese Gefahr nicht gegeben. Untersuchungen haben gezeigt, dass durch die hohen Konzentrationen von Trospiumchlorid im Harn zudem ein lokaler anticholinerges Effekt möglich ist [55, 56]. Bei im Alter zurückgehender Nierenfunktion ist es wichtig, die Dosierung entsprechend

zu reduzieren [57]. Bezüglich weiterer Informationen zu Trosipiumchlorid wird auf das Kapitel 2.1.4 verwiesen.

Mehrere Studien widmeten sich der Frage, ob Subselektivität bei der Wahl des Antimuskarinikums eine Rolle spielt, vor allem bezüglich unerwünschter, über M1- und M2- vermittelter kardiologischer und kognitiver Nebenwirkungen. Eine verminderte Wirksamkeit oder eine verbesserte allgemeine Verträglichkeit M3-selektiver Mittel wie Darifenacin konnte bisher nicht nachgewiesen werden [58, 59, 60, 61].

Klinische Studien und Fallbeispiele verdichten die Hinweise, dass die meisten Antimuskarinika zu klinisch relevante Störungen des ZNS führen können. Vor allem bei älteren Patienten können bereits leichte Nebenwirkungen wie Erinnerungslücken oder kurzzeitige Verwirrung dazu führen, dass ein selbständiges und unabhängiges Leben nicht mehr möglich ist [62]. Hierbei unterscheiden sich die einzelnen Antimuskarinika deutlich voneinander. Bei älteren Präparaten, wie zum Beispiel dem Oxybutynin, wurden in Untersuchungen kognitive Beeinträchtigungen häufiger beobachtet [63]. Teile des Auges und insbesondere das ZNS sind Bereiche, die nicht von allen Stoffen gleich gut erreicht werden. So kann eine Hemmung von M1- Rezeptoren im ZNS nur von Anticholinergika erwartet werden, die sowohl eine hohe Affinität für diesen Subtyp haben als auch die Blut-Hirn-Schranke überwinden können [64]. Im Allgemeinen wird davon ausgegangen, dass quaternäre Amine wie das Trosipiumchlorid wegen ihrer höheren Polarität bei intakter Blut-Hirn-Schranke schlechter ins ZNS eindringen als tertiäre Amine [62].

So zeigte eine randomisierte Studie der Phase III, dass nach Gabe von Trosipiumchlorid (ER) bei Patienten mit einem Alter über 75 Jahren kein Anstieg an unerwünschten Ereignissen bezogen auf das ZNS zu verzeichnen war [62, 65].

Von Patienten mit OAB profitieren ca. 50% von einer antimuskarinergen Therapie [43]. Am effektivsten sind Antimuskarinika in jenen Fällen von OAB, die durch eine Detrusorhyperaktivität verursacht werden. Hingegen sollten Betroffene mit Miktionsvolumina >350 ml und solche mit Polyurie (24-h-Harnausscheidung >2,8 Liter) keine Antimuskarinika erhalten und solche, bei denen sowohl Symptome der OAB als auch solche der infravesikalen Obstruktion bestehen, kombiniert mit Antimuskarinika und Alphablockern behandelt werden [43]. Um die Patienten, die von einer antimuskarinergen Therapie profitieren zu selektieren, kann vor Beginn einer Therapie eine urodynamische Untersuchung wichtige Informationen liefern. Auf der Grundlage einer initialen Zystomanometrie (CMM) kann bislang jedoch noch nicht die Effektivität von Antimuskarinika eingeschätzt werden.

Die vorliegende Arbeit widmet sich der Untersuchung der urodynamischen Wirkung von i.v. verabreichtem Trospiumchlorid auf die Blase als Harnspeicher- und Miktionsorgan.

1.8 Ziele der Arbeit

Antimuskarinika sind die Therapie der Wahl zur Behandlung der Detrusorhyperaktivität. Die urodynamische Wirkung von oral verabreichtem Trospiumchlorid ist in zahlreichen Studien beschrieben worden. Eine Beschreibung der urodynamischen Wirkung von i.v. verabreichtem Trospiumchlorid steht noch aus. Es stellt sich die Frage, welche Veränderungen nach der Gabe des Medikamentes bei bestimmten Parametern beobachtet werden kann. Die vorliegende Arbeit soll anhand zahlreicher urodynamisch gemessener Parameter die Veränderungen durch die intravenöse Gabe von Trospiumchlorid in Speicher- und Miktionsphase von an Detrusorhyperaktivität leidenden Patienten aufzeigen.

Während der Füllungsphase soll der Einfluss auf das erste Auftreten, den Druckaufbau, die Frequenz, die Inkontinenz und die Anzahl der Detrusorhyperaktivität beschrieben werden. Es soll aufgezeigt werden, ob und wie sich die maximale Blasenfüllung verändert. In der Miktionsphase wird der Einfluss von Trospiumchlorid auf die max. Flussgeschwindigkeit, den Druckaufbau des Detrusors und den Restharn beschrieben. Es soll untersucht werden, ob es bei Patienten zum Harnverhalt kommt.

Die Summe dieser Beobachtungen kann Einblicke auf das Wirkungsprofil von i.v. verabreichtem Trospiumchlorid geben.

Der Vergleich von Patienten mit neurogener bzw. obstruktiver Detrusorhyperaktivität vs. nicht-neurogener bzw. nicht-obstruktiver Detrusorhyperaktivität soll Hinweise darauf geben, ob eine dieser Patientengruppen stärker auf die intravenöse antimuskarinerge Therapie anspricht.

2 Material und Methode

2.1 Material

2.1.1 Das Urodynamik-Gerät

Folgende Abbildung stellt das Urodynamiksystem UD-2000 der Firma Medical Measurement Systems dar [66].



Abbildung 1: MMS Urodynamiksystem UD-2000

Folgende Utensilien wurden ferner für die Durchführung der Zystomanometrie verwendet:

- Ein transurethraler doppellumiger Zystometrie-Katheter 8F der Firma MMS

- Ein Rektalkatheter der Firma MMS
- Instilla-Gel der Firma Farco-Pharma
- Zwei Druckmessgeräte Druckdom SensoNor 840 der Firma MMS
- Ein Füllschlauch UG275/C für UD-2000
- 3 EMG-Elektroden der Firma TMP
- 0,9%-ige NaCl-Lösung der Firma Braun
- Eine Ampulle (2,0 mg) Spasmex der Firma Pfleger mit dem Wirkstoff Trospiumchlorid in der intravenösen Applikationsform
- Ein Einmalkatheter der Firma Braun
- Messtoilette
- Waage



Abbildung 2: Urodynamischer Messplatz

Die verwendete Datenauswertungseinheit besteht aus:

Computer Intel Pentium-MMX 233 MHz, 19"-Einschubtechnik, 32 MB RAM, 2 GB Festplatte, 3,5"-Diskettenlaufwerk TEAC, VGA-Color-Graphikkarte (VGA Matrox-Pulsar bei Video-Mix-Prozessor), deutsche Cherry-Tastatur, 3-Tasten-Mouse, Logitech, CD-ROM-Laufwerk Toshiba 32-fach, Soundkarte für Sprachmarker, 17"-Monitor Belinea, TCO 95, integrierter Lautsprecher, Software Windows 95 oder NT, Farb-Tintenstrahldrucker HP-DeskJet 720 C, kompakter Gerätewagen

2.1.2 Das Urodynamik-Programm

Als Urodynamik-Programm wurde das Programm MMS Database von der Firma Medical Measurement Systems B. V. The Netherlands, Version 8.1s verwendet.

Folgende, für die Urologie relevante Mess- und Auswertungssoftware ist in dem Programm enthalten:

Uroflow, Zystometrie, Druck-Fluß-Studie, Urethra-Druckprofil, zudem: Patienten-Datenbank, Arztbrief-Funktion, Statistik-Funktion, Soft- und Hardware-Prüfprogramm, vollständige Nachbearbeitung durchgeführter Messungen, Detrusor-Flow-Analyse nach Schäfer (PURR), Griffith, ICS und CHES

2.1.3 Das Druckdiagramm

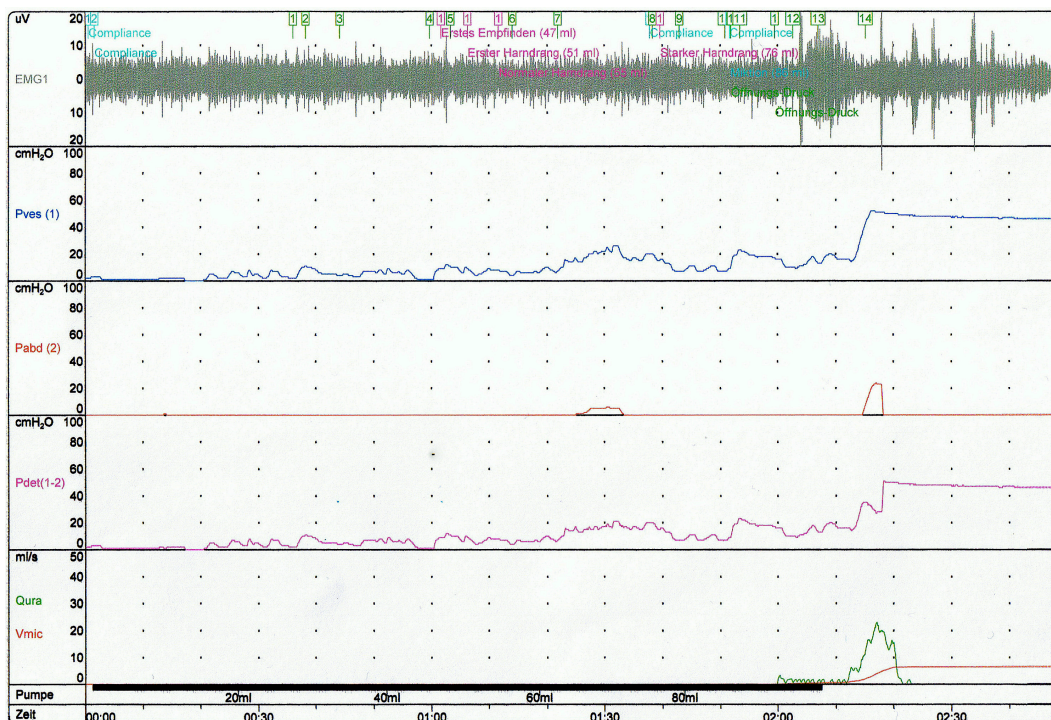


Abbildung 3: Beispiel eines CMM-Druckdiagramms

Im Druckdiagramm werden mehrere Parameter in Abhängigkeit von der Zeit (x-Achse) angezeigt. Von oben nach unten sind dies:

- die graue Kurve, gekennzeichnet mit EMG1, zeigt die perineal, transkutan abgeleitete Spannung der Beckenbodenmuskulatur an, gemessen in μV
- die blaue Kurve, gekennzeichnet mit P_{ves} , zeigt den Druck in der Blase, gemessen in cmH_2O an

- die rote Kurve, gekennzeichnet mit P_{abd} , zeigt den abdominellen Druck in cmH_2O an
- die violettfarbene Kurve, gekennzeichnet mit P_{det} , zeigt den Druck an, der allein durch den Detrusor hervorgerufen wurde in cmH_2O . Er entspricht dem Differenzdruck $P_{ves} - P_{abd}$
- die rote Kurve, gekennzeichnet mit V_{mic} , zeigt das gesamte Volumen des bis zu diesem Zeitpunkt miktionierten Harns in ml an
- die grüne Kurve, gekennzeichnet mit Q_{ura} , zeigt den Harnfluss pro Zeit in ml/s an
- die unterste Kurve (schwarze Linie) markiert die Zeit der Blasenfüllungsphase (Aktivität der Infusionspumpe)

2.1.4 Trospiumchlorid

2.1.4.1 Chemische Struktur

Antimuskarinika, die zur Behandlung der DHA benutzt werden sind Amine, deren eines oder mehrere Wasserstoffatome durch eine Alkyl- oder Aryl-Gruppe ersetzt wurden. Trospiumchlorid ist eine quaternäre Ammoniumbase und unterscheidet sich dadurch von allen anderen Antimuskarinika wie Oxybutynin, Tolterodin, Darifenacin, Solifenacin und Fesoterodin, die tertiäre Amine darstellen. Der größte Unterschied der quaternären gegenüber den tertiären Aminen ist die (positiv) geladene und hydrophile Natur. Tertiäre Amine sind hingegen nicht geladen und lipophil. Die tertiären Antimuskarinika haben dadurch eine höhere Bioverfügbarkeit und überwinden leichter die Blut-Hirn-Schranke [67].

2.1.4.2 Muskarinrezeptoren

Entsprechend einer Vielzahl von Studien existieren über den ganzen menschlichen Körper verteilt fünf verschiedene Subtypen von Muskarinrezeptoren (M₁-M₅). M₁-Rezeptoren finden sich im Nervengewebe, M₂-Rezeptoren überwiegend in der kardialen und Detrusormuskulatur, M₃-Rezeptoren in der Detrusormuskulatur, den Speicheldrüsen und anderem Drüsengewebe, M₄-Rezeptoren im Cortex und Lungengewebe, M₅-Rezeptoren in der Substantia nigra. Jeder dieser Rezeptoren ist ebenso im ZNS zu finden [68, 69]. Nicht nur auf glattemuskulären Zellen des Detrusors,

sondern auch im Urothel von Ratten und in menschlichem Urothel wurden die mRNA und Rezeptorproteine aller muskarinischer Rezeptor-Subtypen (M1-M5) nachgewiesen [70]. Zusätzlich wurden M₂-, M₃- und M₄-Rezeptoren an blasenspezifischen afferenten Nervenfasern nachgewiesen [71].

Tropiumchlorid zeigt im Vergleich zu anderen Antimuskarinika die geringste Bindungsspezifität zwischen den Rezeptoren M₂ und M₃. Dabei hat es die höchste Affinität zu diesen, für die Behandlung der DHA wichtigen Subtypen.

2.1.4.3 Metabolisierung

Einige Antimuskarinika werden besonders über die Enzyme des Cytochrom P 450 metabolisiert [72]. Dies gilt für Tropiumchlorid jedoch nur in minimalem Ausmaß [73]. Dadurch verringert sich die Möglichkeit von pharmakologischen Interaktionen mit anderen Medikamenten, die ebenso über das Cytochrom P 450 metabolisiert werden. Etwa 80% der ursprünglichen aktiven Inhaltsstoffe des Tropiumchlorid werden unverändert über den Urin ausgeschieden. Im Vergleich dazu gilt diese Eigenschaft für Oxybutynin und Tolterodin nur für 5% der aktiven Komponente. Die Ansammlung von Tropiumchlorid in der Blase könnte auch im Bereich des Urothels zu einem therapeutischen Effekt führen. Der wissenschaftliche Nachweis hierfür steht jedoch noch aus. Im Übrigen wäre der hohe Anteil an ausgeschiedenem aktivem Wirkstoff möglicherweise eine Erklärung dafür, dass in Verbindung mit diesem Medikament seltener systemische Nebenwirkungen auftreten [73, 74].

2.1.4.4 Halbwertszeit und pharmakokinetische Eigenschaften von i.v. verabreichtem Tropiumchlorid

Nach intravenöser Gabe von 2,0 mg Tropiumchlorid werden im Mittel nach 2,28 Minuten ($\pm 1,98$ Minuten) maximale Blutspiegelwerte (t_{max}) erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 12-18 Stunden. Die überwiegende Menge des systemisch verfügbaren Tropiumchlorids wird unverändert, ein geringerer Teil als Spiroalkohol, dem durch Hydrolyse der Esterbindung entstehenden Metaboliten, renal ausgeschieden [75].

2.1.4.5 Orale Bioverfügbarkeit von Trosipiumchlorid

Aus der kumulativen Trosipium-Ausscheidung im Urin wurde in einer Studie eine durchschnittliche orale Bioverfügbarkeit von etwa 10% errechnet [76]. Zum Vergleich beträgt die orale Bioverfügbarkeit für Tolterodin 74% [72].

2.1.4.6 Einschätzungen der Wirksamkeit von Antimuskarinika

Die Einschätzung der Wirksamkeit der in Deutschland erhältlichen Antimuskarinika zur Behandlung von Drang- und Reflexinkontinenz sowie von Drangsymptomatik ohne Inkontinenz ist ähnlich. Eine Metaanalyse zur Effektivität von antimuskarinergen Medikamenten ergab, dass während der Therapie die Blasenkapazität um durchschnittlich 54 ml und die Restharmenge um durchschnittlich 4 ml signifikant im Vergleich zu Placebo erhöht werden, die Anzahl der täglichen Toilettengänge sowie der Inkontinenzepisoden signifikant vermindert und die subjektive Symptomatik um bis zu 75% verbessert werden [77]. Urodynamisch lassen sich eine Erhöhung der maximalen Blasenkapazität, ein verspätetes Auftreten von unwillkürlichen Detrusor- Kontraktionen und eine Zunahme der Blasencompliance objektivieren [78]. Ein vollständiges Abklingen der Symptome wurde von bis zu 50% der mit Antimuskarinika behandelten Patienten angegeben.

In Bezug auf das Antimuskarinikum Trosipiumchlorid ist dessen spasmolytische Aktivität um eine vierfaches höher anzusetzen, als beispielsweise die von Atropinsulfat [76].

2.1.4.7 Nebenwirkungen

In der Häufigkeit und Ausprägung der Nebenwirkungen unterscheiden sich die verschiedenen Antimuskarinika deutlicher als in ihrer Wirksamkeit.

Bei der Behandlung mit Antimuskarinika gehören Mundtrockenheit, Akkomodationsstörungen, Obstipation und Tachykardie zu den häufigsten Nebenwirkungen. Des Weiteren wird Übelkeit, Schwäche, Schlaflosigkeit, Somnolenz, Kopfschmerzen und Diarrhoe beschrieben. Mydriasis nach antimuskarinenger Therapie kann bei engem Kammerwinkel ein Glaukom verursachen [59].

Trosipiumchlorid kann als quaternäre Ammoniumverbindung die Blut-Hirn-Schranke kaum passieren und zeigt daher auch keine zentralnervösen Nebenwirkungen [67, 80].

2.1.4.8 Galenik und Applikationsform

Trospiumchlorid ist mit dem Handelsnamen Spasmex®, Spasmolyt®, Spasmo-Urgenin®, Inkontan® und Urivesc® erhältlich. Das Medikament existiert in der oralen Applikationsform (5mg, 10mg, 15mg, 20mg, 30mg und 60mg) sowohl als Retard- als auch als IR (Immediate Release)-Präparat und in intravenöser Applikationsform als Spasmex® der Firma Dr. R. Pfleger GmbH (1,2mg und 2,0mg).

2.2 Die Untersuchungsdurchführung

2.2.1 Aufgabe der Zystomanometrie

Die Zystomanometrie ist eine urodynamische Untersuchungstechnik zur Beurteilung der Blasenfunktion während der Füllungs- und Miktionsphase. Anhand einer Druckmessung können Blasenfunktionsstörungen erkannt werden.

2.2.2 Beginn der Untersuchungsdurchführung

Es erfolgt die Lagerung des Patienten, so dass die Untersuchung bei weiblichen Patienten im Sitzen und bei männlichen Patienten im Stehen erfolgt. Zu Beginn der Untersuchung liegt der Patient unten entkleidet in Steinschnittlage auf dem Untersuchungstisch. Es wird urethral ein kombinierter Druckmess- und Füllungskatheter eingeführt. Die Blase wird über diesen Katheter entleert und als standardisierte Vorfüllung mit 10 ml steriler, zimmerwarmer Kochsalzlösung gefüllt. Nach Empfehlung der ICS werden vor Einführen der Katheter die Drucksonden auf den Wert Null justiert. Der atmosphärische Druck ist der Nullwert [81]. Zusätzlich wird von rektal ein ebenfalls justierter Druckmesskatheter eingeführt. Nun werden in der Perinealregion oberflächliche Klebeelektroden zur Ableitung des EMGs angebracht [82]. Katheter, Infusionslösung und Klebeelektroden sind in Kapitel 2.1.1 aufgeführt.

2.2.3 Füllungs- und Miktionsphase

Als Füllungsmedium wird physiologische zimmerwarme Kochsalzlösung verwendet. Die Vorfüllung der Blase bei Untersuchungsbeginn beträgt 10 ml (s. o.). Die Füllungsgeschwindigkeit während der Untersuchung beträgt 50 ml/min.

Ausgehend vom abdominellen und intravesikalen Ruhedruck im Liegen von zwischen 7 cmH₂O und 27 cmH₂O erfährt die Blasenwandmuskulatur mit Einsetzen der Blasenfüllung eine kontinuierliche Dehnung [82].

Die Miktionsphase entspricht der Entleerungsphase der Blase und schließt sich direkt an die Füllungsphase an.

2.2.4 Analyisierte Parameter

Über die Zystometrie lassen sich sowohl qualitative als auch quantitative Informationen zur Detrusorfunktion gewinnen. Zusätzlich kann eine subvesikale Obstruktion nachgewiesen werden. Die Aufzeichnung des intravesikalen Druckes (P_{ves}) unter kontinuierlicher Blasenfüllung oder während der Miktion lässt einerseits direkte Aussagen zur Blasenmotorik, zu den elastischen Eigenschaften des Detrusors und zu neurophysiologischen Störfaktoren der Blaseninnervation zu. Des Weiteren können Kenngrößen der Blasensensorik erfasst werden.

Als standardisierte Messeinheit bei der Urodynamik wird der Druck stets in cm Wassersäule (cmH₂O) angegeben. Unter Berücksichtigung der SI-Einheiten entspricht 1 cmH₂O = 98,07 Pascal.

Entsprechend dem Füllungszustand der Blase werden in der Füllungsphase folgende Parameter erfasst bzw. berechnet:

Infusionsvolumen (in ml):

Flüssigkeitsvolumen, das bis zu dem jeweiligen Zeitpunkt über den Katheter in die Blase infundiert worden ist.

Intravesikaler Druck (in cmH₂O):

gemessener Druck innerhalb der Blase (P_{ves}).

Abdomineller Druck (in cmH₂O):

gemessener Druck innerhalb des Rektums (P_{abd}).

Detrusordruck (in cmH₂O):

Ist die Komponente des Blasendruckes, die durch die aktiven und passiven Kräfte der Blasenwand gebildet wird. Er wird durch Subtraktion des abdominellen Druckes vom Blasendruck berechnet: $P_{det} = P_{ves} - P_{abd}$ [81].

Ausscheidungsvolumen (in ml):

Miktioniertes Gesamtvolumen nach Entleerung der Blase am Ende der Miktionsphase.

Flow (in ml/s):

Geschwindigkeit des Urinflusses bei Miktion oder Urinverlust.

Restharn (in ml):

Flüssigkeitsmenge, die direkt nach Miktion in der Blase verbleibt. Der Restharn wurde von uns mithilfe eines Katheters abgezogen und gemessen.

2.2.5 Normalbefunde der Zystomanometrie

Blasendruckanstieg pro 100 ml Füllung:	< 2,6 cm H ₂ O
Erster Harndrang:	150 - 200 ml Füllung (über 60% der max. Blasenkapazität)
Restharn:	< 15% der max. Blasenkapazität
Max. Basenkapazität:	350 - 550ml
Compliance:	> 25ml/cm H ₂ O
Maximaler Harnfluss bei Miktion:	Mann: 20-30 ml/s Frau: 20-35 ml/s
Max. Detrusorkontraktionsdruck bei Miktion:	Mann: 50 cm H ₂ O Frau: 40 cm H ₂ O

[82]

2.2.6 Interpretation des Druckflussdiagramms

2.2.6.1 Phasische Detrusorhyperaktivität (pDHA)

Ein vorübergehender (phasischer) Druckanstieg des Detrusors innerhalb der Blasenfüllungsphase weist auf eine Detrusorkontraktion hin. Eine phasische Detrusorhyperaktivität liegt dann vor, wenn der Detrusordruck sich in der Weise verändert, dass es phasisch zu einem aufeinanderfolgenden An- und Abstieg der Detrusordruckkurve kommt. Es handelt sich also um einen intravesikalen Druckanstieg und -abfall, der durch eine Kontraktion des Detrusormuskels hervorgerufen wird.

2.2.6.2 Terminale Detrusorhyperaktivität (tDHA)

Bei einer terminalen Detrusorhyperaktivität handelt es sich, wie bei der pDHA um einen unwillkürlichen intravesikalen Druckanstieg, der allein durch den Detrusor bedingt ist. Dieser Druckanstieg erfolgt jedoch kontinuierlich. An dessen Ende steht nicht der Abstieg der Detrusordruckkurve. Stattdessen mündet die Detrusorkontraktion bei der terminalen Detrusorhyperaktivität in eine unwillkürliche, imperative Blasenentleerung.

2.2.6.3 Untersuchte Parameter bezüglich der DHA

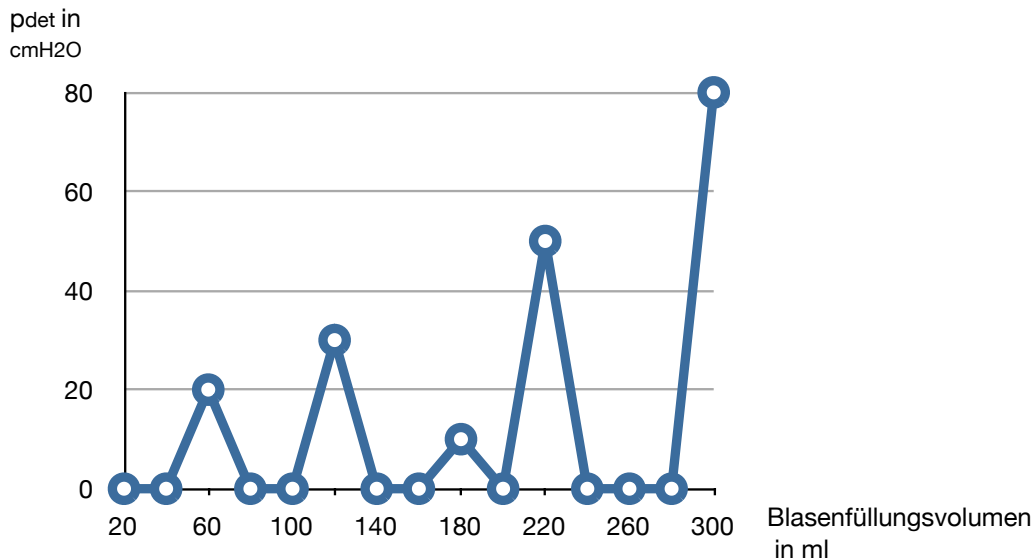
Wir unterscheiden zwischen dem Vorhandensein einer tDHA und einer pDHA in der nativen CMM vs. der urodynamischen Untersuchung nach Gabe von Trospiumchlorid. Bei der weiteren Analyse der DHA wurde nicht mehr zwischen einer tDHA und einer pDHA unterschieden.

Folgende Parameter wurden bezüglich der DHA untersucht:

- Vorhandensein einer DHA (pDHA bzw. tDHA)
- Füllungsvolumen bei Beginn der 1. DHA (Reflexivvolumen)
- Maximaler Detrusordruck während der ersten DHA
- Maximaler Detrusordruck aller DHA
- Anzahl der DHA pro 100 ml Infusionsvolumen
- Maximales Blasenfüllungsvolumen
- Detrusor Overactivity Index (DOI)

Der Detrusor Overactivity Index (DOI) ist ein berechnendes Verfahren, das von P. Abrams entwickelt wurde. Dieses Verfahren dient als Mittel der Quantifizierung der Detrusorhyperaktivität. Es berücksichtigt sowohl die Höhe der einzelnen DHA als auch deren Anzahl pro Infusionsvolumen [79].

In der folgenden Abbildung ist die Formel als Beispiel illustriert:



$$\text{DOI} = (20 + 30 + 10 + 50 + 80) : 300 \text{ cmH}_2\text{O/ml} = 190 : 300 \text{ cmH}_2\text{O/ml} = 0,63 \text{ cmH}_2\text{O/ml}$$

Abbildung 4: Detrusor Overactivity Index (modifiziert nach [79])

2.2.6.4 Anzahl der DHA pro 100 ml Infusionsvolumen

Dieser Parameter beschreibt die Frequenz des Auftretens der Detrusorhyperaktivitäten. Hierzu wird die Anzahl an DHA pro maximales Infusionsvolumen berechnet. Dieser Wert wird zu einer theoretischen Anzahl pro 100 ml Infusionsvolumen berechnet.

2.2.6.5 Maximales Blasenfüllungsvolumen

Der Wert maximales Blasenfüllungsvolumen beschreibt die Füllung der Blase zu dem Zeitpunkt, an dem im Diagramm der füllungszystometrischen Messung die Blase die maximale Füllung aufweist. Das maximale Blasenfüllungsvolumen findet sich bei Vorliegen eines Urinverlustes nicht zwingend am Ende der Füllungsphase und ist somit nicht identisch mit dem Infusionsvolumen.

2.2.6.6 Urinverlust

Als Urinverlust wird eine teilweise oder vollständige Entleerung der Blase während der Füllungsphase bezeichnet. Der Urinverlust kann durch eine Stress- oder durch eine Urge- (d. h. Drang-) Inkontinenz zustande kommen. Das Vorliegen einer Stressinkontinenz war ein Ausschlusskriterium für diese Arbeit. Somit lag bei Patienten unserer Untersuchungen bei Urinverlust stets eine Urgeinkontinenz vor.

Folgende Parameter wurden bezüglich des Urinverlustes untersucht:

- Auftreten von Urinverlust während einer Detrusorhyperaktivität
- Blasenfüllungsvolumen bis zum ersten Urinverlust
- Urinverlustmenge pro 100 ml Infusionsvolumen

2.2.6.7 Interpretation der Miktionsphase

Bei der Interpretation der Miktion wurden folgende Merkmale und Parameter untersucht:

- willkürliche vs. imperative Miktion
- Miktion durch
 - a) reine Detrusoraktivität oder
 - b) Detrusoraktivität mit Zuhilfenahme der Bauchpresse oder
 - c) allein Bauchpresse oder
 - d) Miktion generell nicht möglich
- Vorhandensein von Restharn (>15% der maximalen Blasenkapazität nach Miktion)
- Gemessene Restharmenge in ml
- Maximaler Detrusordruck bei Miktion in cmH₂O
- Maximaler Flow bei Miktion in ml/s

2.2.7 Untersuchungsablauf

Wir führten zwei Zystomanometrieuntersuchungen durch. Die erste Untersuchung wurde nativ, das heißt ohne Medikament, durchgeführt. Eine zweite Untersuchung erfolgte nach Gabe von Trospiumchlorid. 2 mg Trospiumchlorid werden intravenös injiziert und 20 Minuten post injectionem wird eine weitere Untersuchung nach vollständiger Entleerung der Blase durchgeführt.

Im Anschluss wurden die Veränderungen der Parameter zwischen beiden CMMs erhoben.

2.3 Ethik

Die Studie wurde durch die Ethikkommission genehmigt (Genehmigungsnummer: 77/09; 175/10)

2.4 Patientenkollektiv

2.4.1 Grundgesamtheit

Die Grundgesamtheit umfasst 112 Patienten, die in der urologischen Abteilung der Universitätsklinik Giessen untersucht wurden. Einschlusskriterium ist somit die Tatsache, dass im entsprechenden Zeitraum eine vergleichende Zystomanometrie in der o. g. urologischen Abteilung durchgeführt worden ist.

61 (54,5%) der untersuchten Patienten sind weiblich, 51 (45,5%) sind männlich.

Alle 112 Patienten litten nach der derzeit gültigen Terminologie entweder an einer neurogenen oder idiopathischen Detrusorhyperaktivität.

Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme:

- Patienten unter antimuskarinerger Therapie bzw. ohne 14-tägige Wash-out-Phase
- Vorliegen einer Stress- oder Mischinkontinenz
- anamnestisch Vorliegen eines Glaukoms
- anamnestisch tachykarde Herzrhythmusstörungen
- Harnverhaltung
- schwere chronisch entzündliche Darmerkrankung (Kolitis ulcerosa und Morbus Crohn), toxisches Megakolon
- dialysepflichtige Niereninsuffizienz
- Myasthenia gravis
- Obstruktive Zustände des Gastrointestinaltraktes (z. B. Pylorusstenose)
- Schwangerschaft und Stillzeit

Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Untersuchung 27 Jahre, der älteste Patient 88 Jahre alt. Die Spannweite des Alters beträgt demnach 61 Jahre. Der Mittelwert des Alters beträgt 58,1 Jahre. Der Median beträgt 60,5 Jahre.

Der Altersmittelwert der weiblichen Patientinnen lag bei 55,3 Jahren, der Median bei 55 Jahren. Der Altersmittelwert der männlichen Patienten lag bei 61,5 Jahren, der Median bei 65 Jahren (s. Tabelle 1).

Die Tabelle 2 und die Abbildung 5 geben die Verteilung der Patienten auf die Altersklassen wieder.

		n	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Standardfehler	Min.	Max.
Alter in Jahren	männlich	51	61,47	65,00	13,80	1,93	30	88
	weiblich	61	55,34	55,00	13,96	1,79	27	85
	Gesamt	112	58,13	60,50	14,16	1,34	27	88

Tabelle 1: Alter der Patienten

Jahre	Häufigkeit	Prozent
<40	14	12,5
40-49	16	14,3
50-59	25	22,3
60-69	32	28,6
>=70	25	22,3
Gesamt	112	100,0

Tabelle 2: Altersklassen

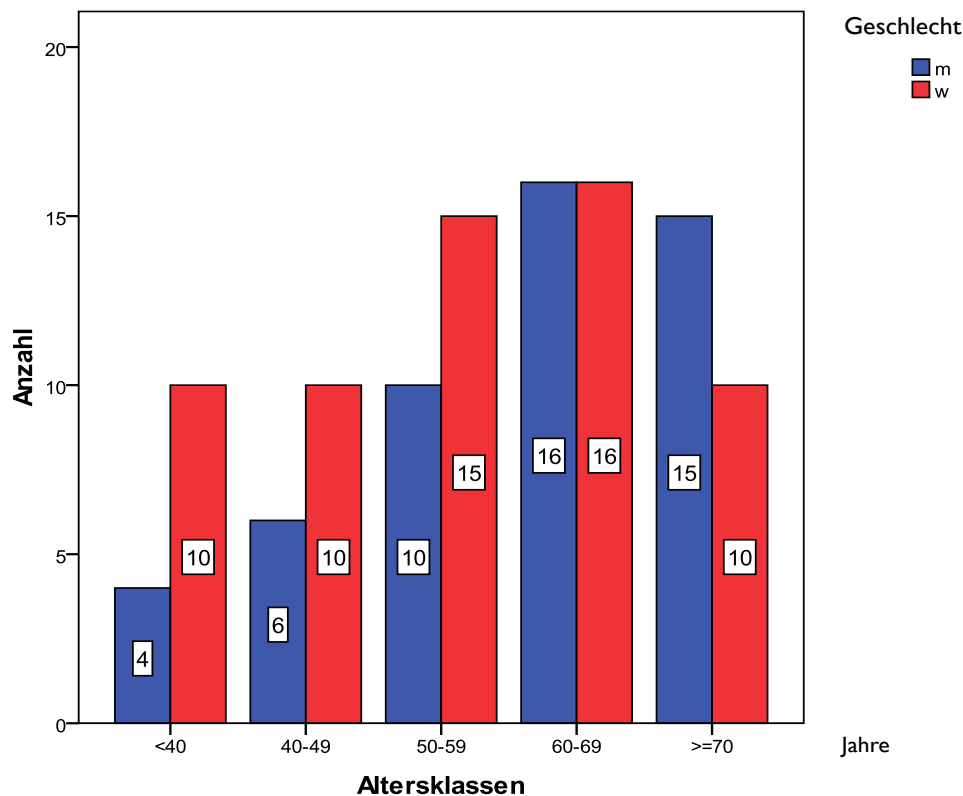


Abbildung 5: Verteilung der Altersklassen

2.4.2 Gruppenbildung

Alle Patienten litten zum Zeitpunkt der Untersuchung an einer motorischen Detrusorhyperaktivität unterschiedlicher Ätiologie. Entsprechend der Ausschlusskriterien litt keiner der Patienten an einer Stress- oder einer Mischinkontinenz. Es verblieben 112 Patienten im Kollektiv.

Im Archiv der Klinik für Urologie der Justus-Liebig-Universität Giessen wurden die jeweiligen Patientenakten mit Briefen und ärztlichen Dokumenten eingesehen. Anhand der Krankenhausdokumente der Patienten konnte bei 35 Patienten (31,3%) eine sicher neurogene Ursache der Detrusorhyperaktivität bestimmt werden.

Zur Bestimmung einer SVO wurde die native urodynamische Untersuchung herangezogen. Hierbei wurden sowohl das ICS-Grading als auch die CHES-Werte benutzt. Bei 17 Patienten (15,2%) fand sich eine subvesikale Obstruktion (SVO) als einzige ersichtliche Ursache der Detrusorhyperaktivität. Demnach wurde bei Patienten eine subvesikale Obstruktion diagnostiziert, wenn sie im ICS-Grading als „obstruktiv“ bezeichnet wurden oder einen CHES-Wert von größer oder gleich A3 aufwiesen.

Die Patienten in den drei beschriebenen Gruppen waren nicht zusätzlich Teilmenge einer anderen der beschriebenen Gruppen. Zehn Patienten hatten sowohl eine

neurogene Detrusorhyperaktivität, als auch eine subvesikale Obstruktion. Diese waren zwar Teil der Grundgesamtheit, wurden jedoch weder zu den entsprechenden Gruppen, noch zu den jeweiligen Vergleichsgruppen zugeteilt. Die restlichen Patienten konnten keiner der genannten Gruppen zugeordnet werden und bildeten als Patienten mit idiopathischer DHA eine Vergleichsgruppe mit einer Anzahl von 50 Patienten.

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Grundgesamtheit	112	100,0	
Patienten mit neurogener DHA und zusätzlicher Obstruktion	10	8,9	
neurogen	35	31,3	34,3
nicht-neurogen	67	59,8	65,7
obstruktiv	17	15,2	16,7
nicht-obstruktiv	85	75,9	83,3
Grundgesamtheit ohne Pat. mit neurogener DHA und zusätzlicher Obstruktion	102	91,1	100,0

Tabelle 3: Patientengruppe unterschiedlicher Ätiopathogenese der Detrusorhyperaktivität

2.5 Statistik

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit der Unterstützung und Beratung von Herrn Dipl. Math. Bernd Schicke, Statistiker und wissenschaftlicher Berater des Tumorzentrums Berlin.

Zur Beschreibung der Verteilung von quantitativen Merkmalen wurden statistische Maßzahlen berechnet:

- der arithmetische Mittelwert und der Median als Lagemaße
- die Standardabweichung und die Quartile zur Charakterisierung der Streuung,
- sowie Minimal- und Maximalwert
- Konfidenzintervalle für die Mittelwerte

Zur grafischen Darstellung dienen Histogramme für die Verteilung der Werte in einzelnen Gruppen. Für den Vergleich zwischen den Werten verschiedener Gruppen verwendet man Boxplots, aus denen Median, Quartile sowie Maxima und Minima ablesbar sind bzw. Fehlerbalken, wobei die Balken in den ausgeführten Grafiken das 95%- Konfidenzintervall des Mittelwertes ausdrücken. Kreise und Sterne symbolisieren die Extremwerte und Ausreiser.

Für die qualitativen Merkmale (nominale und ordinale Skalen) wurden die (absoluten) Häufigkeiten der Werte in Balkendiagrammen dargestellt. Bei Vergleichen von Gruppen mit unterschiedlicher Fallzahl n werden relative Häufigkeiten benutzt [83, 84].

Die Auswahl des statistischen Testverfahrens erfolgte entsprechend der Verteilung der Parameter.

Folgende Tests wurden verwendet: Wilcoxon-Rangsummentests für zwei verbundene Stichproben und u-Test nach Mann-Whitney für unabhängige Stichproben.

Bei der Betrachtung eines dichotomen Merkmals für verbundene Stichproben wurde der Mc Nemar Test verwendet.

Die multifaktorielle Varianzanalyse wurde bei statistischen Berechnungen verwendet, bei denen der Einfluss weiterer Größen untersucht wurde.

Der Chi-Quadratetest wurde beispielsweise zur Beurteilung des Geschlechterunterschiedes zweier Gruppen mit nominalen Werten verwendet.

Für die Korrelationsanalysen wurden der Korrelationskoeffizient nach Pearson bzw. Spearman verwendet [85].

Als Statistik-Programm wurde SPSS Statistics der Firma IBM in der Version 21 für Windows verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Blasenfüllungsphase

3.1.1 Auftreten einer Detrusorhyperaktivität

Einschlusskriterium der Patienten für die vorliegende Arbeit war das Vorkommen einer Detrusorhyperaktivität während der nativen Messung. Somit wiesen 100% der Grundgesamtheit in der nativen Messung mindestens eine Detrusorhyperaktivität auf. Bei der Detrusorhyperaktivität kann es sich sowohl um eine phasische, als auch um eine terminale Detrusorhyperaktivität handeln.

In der Messung nach i.v.- Gabe von Trospiumchlorid zeigten 73 von 112 (65,2%) Patienten eine Detrusorhyperaktivität. Bei 39 von 112 Patienten (34,8%) trat nach Gabe von TCD (Trospiumchlorid) keine DHA mehr auf (siehe Abb. 6). Die Veränderung ist mit $p < 0,001$ höchst signifikant (nach dem Mc Nemar-Test).

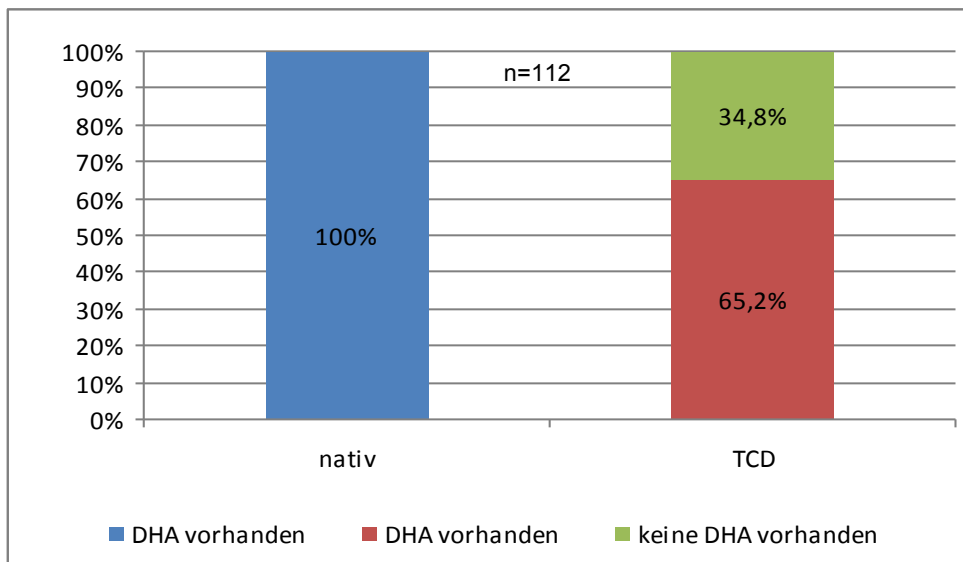


Abbildung 6: Detrusorhyperaktivität

3.1.1.1 Auftreten einer phasischen Detrusorhyperaktivität

Von 112 Patienten trat in der nativen Messung bei 64 Patienten (57,1%) eine phasische Detrusorhyperaktivität auf. Nach TCD-Gabe trat bei 56 von 112 Patienten (50,0%) eine phasische Detrusorhyperaktivität auf (siehe Abb.7 und Tab.4).

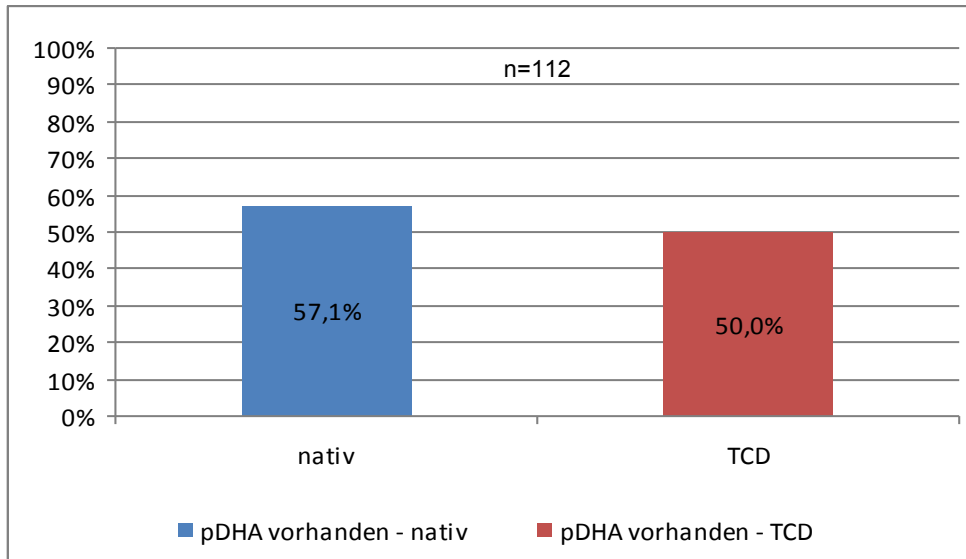


Abbildung 7: Auftreten einer phasischen Detrusorhyperaktivität (pDHA)

	TCD - pDHA vorhanden		Summe
	nein	ja	
nativ - pDHA vorhanden	n	n	
nein	27	21	48 (42,9%)
ja	29	35	64 (57,1%)
Summe	56 (50%)	56 (50%)	112

Tabelle 4: Auftreten einer pDHA

Die Veränderung war mit $p=0,258$ als nicht signifikant bewertet worden (Mc Nemar-Test).

3.1.1.2 Auftreten einer terminalen Detrusorhyperaktivität

In der nativen Messung trat von n=112 Personen bei 101 Personen (90,2%) eine terminale Detrusorhyperaktivität auf. In der Messung nach TCD-Gabe war bei 35 von 112 Patienten (31,3%) eine tDHA messbar (siehe Abb. 8 und Tab. 5).

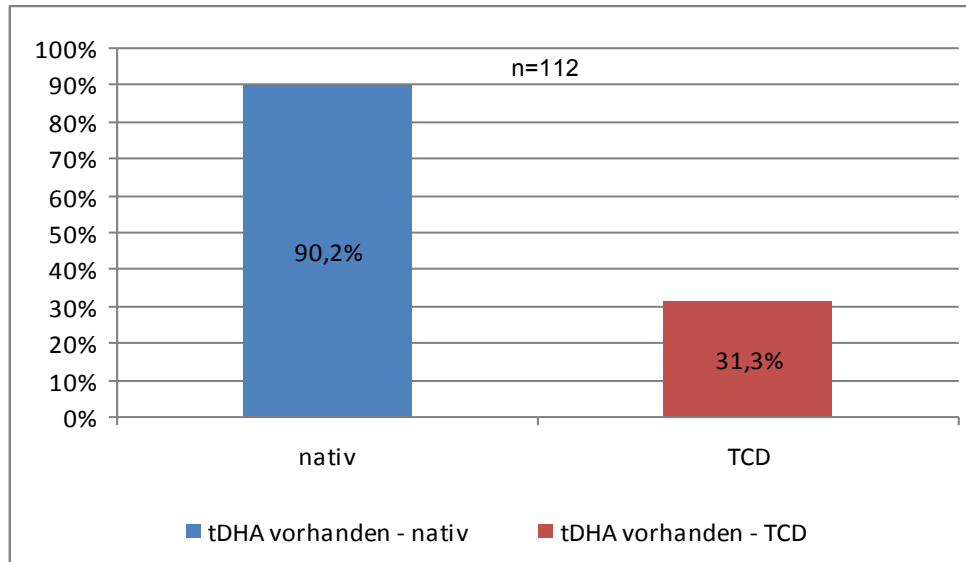


Abbildung 8: Auftreten einer terminalen Detrusorhyperaktivität (tDHA)

	TCD - tDHA vorhanden		Summe
	nein	ja	
nativ - tDHA vorhanden	n	n	
nein	9	2	11 (9,8%)
ja	68	33	101 (90,2%)
Summe	77 (68,7%)	35 (31,3%)	112

Tabelle 5: Auftreten einer tDHA

Bei 9 Patienten war weder nativ, noch nach TCD-Gabe eine tDHA messbar. Bei 2 Patienten trat in der nativen Messung keine tDHA, in der Messung unter TCD eine tDHA auf. 68 Patienten hatten nativ eine tDHA, unter TCD war keine tDHA mehr nachweisbar. 33 Patienten hatten sowohl in der nativen Messung als auch unter TCD eine nachweisbare tDHA.

Der Unterschied zwischen der ersten Messung (nativ) und der zweiten Messung (TCD) war mit $p < 0,001$ höchst signifikant (nach Mc Nemar-Test).

3.1.2 Maximaler Peak

3.1.2.1 Maximaler Peak bei erster Detrusorhyperaktivität

Bei diesem Parameter wurde das Augenmerk auf den maximalen Detrusordruck während der ersten auftretenden Detrusorhyperaktivität gerichtet. In der Nativmessung hatten alle Patienten eine Detrusorhyperaktivität. Somit ist $n=112$. Während der Messung mit TCD trat bei 73 Patienten (siehe oben) eine DHA auf. Somit galt für die TCD-Messung $n=73$.

n	112	
Mittelwert in cmH ₂ O	36,61	
Standardfehler des Mittelwertes in cmH ₂ O	3,30	
Median in cmH ₂ O	25,50	
Standardabweichung in cmH ₂ O	34,93	
Varianz in cmH ₂ O	1220,12	
Minimum in cmH ₂ O	5,00	
Maximum in cmH ₂ O	263,00	
Perzentile	25 in cmH ₂ O	14,00
	50 in cmH ₂ O	25,50
	75 in cmH ₂ O	48,75

Tabelle 6: Deskriptive Statistik maximaler Peak bei erster Detrusorhyperaktivität nativ

In der nativen Messung betrug der Median aller Patienten 25,50 cmH₂O (siehe Tab. 6). Um die Ausprägung des maximalen Detrusordrucks bei erster DHA nativ und nach TCD-Gabe vergleichen zu können, wurden nur die Patienten berücksichtigt, die sowohl in der nativen als auch in der TCD-Messung eine DHA hatten. Somit war für die vergleichenden Parameter in beiden Messungen $n=73$.

	Median in cmH ₂ O	Mittelwert in cmH ₂ O	n	Standardabweichung in cmH ₂ O	Standardfehler des Mittelwertes in cmH ₂ O
Max. Peak bei 1. DHA nativ	23,00	37,63	73	39,03	4,57
Max. Peak bei 1. DHA TCD	12,00	18,97	73	19,25	2,25

Tabelle 7: max. Peak bei erster Detrusorhyperaktivität

in cmH₂O

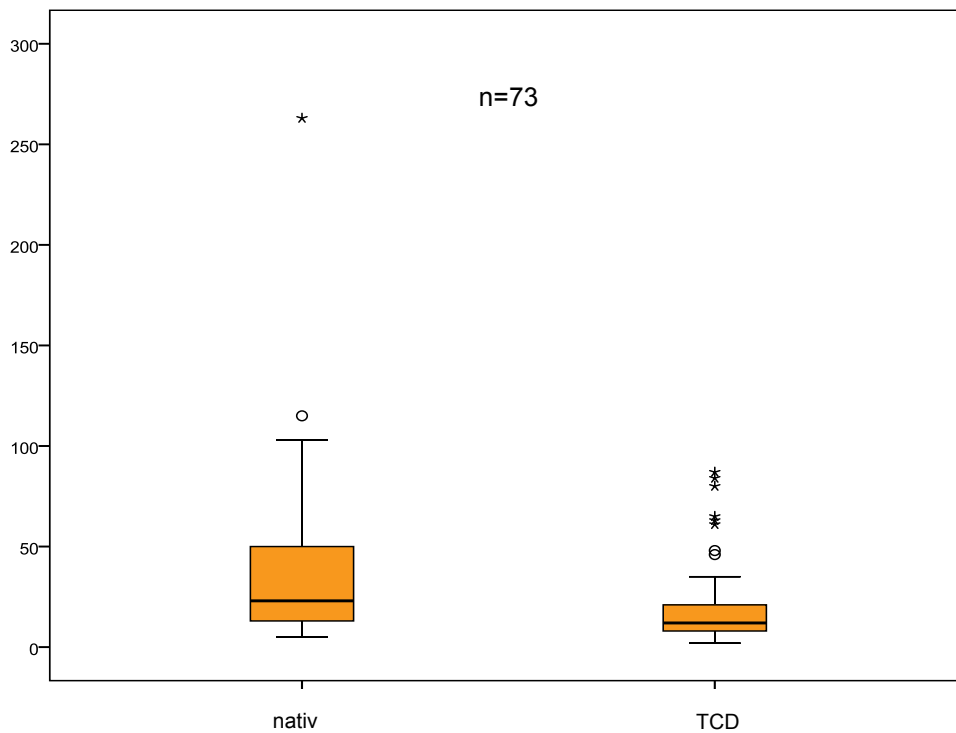


Abbildung 9: Max. Peak bei erster Detrusorhyperaktivität vergleichend nativ und nach Gabe von Trospiumchlorid (TCD) bei Patienten mit Nachweis einer DHA in beiden Messungen

Der Median der nativen Messung betrug 23,00 cmH₂O. Der Median der Messung nach TCD-Gabe betrug 12,00 cmH₂O (siehe Abb. 9 und Tab. 7). Die Veränderung des Parameters war mit $p < 0,001$ höchst signifikant (Wilcoxon-Test bei gepaarten Stichproben).

3.1.2.2 Maximaler Peak aller Detrusorhyperaktivitäten

Dieser Parameter beschreibt den maximalen Detrusordruck aller DHA. Aus der gesamten Anzahl aller aufgetretenen DHA während einer Messung wurde die DHA mit dem größten Druckgradienten bewertet. Der Druckgradient dieser DHA und die Veränderung nach i.v.- Gabe von TCD wird in diesem Kapitel beschrieben.

Für die native Messung galt $n=112$ (Tab. 8) und für die Messung nach TCD-Gabe $n=73$.

		max. Peak aller DHA nativ
n		112
Mittelwert in cmH ₂ O		50,61
Median in cmH ₂ O		39,00
Standardabweichung in cmH ₂ O		39,28
Varianz in cmH ₂ O		1543,00
Minimum in cmH ₂ O		5,00
Maximum in cmH ₂ O		263,00
Perzentile	25 in cmH ₂ O	25,25
	50 in cmH ₂ O	39,00
	75 in cmH ₂ O	68,75

Tabelle 8: max. Peak aller DHA nativ

Auch hier wurden nur die Messungen der Patienten miteinander verglichen, die sowohl in der nativen als auch in der TCD-Messung eine DHA aufwiesen. Somit galt für den Vergleich beider Messungen n=73.

	Median in cmH ₂ O	Mittelwert in cmH ₂ O	n	Standardab- weichung in cmH ₂ O	Standardfehler des Mittelwertes in cmH ₂ O
Max. Peak aller DHA nativ	41,00	54,05	73	41,13	4,81
Max. Peak aller DHA TCD	16,00	24,40	73	21,84	2,56

Tabelle 9: max. Peak aller DHA

Der Median der nativen Messung betrug 41,00 cmH₂O, nach TCD-Gabe 16,0 cmH₂O (siehe Abb. 10 und Tab. 9). Die Veränderung des Parameters war mit $p < 0,001$ höchst signifikant (Wilcoxon-Test bei gepaarten Stichproben).

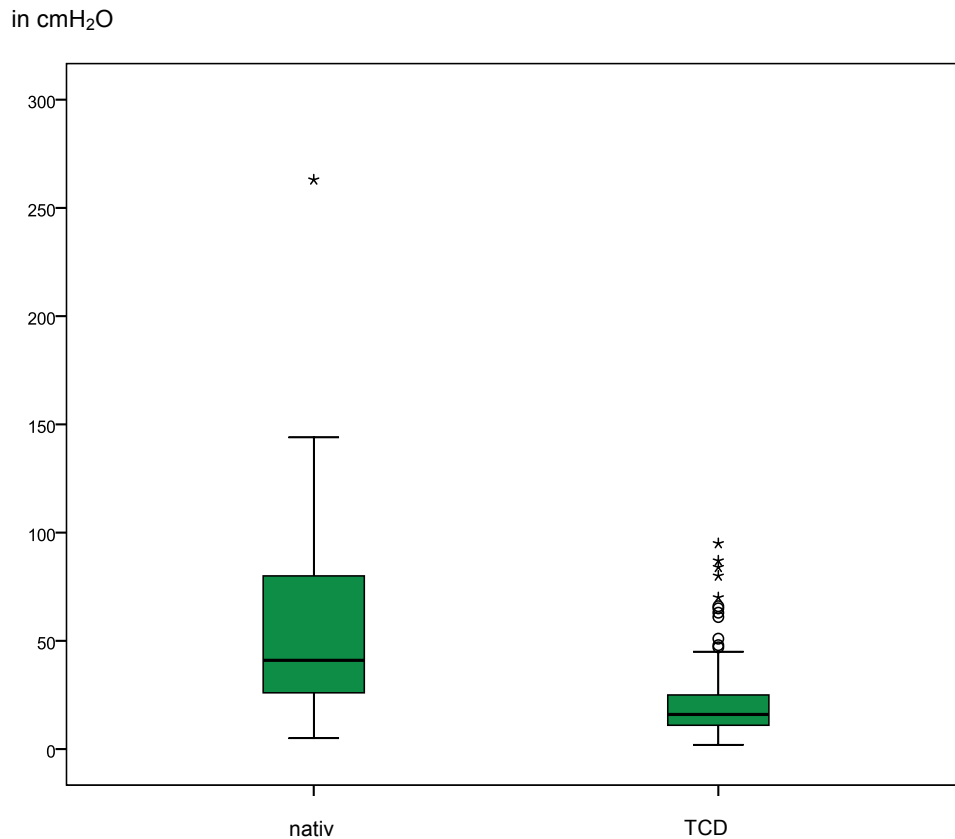


Abbildung 10: Max. Peak aller DHA vergleichend nativ und nach Trosipiumchlorid-Gabe bei Nachweis einer DHA in beiden Messungen

3.1.2.3 Vergleich des maximalen Peak bei erster DHA und bei allen DHA

Der maximale Druckaufbau bei erster DHA und aller DHA während der gesamten Füllungsphase unterscheiden sich sowohl in der nativen Messung, als auch in der Messung nach TCD-Gabe höchst signifikant voneinander. Wie oben beschrieben betrug der Druck bei der ersten DHA im Mittel 37,63 cmH₂O (Median 23,0 cmH₂O), der max. Druckaufbau aller DHA im Mittel 54,05 cmH₂O (Median 41,0 cmH₂O). In der TCD-Messung war der Druckaufbau bei der ersten DHA im Mittel 18,97 cmH₂O (Median 12,0 cmH₂O), während der max. Druckaufbau aller DHA 24,40 cmH₂O (Median 16,0 cmH₂O) betrug. Entsprechend des Wilcoxon Tests ergab sich für den Vergleich in nativer Messungen, als auch für den Vergleich der TCD-Messungen mit $p < 0,001$ ein höchst signifikanter Unterschied.

3.1.3 Füllungsvolumen bei erster DHA

Hier wurde das Füllungsvolumen der Blase in ml untersucht, bei dem zum ersten Mal eine Detrusorhyperaktivität auftrat. Der Vergleich beider Messungen soll zeigen, wie sich durch die i.v.-Gabe von TCD das erste Auftreten einer Detrusorhyperaktivität verändert.

Für die native Messung gilt n=112 (Tab. 10). Für die Messungen nach TCD-Gabe und die vergleichende Statistik ist n=73.

n	112	
Mittelwert in ml	74,21	
Standardfehler des Mittelwertes in ml	6,18	
Median in ml	55,00	
Standardabweichung in ml	65,39	
Varianz in (ml) ²	4275,50	
Minimum in ml	1,00	
Maximum in ml	357,00	
Perzentile	25 in ml	27,50
	50 in ml	55,00
	75 in ml	101,50

Tabelle 10: erstes Auftreten einer Detrusorhyperaktivität nativ

Für den Vergleich zwischen nativer Messung und der Messung nach TCD-Gabe war n=73. Der Median bei der nativen Messung betrug 55,00 ml. Demgegenüber trat in der Messung nach TCD-Gabe im Median bei einer Füllung von 126,00 ml die erste DHA auf (siehe Tab.11 und Abb. 11).

	Median in ml	Mittelwert in ml	n	Standardab- weichung in ml	Standardfehler des Mittelwertes in ml
Füllungsvolumen bei erster DHA - nativ	55,00	79,00	73	72,13	8,44
Füllungsvolumen bei erster DHA - TCD	126,00	145,47	73	102,99	12,05

Tabelle 11: Vergleich des Füllungsvolumens bei erster DHA nativ und nach Gabe von Trosipiumchlorid bei Patienten mit DHA in beiden Messungen

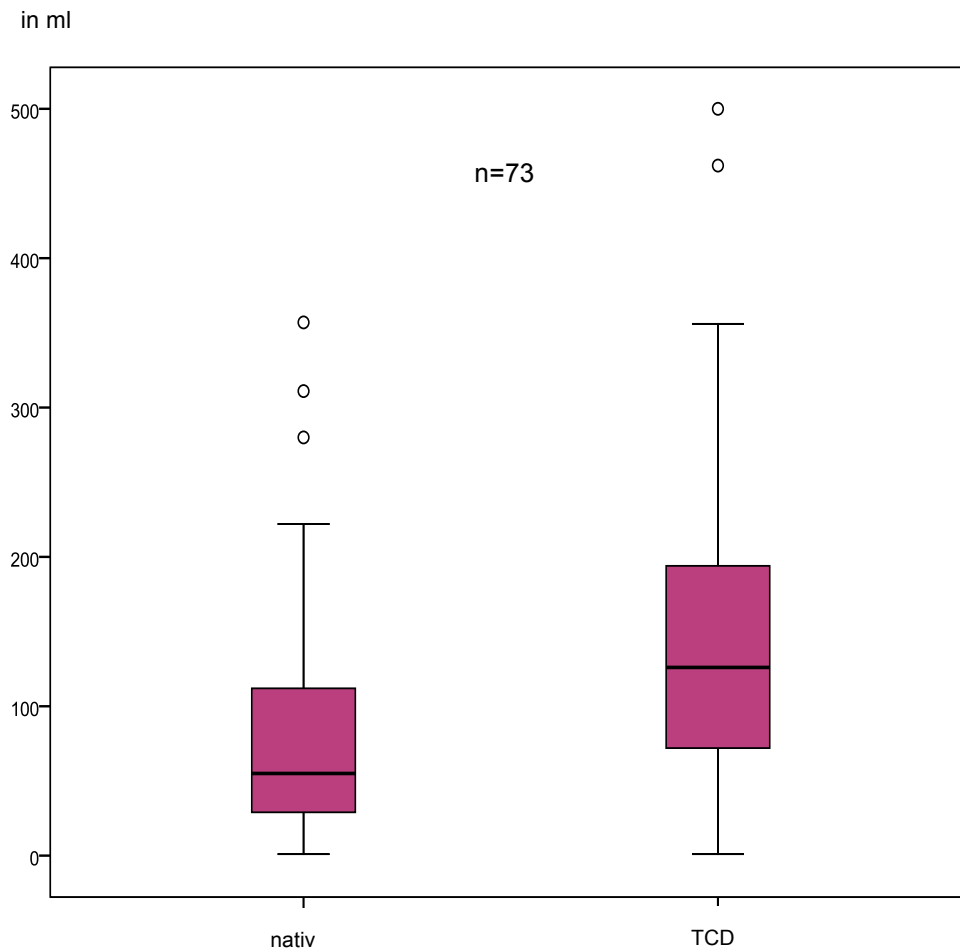


Abbildung 11: Füllungsvolumen bei erster DHA vergleichend nativ und TCD bei Nachweis einer DHA in beiden Messungen

Die Veränderung im Sinne einer Erhöhung des Füllungsvolumens bei erster DHA durch die Gabe von Trospiumchlorid i.v. wurde mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ durch den Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben als höchst signifikant bewertet.

3.1.4 Anzahl an Detrusorhyperaktivitäten pro 100 ml Infusionsvolumen

Bei der statistischen Berechnung gilt sowohl für die native Messung als auch für die TCD-Messung $n=112$.

Für die native Messung ergab sich ein Median von 1,55 DHA pro 100 ml Infusionsvolumen, in der Messung nach Gabe von TCD betrug der Median 0,45 DHA pro 100 ml Infusionsvolumen (siehe Tab. 12 und Abb. 12). Diese Veränderung ist höchst signifikant ($p < 0,001$, Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben).

		nativ	TCD
n		112	112
Mittelwert		2,26	0,58
Standardfehler des Mittelwertes		0,24	0,06
Median		1,55	0,45
Standardabweichung		2,50	0,64
Varianz		6,25	0,41
Minimum		0,13	0,00
Maximum		16,67	2,76
Perzentile	25	0,75	0,00
	50	1,55	0,45
	75	2,75	0,89

Tabelle 12: Anzahl DHA pro 100 ml Infusionsvolumen nativ und nach Gabe von Tropiumchlorid

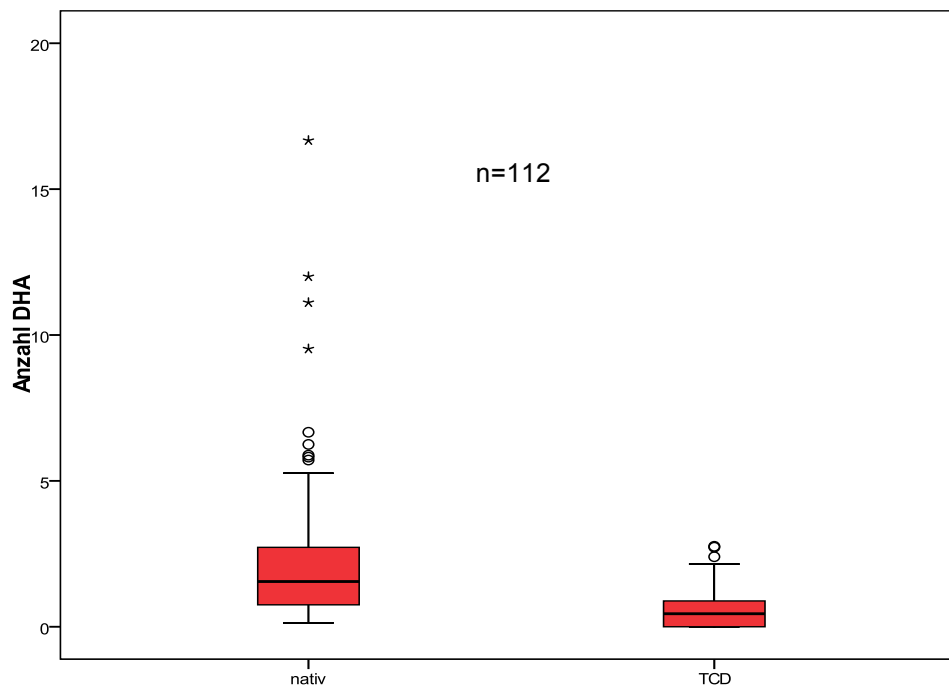


Abbildung 12: Anzahl DHA pro 100 ml Infusionsvolumen vergleichend nativ und TCD

Bei der Betrachtung lediglich der Patienten, die sowohl in der nativen Messung, als auch in der Messung nach TCD-Gabe eine DHA aufwiesen (n=73) ergab sich im Wilcoxon-Test ebenfalls ein höchst signifikanter ($p < 0,001$) Unterschied in der Anzahl an DHA pro 100 ml Infusionsvolumen. So kam es hier in der nativen Messung im Mittel

zu 2,55 DHA pro 100 ml Infusionsvolumen, während in der Messung nach TCD-Gabe 0,89 DHA zu verzeichnen waren.

3.1.5 Detrusor overactivity index (DOI)

Der Detrusor Overactivity Index wird in diesem Kapitel für unsere nativen Messungen beschrieben. Des Weiteren werden die Veränderungen des DOI durch die TCD-Gabe in der zystomanometrischen Untersuchung wiedergegeben. Bei N=73 Patienten kam es sowohl in der nativen Untersuchung, als auch in der Untersuchung nach TCD-Gabe zu mindestens einer DHA. Der Vergleich des DOI nativ mit dem DOI nach TCD-Gabe erfolgte nur zwischen den 73 Patienten, die in beiden Messungen eine DHA hatten (bei Persistenz).

	DOI nativ	DOI bei Persistenz nativ	DOI bei Persistenz TCD
n	112	73	73
Mittelwert in cmH ₂ O/ml	0,79	0,91	0,18
Median in cmH ₂ O/ml	0,51	0,53	0,11
Standardabweichung in cmH ₂ O/ml	0,92	1,07	0,24
Varianz in (cmH ₂ O/ml) ²	0,85	1,15	0,06
Minimum in cmH ₂ O/ml	0,03	0,03	0,01
Maximum in cmH ₂ O/ml	5,71	5,71	1,55
Perzentile	25 in cmH ₂ O/ml	0,21	0,22
	50 in cmH ₂ O/ml	0,51	0,53
	75 in cmH ₂ O/ml	1,15	1,24

Tabelle 13: Beschreibung des Detrusor Overactivity Index nativ und nach Gabe von TCD

Der Median des DOI für die native Messung betrug 0,53 cmH₂O/ml, der Median des DOI für die Messung nach TCD-Gabe betrug 0,11 cmH₂O/ml (siehe Tab. 13 und Abb. 13). Die Verringerung des DOI-Wertes nach TCD-Gabe wurde im Vergleich zur nativen Messung mit $p < 0,001$ (Wilcoxon-Test) als höchst signifikant bewertet.

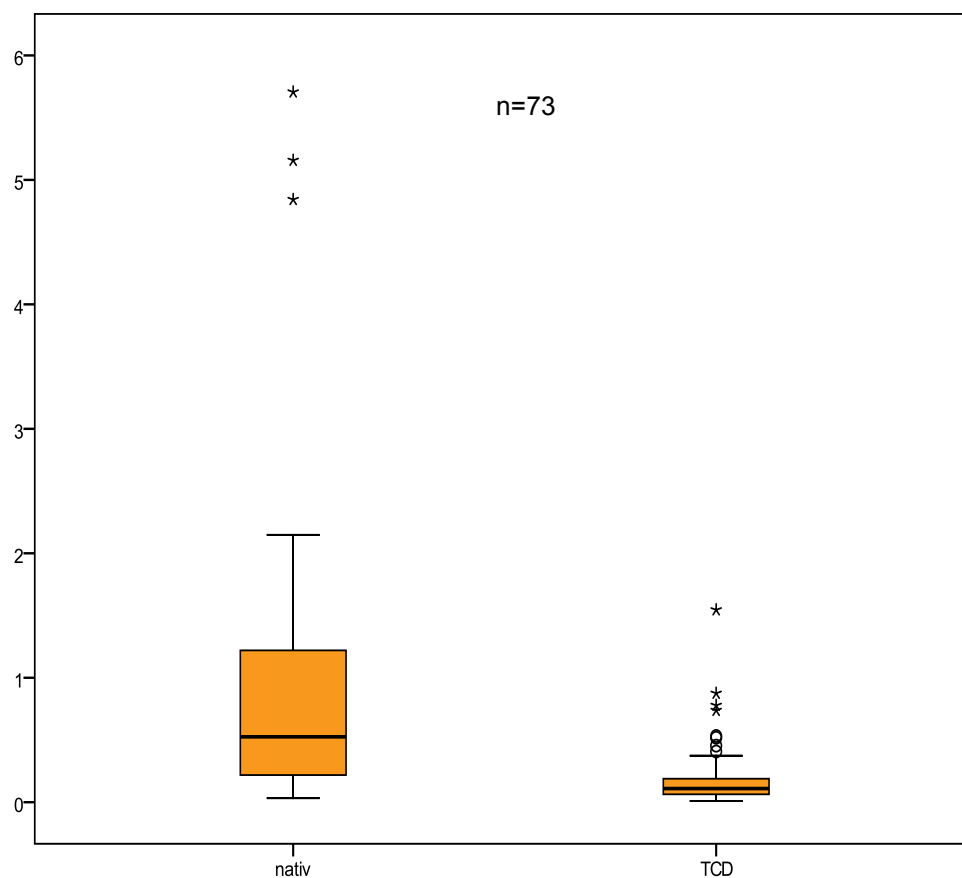
in cmH₂O/ml

Abbildung 13: „Detrusor Overactivity Index“ vergleichend nativ und nach TCD i.v. bei Nachweis einer DHA in beiden Messungen

3.1.6 Maximales Blasenfüllungsvolumen

Für die native Messung ergab sich ein Median von 98,00 ml, in der Messung nach Gabe von TCD betrug der Median 258,00 ml (siehe Tab. 14 und Abb. 14). Diese Veränderung war höchst signifikant ($p < 0,001$, Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben). Für beide Messung gilt $n=112$.

		max. Blasenfüllung- nativ	max. Blasenfüllung- TCD
n		112	112
Mittelwert in ml		124,27	280,22
Standardfehler des Mittelwertes in ml		8,29	11,82
Median in ml		98,00	258,00
Standardabweichung in ml		87,77	125,13
Varianz in (ml) ²		7702,77	15658,39
Schiefe in ml		1,23	0,39
Standardfehler der Schiefe in ml		0,23	0,23
Spannweite in ml		497,00	489,00
Minimum in ml		5,00	66,00
Maximum in ml		502,00	555,00
Perzentile	25 in ml	62,00	191,25
	50 in ml	98,00	258,00
	75 in ml	182,75	370,25

Tabelle 14: max. Blasenfüllungsvolumen

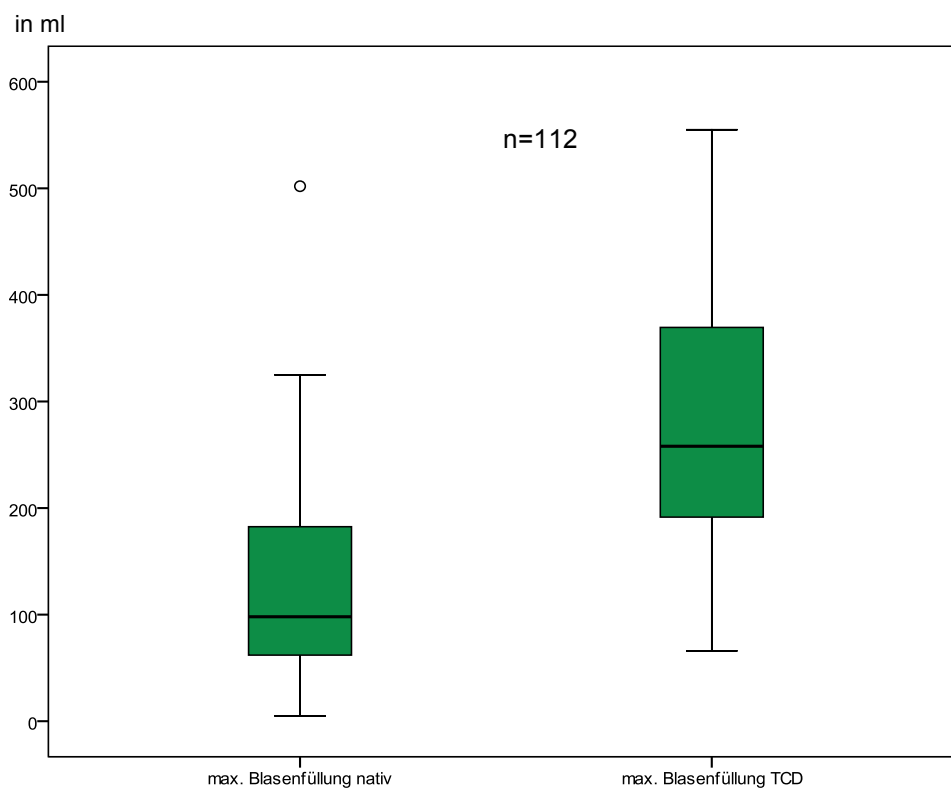


Abbildung 14: Maximales Blasenfüllungsvolumen vergleichend nativ und nach TCD i.v.

Aus den Werten des maximalen Blasenfüllungsvolumens wurde als ergänzender Parameter die Zunahme des maximalen Blasenfüllungsvolumens errechnet. Es zeigte sich, dass der Wert unter TCD-Gabe im Median um 156,5 ml zunahm (siehe Tab. 15).

	n	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert	Standardabweichung
Zunahme BFV in ml	112	-78	490	156,5	156,00	127,5

Tabelle 15: Zunahme des maximalen Blasenfüllungsvolumens nach TCD-Gabe

3.1.7 Auftreten von Urinverlust während einer Detrusorhyperaktivität

Es fand sich in der nativen Messung bei 51 Patienten (45,5%) und in der TCD-Messung bei 33 Patienten (29,5%) ein Urinverlust während einer Detrusorhyperaktivität (siehe Abb. 15 und Tab. 16).

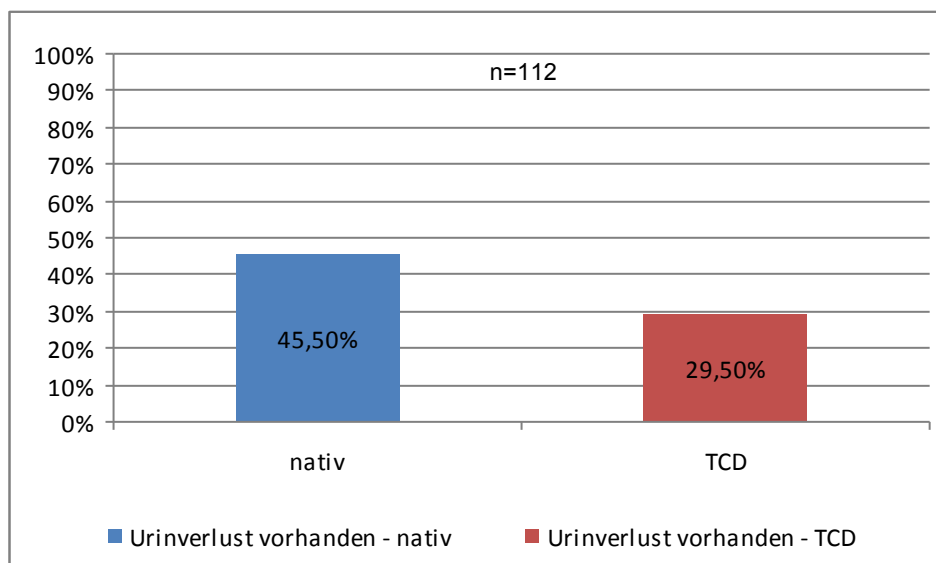


Abbildung 15: Auftreten von Urinverlust bei DHA Vergleich nativ und nach TCD i.v.

Das verminderte Auftreten eines Urinverlustes in der TCD-Messung wurde anhand des McNemar-Testes mit $p=0,007$ als hoch signifikant bewertet.

	TCD - UV während DHA vorhanden		
	nein	ja	
nativ - UV während DHA vorhanden	n	n	Summe
nein	50	11	61 (54,5%)
ja	29	22	51 (45,5%)
Summe	79 (70,5%)	33 (29,5%)	112

Tabelle 16: Auftreten von Urinverlust (UV) während DHA

3.1.8 Erster Urinverlust

Hier wird das Infusionsvolumen zum Zeitpunkt des ersten Urinverlustes beschrieben. Dieser Wert existiert in der entsprechenden Messung nur, wenn sowohl in der nativen Messung, als auch in der Messung nach TCD-Gabe ein Urinverlust stattgefunden hat. Somit gilt für die native und für die Messung nach TCD-Gabe $n=22$.

		nativ	TCD
n	Gültig	22	22
	Fehlend	90	90
Mittelwert in ml		71,91	204,95
Median in ml		57,00	184,50
Standardabweichung in ml		74,38	136,96
Varianz in (ml) ²		5532,94	18757,57
Minimum in ml		3,00	6,00
Maximum in ml		315,00	487,00
Perzentile	25 in ml	28,75	85,75
	50 in ml	57,00	184,50
	75 in ml	83,00	282,75

Tabelle 17: Infusionsvolumen bei erstem Urinverlust

In der nativen Messung trat bei einem Infusionsvolumen von 57,0 ml (Median) der erste Urinverlust auf. Nach TCD-Gabe trat der erste Urinverlust im Median bei einem Infusionsvolumen von 184,5 ml auf (siehe Tab. 17 und Abb. 16).

Die Veränderung wurde im Wilcoxon-Test bei gepaarten Stichproben mit $p<0,001$ als höchst signifikant bewertet.

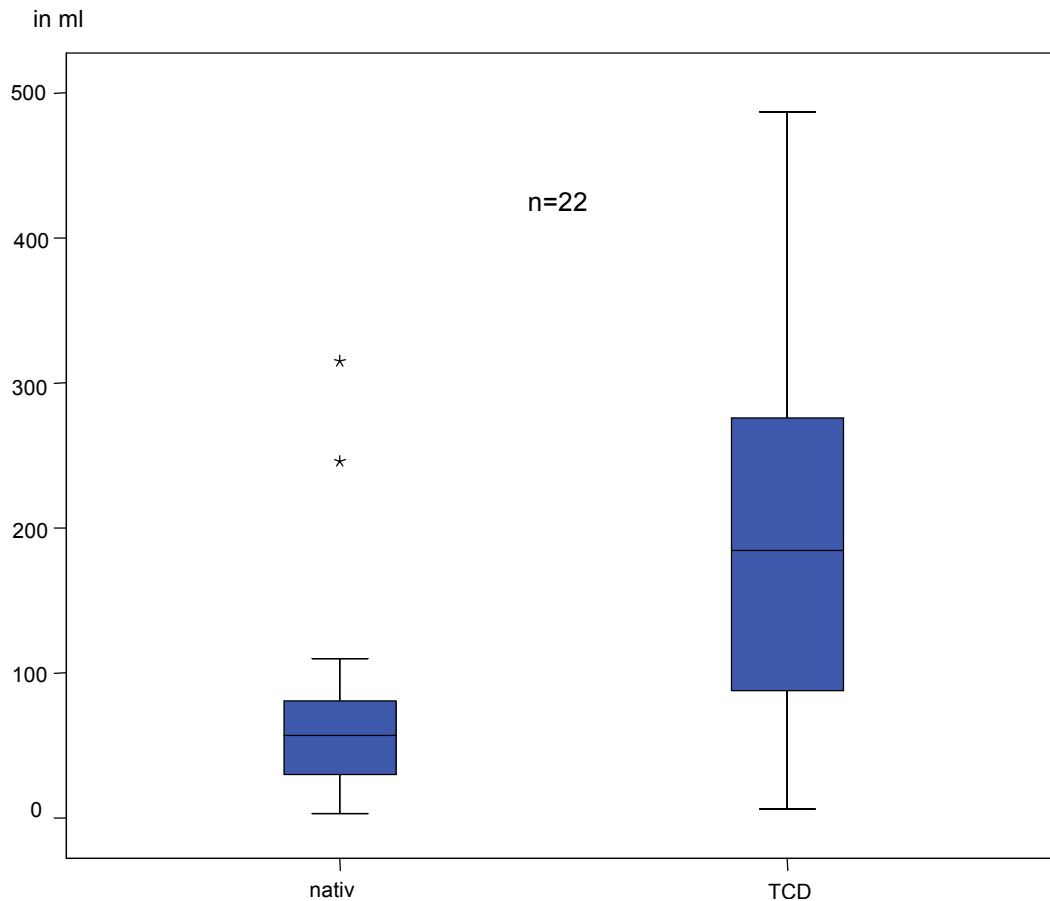


Abbildung 16: Blasenfüllungsvolumen bei erstem Urinverlust nativ und nach TCD-Gabe

3.1.9 Urinverlustmenge pro 100 ml Infusionsvolumen

Um die Urinverlustmengen vergleichen zu können, wurde der Parameter der Urinverlustmenge mit dem Infusionsvolumen in Beziehung gesetzt und die Urinverlustmenge pro 100 ml Infusionsvolumen errechnet. Der Vergleich erfolgte für die 22 Patienten, bei denen in beiden Messungen ein Urinverlust auftrat.

Der Median für den Urinverlust pro 100 ml Infusionsvolumen nativ betrug 49,0 ml. Der Median für diesen Parameter betrug bei der TCD-Messung 17,0 ml (siehe Tab. 18 und Abb. 17). Somit wurde in der TCD-Messung mit $p=0,002$ eine hoch signifikante Verringerung der Urinverlustmenge pro 100 ml Infusionsvolumen beobachtet.

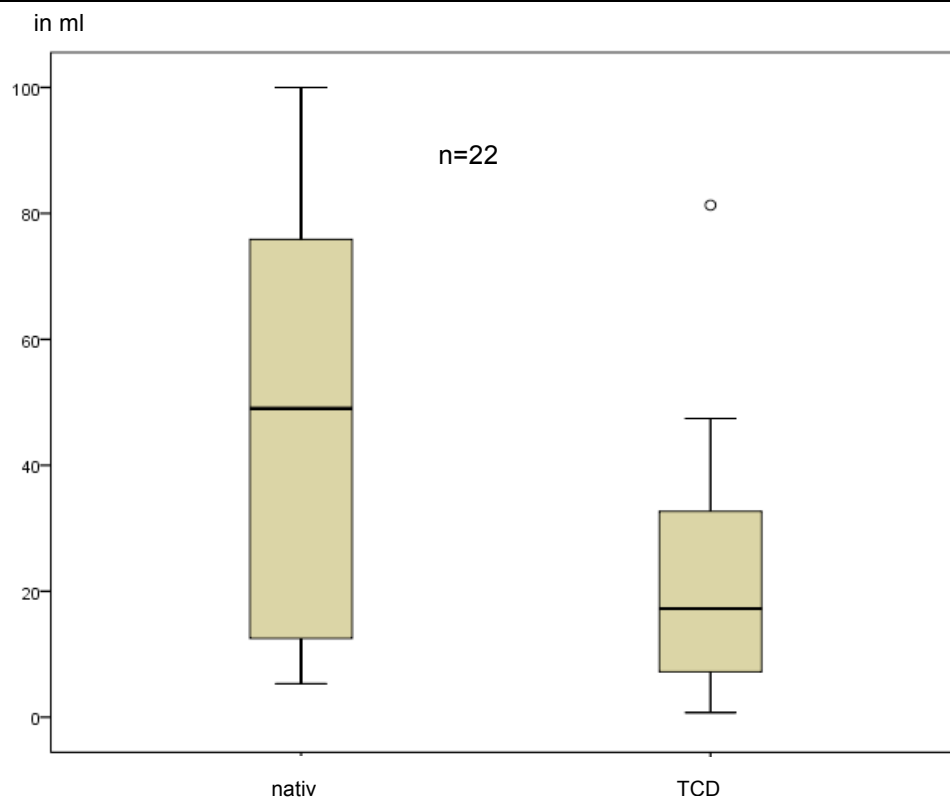


Abbildung 17: Urinverlustmenge pro 100 ml Infusionsvolumen im Vergleich nativ und TCD

	nativ	TCD
n	22	22
Mittelwert in ml	47,17	21,40
Median in ml	49,0	17,0
Standardabweichung in ml	33,60	19,98
Spannweite in ml	94,67	80,58
Minimum in ml	5,33	0,73
Maximum in ml	100,00	81,31

Tabelle 18: Urinverlustmenge pro 100 ml Infusionsvolumen im Vergleich nativ und TCD

3.2 Miktionsphase

3.2.1 Beschreibung der Miktionsphase

In diesem Kapitel wird die Miktion mit Hilfe von fünf qualitativen Parametern beschrieben:

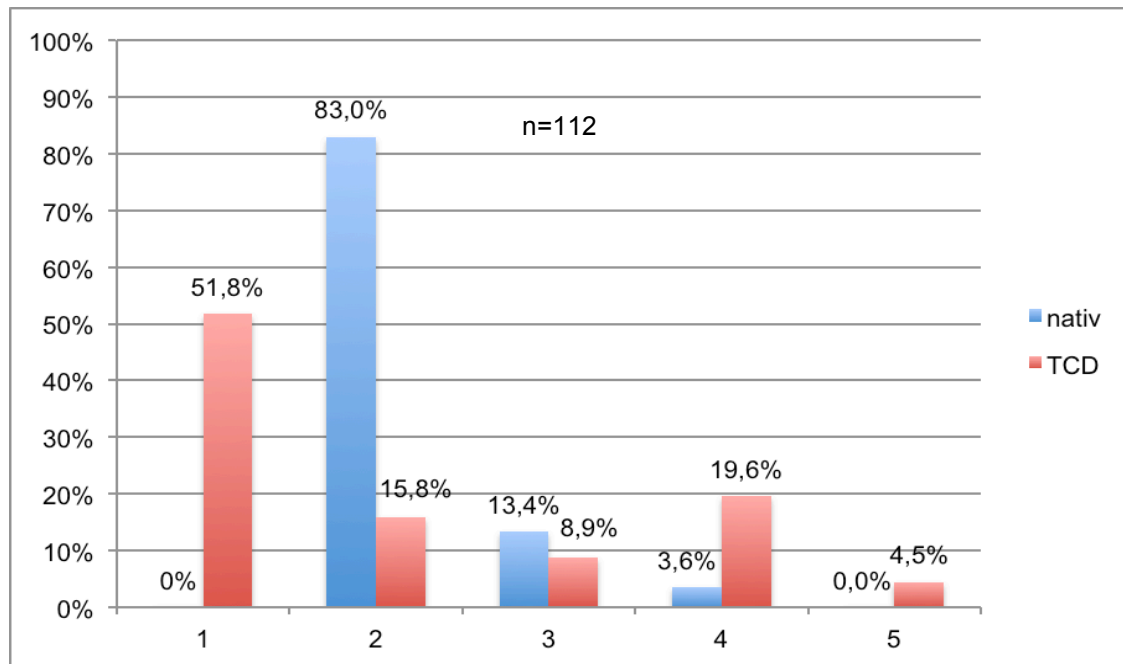
- keine Miktion möglich
- imperative Blasenentleerung
- willkürliche Miktion durch alleinige Detrusoraktivität
- willkürliche Miktion durch Detrusoraktivität mit Bauchpresse
- willkürliche Miktion durch alleinige Bauchpresse

Die Veränderungen dieser Parameter zwischen nativer und TCD-Messung sind in Tabelle 19 und Abbildung 18 dargestellt.

Es wurde bei allen fünf statistischen Berechnungen der McNemar Test durchgeführt.

	nativ	TCD	Signifikanz
Keine Miktion möglich	0 (0%)	58 (51,8%)	p<0,001
Imperative Blasenentleerung	93 (83,0%)	17 (15,2%)	p<0,001
Willkürliche Miktion durch alleinige Detrusoraktivität	15 (13,4%)	10 (8,9%)	p= 0,359
Willkürliche Miktion durch Detrusoraktivität mit Bauchpresse	4 (3,6%)	22 (19,6%)	p<0,001
Willkürliche Miktion durch alleinige Bauchpresse	0 (0%)	5 (4,5%)	p=0,063
Gesamt (n)	112 (100%)	112 (100%)	

Tabelle 19: Beschreibung der Miktion anhand von fünf qualitativen Parametern



- 1 - keine Miktion möglich
- 2 - imperative Blasenentleerung
- 3 - willkürliche Miktion durch alleinige Detrusoraktivität
- 4 - willkürliche Miktion durch Detrusoraktivität mit Bauchpresse
- 5 - willkürliche Miktion durch alleinige Bauchpresse

Abbildung 18: Darstellung der Miktion nach fünf qualitativen Parametern Vergleich nativ und TCD

Durch die intravenöse Gabe von Trosipiumchlorid ließ sich im Vergleich zur nativen Messung eine höchst signifikante Zunahme ($p < 0,001$, McNemar-Test) des Anteils an Patienten mit Harnverhalt verzeichnen. Des Weiteren reduzierte sich der Anteil an Patienten, bei denen die Miktion in imperativer Weise eingeleitet wird höchst signifikant ($p < 0,001$, McNemar-Test). Eine willkürliche Miktion durch alleinige Detrusoraktivität wurde verringert. Diese Beobachtung wurde jedoch als nicht signifikant bewertet ($p = 0,359$, McNemar-Test).

Es fand sich in der TCD-Messung ein höchst signifikanter Anstieg ($p < 0,001$, McNemar-Test) an Patienten, die eine willkürliche Miktion durch Detrusoraktivität mit Zuhilfenahme der Bauchpresse durchführten. Zu beobachten war auch eine Zunahme der Patienten mit einer Miktion, die allein durch die Bauchpresse erfolgte. Diese Beobachtung wurde als nicht signifikant (McNemar-Test) bewertet.

3.2.2 Maximaler Detrusordruck bei Miktion

Hier wird der maximale Druck des Detrusors während der Miktion beschrieben. Es wurde untersucht, ob es durch die intravenöse Gabe von Trospiumchlorid zu einer Veränderung des maximalen Detrusordruckes während der Miktionsphase kommt. Patienten, bei denen es unter der Verabreichung von TCD zu einem Harnverhalt kam, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

		nativ	TCD
n		54	54
Mittelwert in cmH ₂ O		45,4	33,6
Median in cmH ₂ O		41,5	28,0
Standardabweichung in cmH ₂ O		30,1	25,9
Varianz in (cmH ₂ O) ²		903,5	672,7
Spannweite in cmH ₂ O		156,0	98,0
Minimum in cmH ₂ O		6	0
Maximum in cmH ₂ O		162	98
Perzentile	25 in cmH ₂ O	22,0	15,8
	50 in cmH ₂ O	41,5	28,0
	75 in cmH ₂ O	56,0	53,5

Tabelle 20: maximaler Detrusordruck bei Miktion nativ und TCD

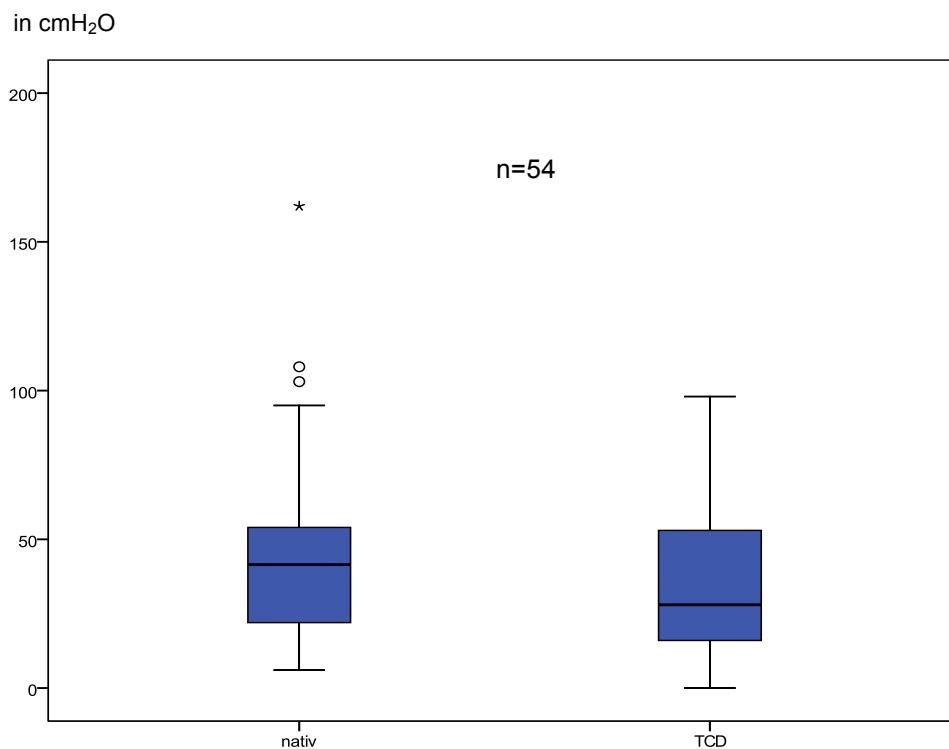


Abbildung 19: Maximaler Detrusordruck bei Miktion nativ und TCD

Bei der nativen Messung betrug der Median für den maximalen Detrusordruck 41,5 cmH₂O, während der mediane maximale Detrusordruck in der TCD-Messung 28,0 cmH₂O betrug (siehe Tab. 20 und Abb. 19). Die beschriebene Verringerung des maximalen Detrusordruckes während der Miktion durch die intravenöse Gabe von TCD wurde im Wilcoxon-Test mit $p=0,002$ als hoch signifikant bewertet.

3.2.3 Maximale Flussgeschwindigkeit bei Miktion

Bei dieser Messung wurde während der Miktion die maximale Flussgeschwindigkeit in ml/s gemessen. Auch hier wurden die Werte der nativen Messung mit den Werten der Messung nach TCD-Gabe verglichen. Patienten, bei denen es unter der Verabreichung von TCD zu einem Harnverhalt kam, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

		nativ	TCD
n		54	54
Mittelwert in ml/s		11,7	9,7
Median in ml/s		10,5	8,5
Standardabweichung in ml/s		7,25	6,7
Varianz in (ml/s) ²		52,69	45,16
Minimum in ml/s		1	0
Maximum in ml/s		39	30
Perzentile	25 in ml/s	6,8	4,75
	50 in ml/s	10,5	8,5
	75 in ml/s	15,3	12,0

Tabelle 21: Maximale Flussgeschwindigkeit bei der Miktion nativ und TCD

In der nativen Messung fand sich für die maximale Flussgeschwindigkeit einen Median von 10,5 ml/s, während in der Messung nach TCD-Gabe die maximale Flussgeschwindigkeit im Median 8,5 ml/s betrug (siehe Tab. 21 und Abb. 20).

Die beschriebene Veränderung durch die i.v.- Gabe von Trosipiumchlorid wird im Wilcoxon -Test mit $p=0,092$ als nicht signifikant bewertet.

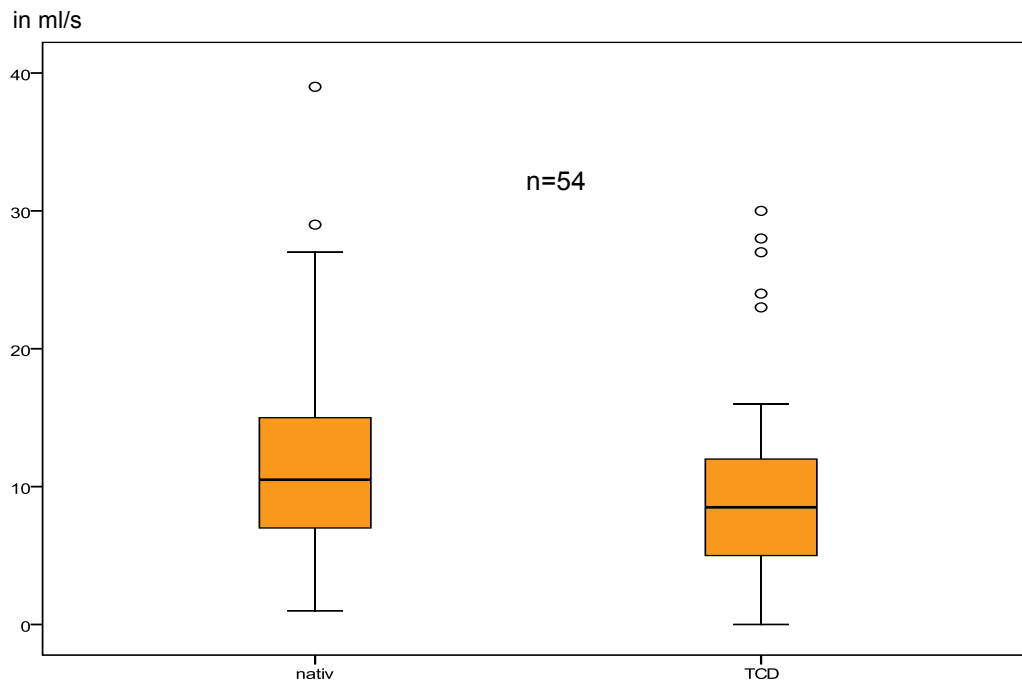


Abbildung 20: Vergleich der maximalen Flussgeschwindigkeit bei Miktion nativ und TCD

3.2.4 Auftreten von Restharn

Hier werden die Häufigkeiten beim Auftreten von Restharn beschrieben. Das Auftreten von Restharn wurde als positiv bewertet, sobald ein gemessener Restharn von mehr als 15% des maximalen Blasenfüllungsvolumens nach Miktion in der Blase verblieb. Eine kleinere Menge wurde nicht als Restharn gewertet. Patienten, bei denen es unter der Verabreichung von TCD zu einem Harnverhalt kam, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

In der nativen Messung wurde bei 12 Patienten (22,2%) das Auftreten von Restharn beobachtet, bei der Messung nach TCD-Gabe galt dies für 35 Patienten (64,8%) (siehe Abb. 21 und Tab. 22).

	TCD - Restharn		
	nein	ja	
nativ - Restharn	Anzahl	Anzahl	Summe
nein	17	25	42 (77,8%)
ja	2	10	12 (22,2%)
Summe	19 (35,2%)	35 (64,8%)	54 (100%)

Tabelle 22: Häufigkeiten des Auftretens von Restharn nativ und TCD

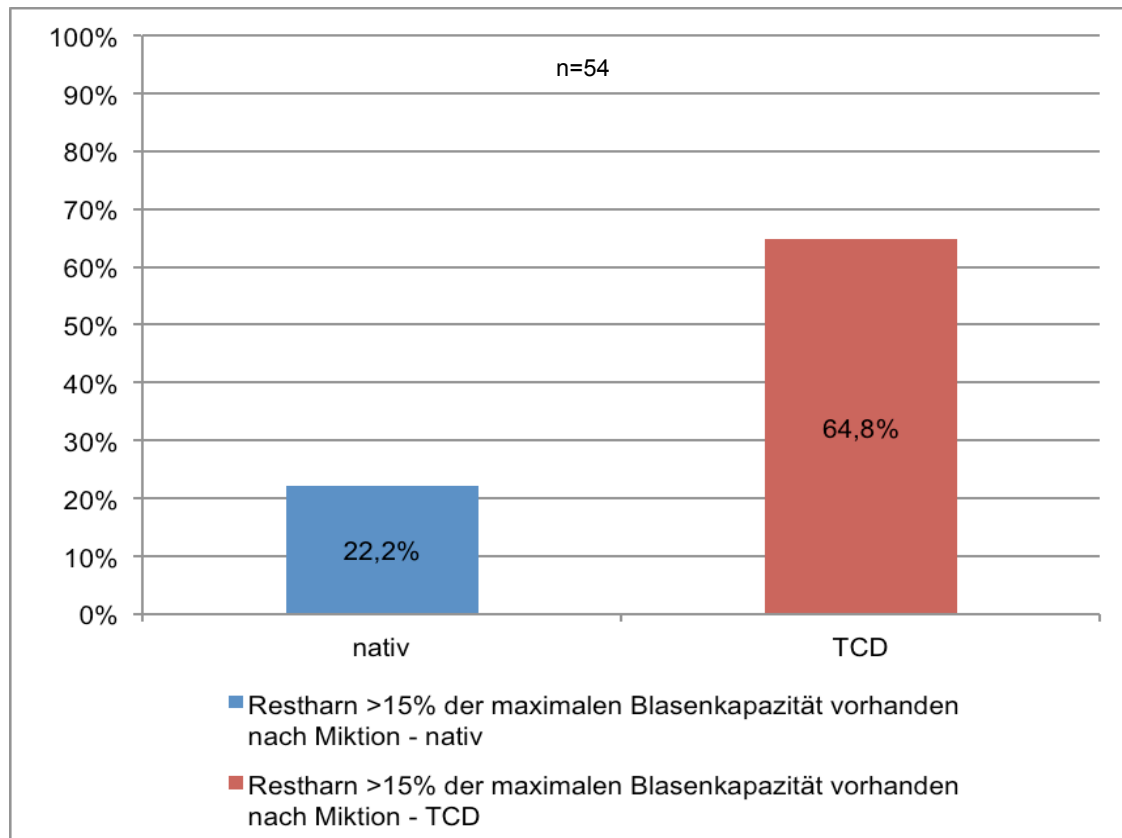


Abbildung 21: Häufigkeit des Auftretens von Restharn nativ und TCD

Es war eine Zunahme der Häufigkeiten für das Auftreten von Restharn zu verzeichnen. Diese Zunahme wurde anhand des McNemar-Tests mit $p < 0,001$ als höchst signifikant bewertet.

3.2.5 Restharmenge nach Miktion

Im Anschluss an die Miktion wurde die Restharmenge bei jedem Patienten ohne Harnverhalt nach Entleerung der Blase mit Katheter gemessen. Im Folgenden wurde die gemessene Restharmenge der nativen Messungen mit der gemessenen Restharmenge der TCD-Messungen verglichen.

Es zeigt sich, dass in der nativen Messung nach der Miktion im Median eine Restharmenge von 0,0 ml gemessen wurde. Demgegenüber wurde in der Messung nach TCD-Gabe für die Restharmenge ein Median von 115,5 ml beobachtet. Die Veränderung war im Wilcoxon-Test bei gepaarten Stichproben mit $p < 0,001$ als höchst signifikant bewertet worden.

		nativ	TCD
n		54	54
Mittelwert in ml		17,5	149,3
Median in ml		0,0	115,5
Standardabweichung in ml		42,3	156,1
Varianz in (ml) ²		1789,7	24374,7
Spannweite in ml		230,0	574,0
Minimum in ml		0	0
Maximum in ml		230	574
Perzentile	25 in ml	0,0	2,3
	50 in ml	0,0	115,5
	75 in ml	9,8	276,3

Tabelle 23: Restharmenge nach Miktion nativ und TCD

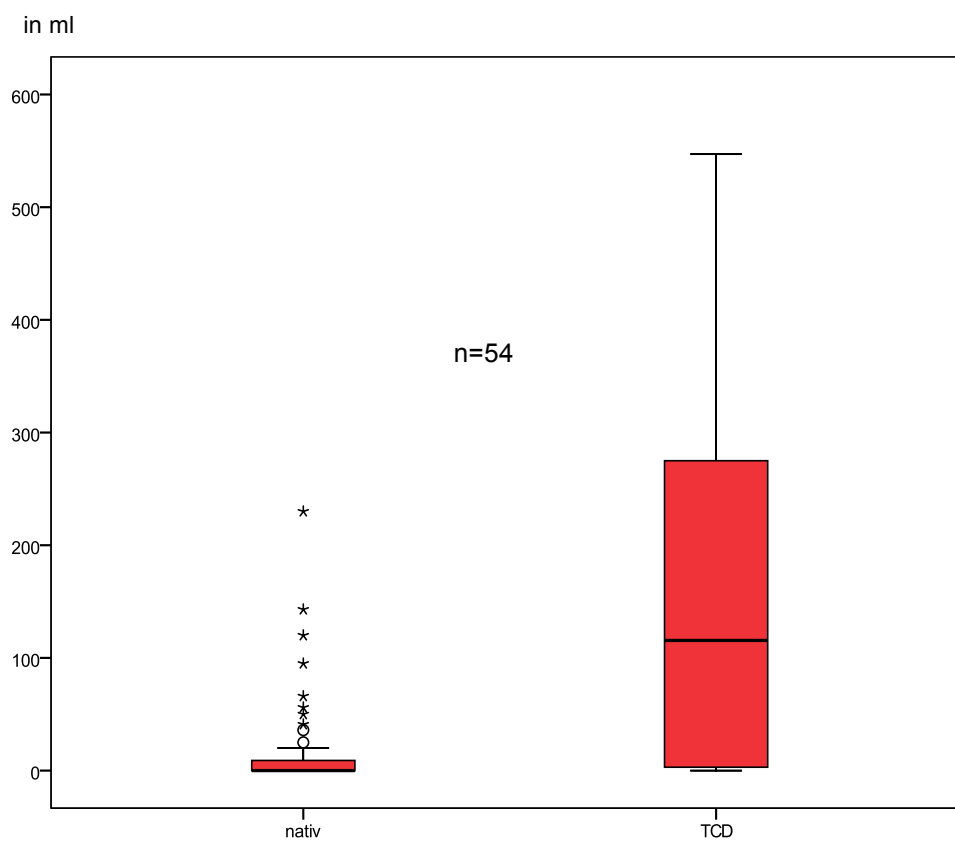


Abbildung 22: Restharmenge nach Miktion nativ und TCD

3.3 Korrelationsanalysen

Nach Abschluss oben beschriebener Berechnungen wurde eine Korrelationsanalyse aller Daten erhoben. Die im Folgenden aufgeführten Korrelationen wurden sowohl im Pearson'schen Korrelationskoeffizienten als auch im Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet. Sie sind in der Tabelle gelb markiert, sofern ihr Ergebnis mindestens $|r| = 0,5$ ergab.

Es fand sich eine positive Korrelation der Senkung des maximalen Detrusordruckes während der gesamten Blasenfüllungsphase mit dem primär nativ gemessenen maximalen Detrusordruck während der gesamten Blasenfüllungsphase. Somit gilt: je höher der primär nativ gemessene maximale Detrusordruck während der gesamten Blasenfüllungsphase war, desto höher war die Verkleinerung des maximalen Detrusordruckes durch die i.v.-Gabe von TCD. Dieser Zusammenhang wird nach Pearson mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,849$ und mit einer Signifikanz von $p<0,001$ bewertet. Etwas weniger deutlich, aber auch hoch signifikant war die positive Korrelation des maximalen nativen Detrusordruckes bei der ersten DHA mit der Verkleinerung des maximalen Detrusordruckes während der gesamten Blasenfüllungsphase durch die TCD-Gabe.

Der maximale Detrusordruck während der gesamten Blasenfüllungsphase in der nativen Messung korrelierte positiv mit dem maximalen Detrusordruck der ersten DHA in der nativen Messung. Je höher der maximale Detrusordruck der ersten DHA in der nativen Messung, desto höher war der maximale Detrusordruck während der gesamten Blasenfüllungsphase in der nativen Messung. Dieser Zusammenhang wurde nach Pearson mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,739$ und mit einer Signifikanz von $p<0,001$ bewertet.

Der maximale Detrusordruck aller DHA in der nativen Messung korrelierte positiv mit dem maximalen Detrusordruck bei Miktion in der nativen Messung. Demnach galt für die native Messung: je höher der maximale Detrusordruck während der gesamten Blasenfüllungsphase, desto höher war auch der maximale Detrusordruck bei Miktion. Dieser Zusammenhang wurde nach Pearson mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,702$ und mit einer Signifikanz von $p<0,001$ bewertet (siehe Tab. 24).

Das Blasenfüllungsvolumen bei der ersten Detrusorhyperaktivität in der nativen Messung korrelierte positiv mit dem maximalen Blasenfüllungsvolumen der nativen Messung. Je höher das Blasenfüllungsvolumen bei der ersten DHA, desto höher war das maximale Blasenfüllungsvolumen und umgekehrt. Dieser Zusammenhang wurde nach Pearson mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,758$ und mit einer Signifikanz von $p<0,001$ bewertet.

		P_{\max} bei erster DHA - nativ	P_{\max} aller DHA - nativ	P_{\max} bei Miktion - nativ	Verkleinerung P_{\max} aller DHA durch TCD- Gabe	Vergrößerung BFV bei erster DHA durch TCD-Gabe
P_{\max} bei erster DHA - nativ	Korr. nach Pearson (r)	1	0,739**	0,308**	0,653**	0,084
	Signifikanz (2-seitig; p- Wert)		<0,001	0,008	<0,001	0,480
	n	73	73	73	73	73
P_{\max} aller DHA - nativ	Korr. nach Pearson (r)	0,739**	1	0,702**	0,849**	0,235*
	Signifikanz (2-seitig; p- Wert)	<0,001		<0,001	<0,001	0,045
	n	73	73	73	73	73
BFV bei erster DHA - nativ	Korr. nach Pearson (r)	-0,030	-0,050	0,036	-0,062	-0,312**
	Signifikanz (2-seitig; p- Wert)	0,800	0,673	0,764	0,605	0,007
	n	73	73	73	73	73
max. BFV - nativ	Korr. nach Pearson (r)	-0,120	-0,006	0,186*	-0,040	-0,270*
	Signifikanz (2-seitig; p- Wert)	0,310	0,958	0,050	0,738	0,021
	n	73	73	112	73	73
P_{\max} bei Miktion - nativ	Korr. nach Pearson (r)	0,308**	0,702**	1	0,467**	0,246*
	Signifikanz (2-seitig; p- Wert)	0,008	<0,001		<0,001	0,036
	n	73	73	112	73	73
Verkleinerung P_{\max} aller DHA durch TCD-Gabe	Korr. nach Pearson (r)	0,653**	0,849**	0,467**	1	0,264*
	Signifikanz (2-seitig; p- Wert)	<0,001	<0,001	<0,001		0,024
	n	73	73	73	73	73
** Die Korrelation ist auf dem Niveau von <0,01 (2-seitig) signifikant.						
* Die Korrelation ist auf dem Niveau von <0,05 (2-seitig) signifikant.						
gelb markiert: Korrelationen, die im Pearson'schen Korrelationskoeffizienten als auch im Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman mit mindestens $ r =0,5$ bewertet wurden						

Tabelle 24: Korrelationsanalysen zu P_{\max} und zu Veränderungen durch TCD-Gabe

Das Blasenfüllungsvolumen bei der ersten Detrusorhyperaktivität in der nativen Messung korrelierte positiv mit dem Blasenfüllungsvolumen beim ersten Urinverlust der nativen Messung. Somit gilt für die native Messung: je niedriger das Blasenfüllungsvolumen bei der ersten DHA war, desto niedriger war das Blasenfüllungsvolumen beim ersten Urinverlust. Dieser Zusammenhang wurde nach Pearson mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,812$ und jeweils mit einer Signifikanz von $p=0,01$ bewertet.

		BFV bei 1. DHA - nativ	max. BFV - nativ	max. BFV - TCD	BFV bei 1. UV - nativ	BFV bei 1. UV - TCD
BFV bei 1. DHA - nativ	r nach Pearson	1	0,758**	0,245**	0,812**	0,046
	Signifikanz (2-seitig)		<0,001	0,01	<0,001	0,80
	n	112	112	112	51	33
max. BFV - nativ	r nach Pearson	0,758**	1	0,323**	0,789**	0,259
	Signifikanz (2-seitig)	<0,001		0,001	<0,001	0,15
	n	112	112	112	51	33
BFV bei 1. UV - nativ	r nach Pearson	0,812**	0,789**	0,258	1	0,207
	Signifikanz (2-seitig)	<0,001	<0,001	0,07		0,36
	n	51	51	51	51	22
UV-Menge pro 100 ml Inf.vol. - nativ	r nach Pearson	-0,039	-0,187	-0,031	-0,213	0,074
	Signifikanz (2-seitig)	0,78	0,19	,83	0,13	0,74
	n	51	51	51	51	22
UV-Menge pro 100 ml Inf.vol.- TCD	r nach Pearson	-0,057	-0,020	-0,271	0,014	-0,167
	Signifikanz (2-seitig)	0,75	0,91	0,13	0,95	0,35
	n	33	33	33	22	33
** Die Korrelation ist auf dem Niveau von <0,01 (2-seitig) signifikant. * Die Korrelation ist auf dem Niveau von <0,05 (2-seitig) signifikant. gelb markiert: Korrelationen, die im Pearson'schen Korrelationskoeffizienten als auch im Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman mit mindestens $ r =0,5$ bewertet wurden						

Tabelle 25: Korrelationsanalysen zum max. Blasenfüllungsvolumen, zum BFV bei erster DHA und zum Urinverlust

Das Blasenfüllungsvolumen beim ersten Urinverlust in der nativen Messung korrelierte positiv mit dem maximalen Blasenfüllungsvolumen der nativen Messung. Demnach zeigte sich: je niedriger das Blasenfüllungsvolumen beim ersten Urinverlust, desto

niedriger war auch das maximale Blasenfüllungsvolumen. Dieser Zusammenhang wurde nach Pearson mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,789$ und jeweils mit einer Signifikanz von $p=0,01$ bewertet (siehe Tab. 25).

Der beschriebene Zusammenhang zwischen dem Blasenfüllungsvolumen beim ersten Urinverlust und dem maximalen Blasenfüllungsvolumen, als auch zwischen dem BFV bei der ersten DHA und dem max. Blasenfüllungsvolumen fand sich ebenso für die Messung nach TCD-Gabe. Hierbei betrug der Korrelationskoeffizient nach Pearson $r=0,906$ bzw. $r=0,614$. Für diese Korrelation wurde ebenso jeweils ein Signifikanzniveau von $p<0,001$ beschrieben.

Zusätzlich zeigte sich nach Gabe von TCD eine höchst signifikante Korrelation zwischen dem Blasenfüllungsvolumen beim ersten Auftreten einer DHA mit dem ersten Auftreten eines Urinverlustes ($r=0,650$) (siehe Tab. 26).

		BFV bei 1. DHA - TCD	max. BFV - TCD	BFV bei 1. UV - TCD
BFV bei 1. DHA - TCD	r nach Pearson	1	0,614**	0,650**
	Signifikanz (2-seitig)		<0,001	<0,001
	n	73	73	25
max. BFV - TCD	r nach Pearson	0,614**	1	0,906**
	Signifikanz (2-seitig)	<0,001		<0,001
	n	73	112	33
BFV bei 1. UV - TCD	r nach Pearson	0,650**	0,906**	1
	Signifikanz (2-seitig)	<0,001	<0,001	
	n	25	33	33
** Die Korrelation ist auf dem Niveau von $<0,01$ (2-seitig) signifikant. gelb markiert: Korrelationen, die im Pearson'schen Korrelationskoeffizienten als auch im Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman mit mindestens $ r =0,5$ bewertet wurden				

Tabelle 26: Korrelationsanalysen zum max. Blasenfüllungsvolumen, zum BFV bei erster DHA und zum BFV bei erstem UV nach TCD-Gabe

Der maximale Detrusordruck bei Miktion in der nativen Messung korrelierte positiv mit der Verkleinerung des maximalen Detrusordruckes bei Miktion nach TCD-Gabe. Je größer der nativ gemessene Detrusordruck bei Miktion, desto deutlicher verkleinerte sich der Detrusordruck bei Miktion nach TCD-Gabe. Diese Korrelation wurde mit einem Korrelationskoeffizienten nach Pearson von $r=0,708$ und mit einer Signifikanz von $p<0,001$ bewertet (siehe Tab.27).

		max. Detrusordruck bei Miktion - nativ
Verminderung des max. Detrusordruckes bei Miktion nach TCD-Gabe	r nach Pearson	0,708**
	Signifikanz (2-seitig)	<0,001
	n	112
** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von <0,01 (2-seitig) signifikant. gelb markiert: siehe oben		

Tabelle 27: Korrelation zum maximalen Detrusordruckes bei Miktion

Es fand sich eine positive Korrelation des nativ gemessenen maximalen Flow bei Miktion zur Verminderung des maximalen Flow bei Miktion nach TCD-Gabe. Je größer der maximale Flow in der Nativmessung war, desto stärker war die Verminderung des maximalen Flow bei Miktion nach TCD-Gabe. Diese Korrelation wurde nach Pearson mit $r=0,598$ und einer Signifikanz von $p<0,001$ bewertet (siehe Tab. 28).

		maximaler Flow bei Miktion - nativ	Verminderung des maximalen Flow bei Miktion nach TCD-Gabe
maximaler Flow bei Miktion - nativ	r nach Pearson	1	0,598**
	Signifikanz (2-seitig)		<0,001
	n	112	112
** . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant. gelb markiert: siehe oben			

Tabelle 28: Korrelation zum maximalen Flow bei Miktion

3.4 Einfluss des Geschlechts

3.4.1 Einfluss des Geschlechts auf die Füllungsphase

3.4.1.1 Maximales Peak bei erster DHA

Männliche und weibliche Patienten unterschieden sich bezüglich des maximalen Detrusordruckes während der ersten DHA wie folgt: der Mittelwert der Männer betrug 49,5 cmH₂O (Median 37,0 cmH₂O), während der Mittelwert der Frauen 25,8 cmH₂O (Median 20,0 cmH₂O) betrug. Dieser Unterschied mit $p=0,001$ als höchst signifikant bewertet.

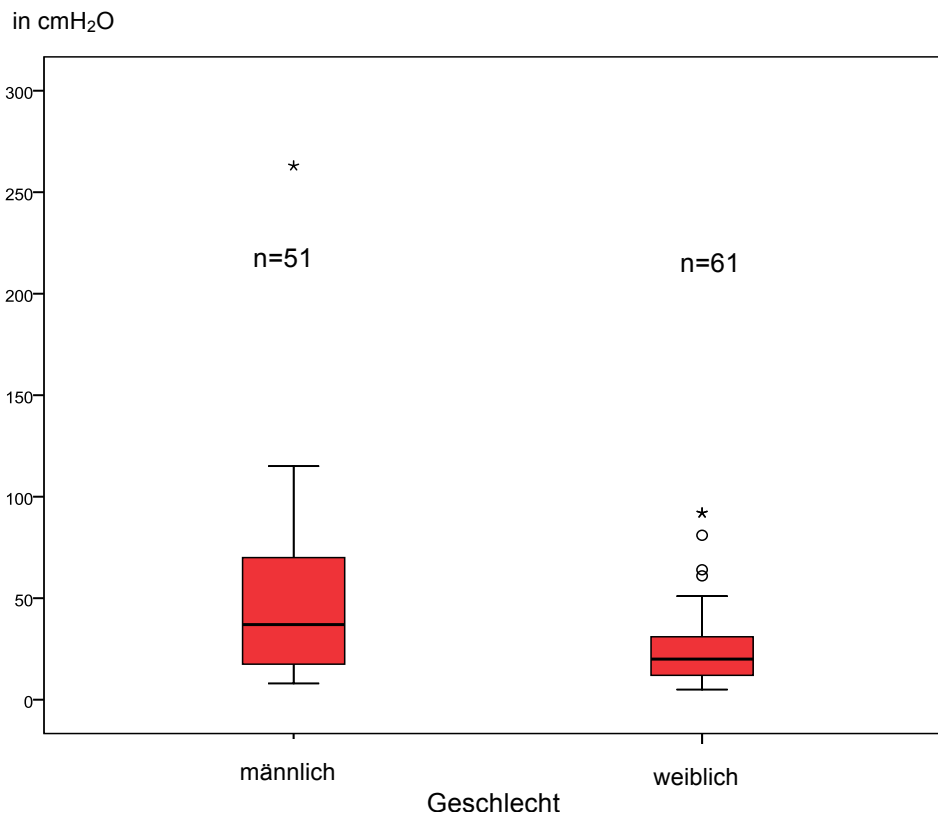


Abbildung 23: Maximaler Peak bei erster DHA nativ für männliche und weibliche Patienten

3.4.1.2 Maximaler Peak der gesamten Blasenfüllungsphase

Der Mittelwert aller Patienten betrug 50,6 cmH₂O. Männliche und weibliche Patienten unterschieden sich in diesem Parameter von der Gesamtmenge wie folgt: der Mittelwert der Männer betrug 72,8 cmH₂O (Median 64,0 cmH₂O), während der Mittelwert der Frauen 32,1 cmH₂O (Median 27,0 cmH₂O) betrug. Dieser Unterschied war mit $p < 0,001$ höchst signifikant.

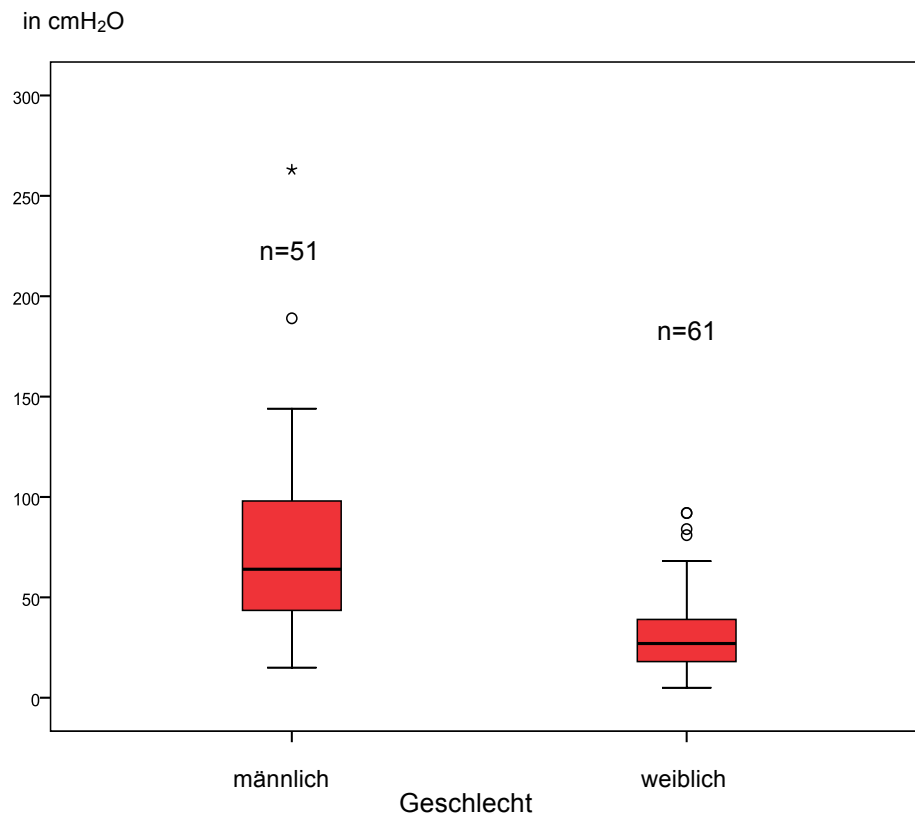


Abbildung 24: Max. Peak der gesamten Blasenfüllungsphase nativ für männliche und weibliche Patienten

3.4.1.3 Füllungsvolumen bei dem ersten Auftreten einer DHA

Der Mittelwert des Füllungsvolumens bei dem ersten Auftreten einer DHA betrug für die Grundgesamtheit bei der nativen Messung 74,2 ml. Männliche und weibliche Patienten unterschieden sich hierin folgendermaßen: der Mittelwert der männlichen Patienten betrug 82,3 ml (Median 55,0 ml), der Mittelwert der weiblichen Patienten 67,5 ml (Median 49,0 ml). Der Unterschied wurde jedoch mit $p = 0,23$ als nicht signifikant bewertet.

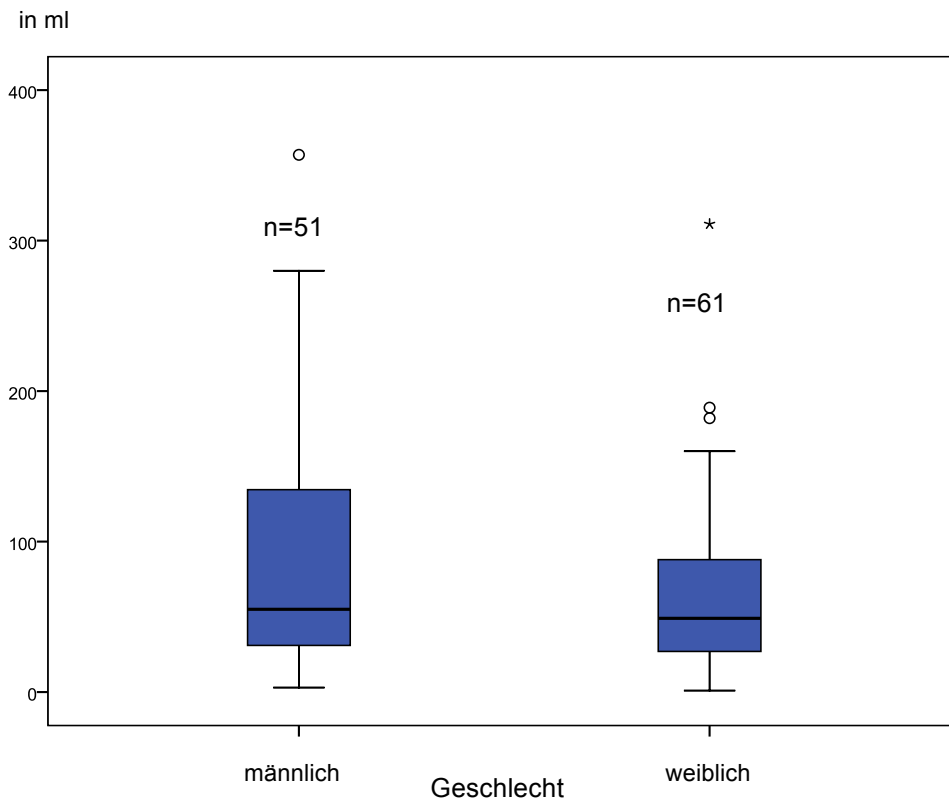


Abbildung 25: Füllungsvolumen bei erster DHA nativ für männliche und weibliche Patienten

3.4.1.4 Anzahl DHA pro 100 ml Füllungsvolumen

In der nativen Messung war der Mittelwert der männlichen Patienten 1,78 (Median 1,12), der Mittelwert der weiblichen Patienten 2,65 (Median 1,92) DHA pro 100 ml Infusionsvolumen. Der Unterschied zwischen den Geschlechtern wurde mit $p=0,038$ als signifikant bewertet. Der Unterschied in der Anzahl der DHA pro 100 ml Füllungsvolumen zwischen männlichen und weiblichen Patienten in der Messung der Anzahl an DHA pro 100 ml Füllungsvolumen nach TCD-Gabe war mit $p=0,756$ nicht signifikant. Der Mittelwert der männlichen Patienten war hier 0,54, der der weiblichen Patienten 0,62 DHA pro 100 ml Füllungsvolumen.

3.4.1.5 Detrusor Overactivity Index

Es wurden die DOI-Werte der männlichen Patienten mit den DOI-Werten der weiblichen Patienten verglichen. In der nativen Messung betrug der Mittelwert der

männlichen Patienten 0,93 cmH₂O/ml (Median 0,61 cmH₂O/ml), der Mittelwert der weiblichen Patienten 0,67 cmH₂O/ml (Median 0,48 cmH₂O/ml). Dieser Unterschied wurde mit $p=0,157$ als nicht signifikant bewertet.

In der Messung nach TCD-Gabe wurde ein Mittelwert des DOI-Werts für die männlichen Patienten mit 0,25 cmH₂O/ml (Median 0,12 cmH₂O/ml) errechnet, während dieser Wert für die weiblichen Patienten 0,12 cmH₂O/ml (Median 0,09 cmH₂O/ml) betrug. Hierbei handelte es sich mit $p=0,030$ um einen signifikanten Unterschied.

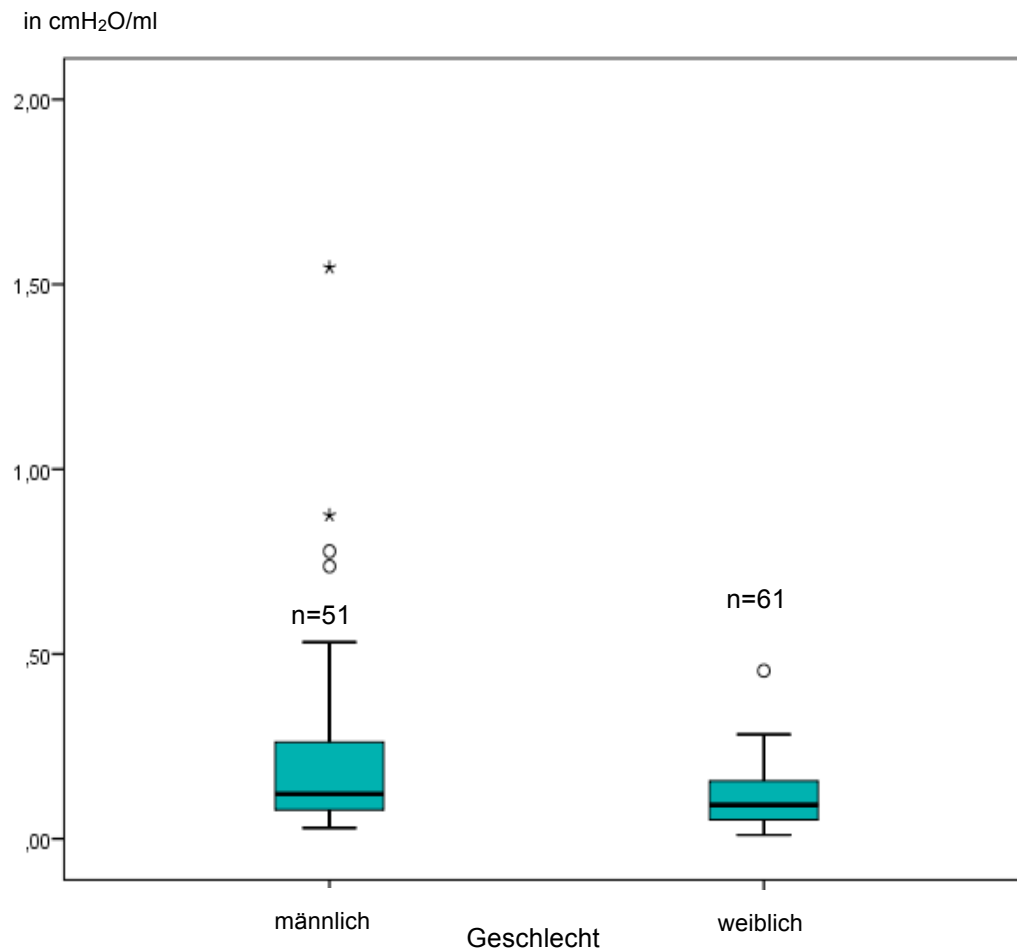


Abbildung 26: Detrusor Overactivity Index nach TCD-Gabe für männliche und weibliche Patienten

3.4.1.6 Maximales Blasenfüllungsvolumen

Männliche Patienten wiesen bei der nativen Messung im Mittelwert mit 141,1 ml (Median 102,0 ml) ein höheres maximales Blasenfüllungsvolumen auf als weibliche Patienten, deren maximales Blasenfüllungsvolumen im Mittel 110,2 ml (Median 87,0 ml) betrug. Dieser Unterschied wurde mit $p=0,059$ als nicht signifikant bewertet.

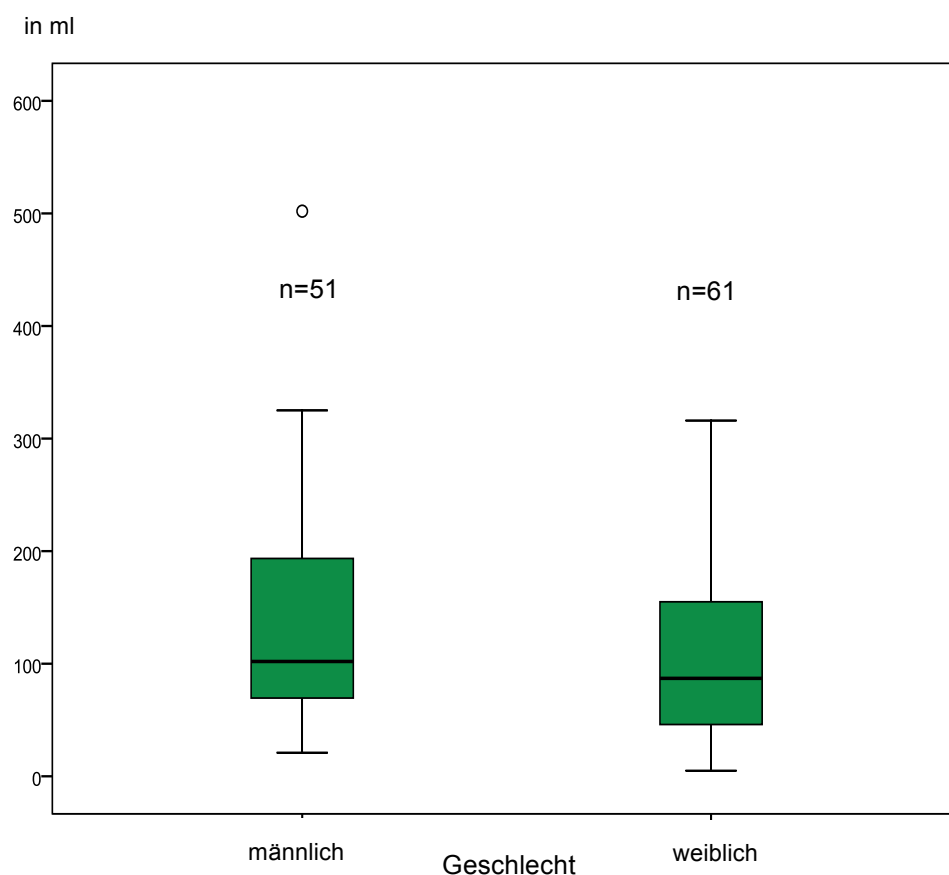


Abbildung 27: Max. Blasenfüllungsvolumen nativ für männliche und weibliche Patienten

Aus den Werten des maximalen Blasenfüllungsvolumens wurde als ergänzender Parameter die Zunahme des maximalen Blasenfüllungsvolumens errechnet. Ein signifikanter Unterschied der Zunahme des maximalen Blasenfüllungsvolumens durch TCD-Gabe zwischen männlichen und weiblichen Patienten konnte nicht beobachtet werden ($p=0,157$).

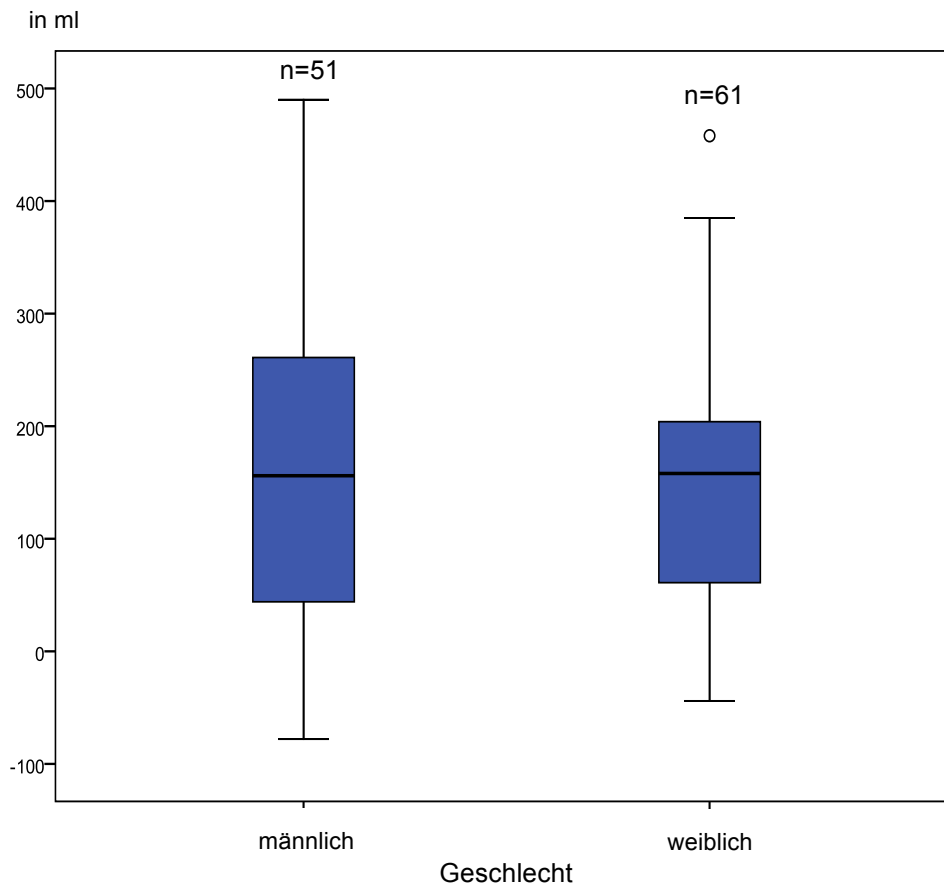


Abbildung 28: Zunahme des maximalen Blasenfüllungsvolumens nach TCD-Gabe für männliche und weibliche Patienten

3.4.1.7 Blasenfüllungsvolumen bei erstem Urinverlust

Beim Vergleich des Auftretens eines Urinverlustes zwischen männlichen und weiblichen Patienten in der nativen Untersuchung ergab sich Folgendes: bei 18 männlichen Patienten trat ein Urinverlust auf. Der erste Urinverlust trat hier im Mittel bei einem Blasenfüllungsvolumen von 124,4 ml (Median 70,5 ml) auf. Bei weiblichen Patienten trat bei 33 Patienten ein Urinverlust auf. Der Mittelwert des Blasenfüllungsvolumens beim ersten Urinverlust lag bei 75,3 ml (Median 54,0 ml). Dieser Unterschied wurde zwischen den Geschlechtern mit $p=0,137$ als nicht signifikant bewertet.

Auch in der Messung nach TCD-Gabe war für diesen Parameter zwischen den Geschlechtern kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen ($p=0,969$). Bei 10 männlichen Patienten trat ein Urinverlust auf. Das mittlere Blasenfüllungsvolumen beim ersten Urinverlust betrug hier 180,2 ml (Median 119,0 ml). Bei 23 weiblichen Patienten kam es nach TCD-Gabe zu einem Urinverlust. Dieser trat zuerst bei einem mittleren Blasenfüllungsvolumen von 180,1 ml auf (Median 161,0 ml).

3.4.1.8 Urinverlust pro 100 ml Infusionsvolumen

Der Vergleich der männlichen Patienten mit den weiblichen Patienten ergab keinen signifikanten Unterschied in der errechneten Menge des Urinverlustes pro 100 ml Infusionsvolumen (nativ $p=0,875$, nach TCD $p=0,724$).

3.4.2 Einfluss des Geschlechts auf die Miktionsphase

3.4.2.1 Maximaler Detrusordruck bei Miktion

Beim Vergleich des maximalen Detrusordruckes bei den männlichen Patienten mit dem der weiblichen Patienten zeigte sich folgender Unterschied:

In der nativen Untersuchung ergab sich für die männlichen Patienten ein maximaler Detrusordruck von im Mittel $66,6 \text{ cmH}_2\text{O}$ (Median $59,0 \text{ cmH}_2\text{O}$), während der arithmetische Mittelwert für die weiblichen Patienten $34,0 \text{ cmH}_2\text{O}$ (Median $29,0 \text{ cmH}_2\text{O}$) ergab. Dieser Unterschied war höchst signifikant ($p<0,001$) (Siehe Tab. 29).

In der TCD-Messung beobachtete man für diesen Parameter keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern. Der Mittelwert des maximalen Detrusordruckes während der Miktion betrug bei den männlichen Patienten $35,7 \text{ cmH}_2\text{O}$ (Median $28,0 \text{ cmH}_2\text{O}$) und bei den weiblichen Patienten $29,5 \text{ cmH}_2\text{O}$ (Median $25,0 \text{ cmH}_2\text{O}$). Der Unterschied war mit $p=0,262$ nicht signifikant.

3.4.2.2 Restharmenge nach Miktion

Der Vergleich der Restharmenge nach Miktion bei den männlichen Patienten mit den Werten der weiblichen Patienten zeigte folgenden Unterschied auf:

In der nativen Untersuchung ergab sich für die männlichen Patienten eine Restharmenge von im Mittel $46,3 \text{ ml}$ (Median $7,0 \text{ ml}$), während der arithmetische Mittelwert für die weiblichen Patienten $22,3 \text{ ml}$ (Median $10,0 \text{ ml}$) ergab. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,710$).

Auch bei der Restharmenge in der Messung nach TCD-Gabe ließ sich zwischen den Geschlechtern kein signifikanter Unterschied beobachten ($p=0,894$) (Siehe Tab. 29).

	Geschlecht	n	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Restharn nach Miktion – nativ in ml	männlich	27	46,3	72,2	1,0	240,0
	weiblich	23	22,3	25,8	1,0	95,0
Restharn nach Miktion – TCD in ml	männlich	42	269,2	156,4	14,0	574,0
	weiblich	50	262,0	155,3	3,0	547,0
Max. Detrusordruck bei Miktion - nativ in cmH ₂ O	männlich	51	66,6	30,9	16,0	162,0
	weiblich	61	34,0	21,6	6,0	100,0
Max. Detrusordruck bei Miktion - TCD in cmH ₂ O	männlich	51	35,7	24,3	6,0	107,0
	weiblich	53	29,6	21,5	1,0	98,0
Max. Flow bei Miktion – nativ in ml/s	männlich	51	9,8	6,1	2,0	30,0
	weiblich	61	10,9	6,6	1,0	39,0
Max. Flow bei Miktion – TCD in ml/s	männlich	31	7,3	6,9	2,0	30,0
	weiblich	46	8,3	6,1	2,0	28,0

Tabelle 29: Miktionsparameter für männliche und weibliche Patienten

3.4.2.3 Maximale Flussgeschwindigkeit bei der Miktion

Der Vergleich der Werte der maximalen Flussgeschwindigkeit bei der Miktion der männlichen Patienten (im Mittel 9,8 ml/s nativ bzw. 7,3 ml/s nach TCD-Gabe) mit denen der weiblichen Patienten (im Mittel 10,9 ml/s nativ bzw. 8,3 ml/s nach TCD-Gabe) ergab weder für die native Untersuchung ($p=0,267$) noch für die TCD-Messung ($p=0,333$) einen signifikanten Unterschied (Siehe Tab. 29).

3.5 Ergebnisse nach Diagnosegruppen

3.5.1 Diagnosegruppierungen

Die Gesamtheit der 112 Patienten wurde entsprechend der Ursache der bestehenden Detrusorhyperaktivität in drei verschiedene Diagnosegruppen aufgeteilt. Hierbei ließ sich für 35 Patienten eine sicher neurogene Ursache der Detrusorhyperaktivität festlegen (siehe Tab. 30). Bei 17 Patienten ist die Ursache der Detrusorhyperaktivität allein im Vorliegen einer urodynamisch relevanten subvesikalen Obstruktion (SVO) zu

finden. Eine weitere Gruppe bildet die Gruppe mit idiopathischer DHA, für die weder eine neurologische Grunderkrankung noch eine subvesikale Obstruktion als Ursache der bestehenden Detrusorhyperaktivität wahrscheinlich erscheint.

	Häufigkeit	Prozent
neurogene Detrusorhyperaktivität	35	31,3%
SVO (sekundäre DHA)	17	15,2%
Idiopathische DHA	50	44,7%
sowohl neurologische Grunderkrankung, als auch SVO (Ausschluss)	10	8,9%

Tabelle 30: Gruppenbildung nach Diagnosen

Bei 10 Patienten war sowohl eine neurologische Erkrankung, als auch eine subvesikale Obstruktion als Ursache für die bestehende Detrusorhyperaktivität möglich. Diese Patienten werden von den nachfolgenden Berechnungen ausgeschlossen.

3.5.2 Vergleich neurogene Detrusorhyperaktivität versus nicht-neurogene Detrusorhyperaktivität

Dieses Kapitel beschreibt Unterschiede zwischen den Messungen der Patienten mit einer neurogenen Detrusorhyperaktivität und den Patienten mit einer nicht-neurogenen Detrusorhyperaktivität. Die Patientengruppen setzen sich wie folgt zusammen:

	Häufigkeit	in Prozent
nicht-neurogene Detrusorhyperaktivität	67	59,8%
neurogene Detrusorhyperaktivität	35	31,3%
Gesamt	102	91,1%

Tabelle 31: Gruppe neurogene und nicht-neurogene DHA

Hierbei wird auf Unterschiede in der nativen Messung als auch in der Messung nach TCD-Gabe und zusätzlich auf Veränderungen zwischen beiden Messungen eingegangen.

Da es sich um ein multiples Testen mit begrenztem Patientenkollektiv handelte, nahmen wir aus Gründen der verminderten statistischen Aussagekraft von dem Versuch Abstand, signifikante Ergebnisse zu liefern. Es erfolgte lediglich der

beschreibende Vergleich der Mittelwerte der im Rahmen der urodynamischen Untersuchungen gewonnenen Parameter.

Patienten unseres Kollektivs mit einer neurogenen Detrusorhyperaktivität waren im Mittel 55,0 Jahre alt, während Patienten mit einer nicht-neurogenen Detrusorhyperaktivität im Mittel 58,9 Jahre alt waren (siehe Tab. 32).

Von den Patienten mit einer neurogenen Detrusorhyperaktivität waren 10 Patienten männlich und 25 Patienten weiblich. 31 Patienten mit einer nicht-neurogenen Detrusorhyperaktivität waren männlich, 36 waren weiblich.

		n	Mittelwert [Jahre]	Standardabweichung [Jahre]	95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert		Minimum [Jahre]	Maximum [Jahre]
					Untergrenze [Jahre]	Obergrenze [Jahre]		
Alter	nicht-neurogen	67	58,9	13,1	55,7	62,1	29	82
	neurogen	35	55,0	16,3	50,4	61,6	27	88

Tabelle 32: Alter der Patienten mit neurogener und nicht-neurogener Detrusorhyperaktivität im Vergleich

3.5.2.1 Vergleich von qualitativen Parametern

Entsprechend der Einschlusskriterien hatten alle Patienten beider Gruppen in der nativen Messung eine Detrusorhyperaktivität. In der Messung nach TCD-Gabe kam es bei 22 Patienten (62,9%) mit neurogener DHA weiterhin zu einer Detrusorhyperaktivität, von den Patienten mit nicht-neurogener DHA waren es 42 Patienten (62,7%) (siehe Tab. 33).

	neurogen	nicht-neurogen
männlich	10	31
weiblich	25	36
Vorhandensein DHA - nativ	35 (100%)	67 (100%)
Vorhandensein DHA - TCD	22 (62,9%)	42 (62,7%)
Harnverhalt – nativ	0	0
Harnverhalt - TCD	23 (65,7%)	30 (44,8%)

Tabelle 33: Vergleich qualitative Parameter neurogene vs. nicht-neurogene DHA

In der nativen Messung kam es in keiner Diagnosegruppe zum Harnverhalt. Nach Gabe von TCD kam es bei 23 Patienten (65,7%) mit neurogener DHA zum Harnverhalt, von den Patienten mit nicht-neurogener DHA waren es 30 (44,8%).

3.5.2.2 Vergleich von quantitativen Parametern

Patienten mit neurogener DHA zeigten in der nativen Messung einen maximalen intravesikalen Druck (P_{\max}) während der gesamten Blasenfüllungsphase von im Mittel 42,06 cmH₂O, bei Patienten mit nicht-neurogener DHA betrug der Wert 50,81 cmH₂O (siehe Tab. 34). In der Messung nach TCD-Gabe war P_{\max} der Patienten mit neurogener DHA im Mittel 17,81 cmH₂O, in der Vergleichsgruppe 20,12 cmH₂O. Bei Patienten mit einer neurogenen DHA kam es zu einer Verminderung von P_{\max} durch die intravenöse Gabe von TCD um 26,59 cmH₂O, bei Patienten mit einer nicht-neurogenen DHA um 32,86 cmH₂O (siehe Tab. 37).

Bei Patienten mit neurogener DHA trat in der nativen Messung bei einem Füllungsvolumen von 47,57 ml die erste DHA auf, während es bei Patienten mit nicht-neurogener DHA im Mittel bei 86,20 ml zur ersten DHA kam (siehe Tab. 35). Nach Gabe von TCD kam es bei Patienten mit neurogener DHA bei 119,36 ml zur ersten DHA, bei Patienten mit nicht-neurogener DHA bei 138,50 ml. Die Zunahme des Füllungsvolumens bis zum ersten Auftreten einer DHA durch die einmalige intravenöse Medikation von TCD betrug bei Patienten mit neurogener DHA 76,09 ml, bei Patienten mit nicht-neurogener DHA 42,93 ml (siehe Tab. 37).

Patienten mit neurogener DHA hatten auf 100 ml Infusionsvolumen gerechnet in der nativen Messung im Mittel 3,10 DHA, während die Anzahl an DHA bei den Patienten mit nicht-neurogener DHA 1,83 betrug (siehe Tab. 35). Nach TCD-Gabe kam es bei Patienten mit neurogener DHA während der Infusion von 100 ml Volumen im Mittel zu 0,60 DHA, in der Vergleichsgruppe zu 0,56 DHA.

Die Blasenkapazität in der nativen Messung betrug bei Patienten mit neurogener DHA 86,49 ml, bei Patienten mit nicht-neurogener DHA 143,46 ml (siehe Tab. 35). In der Messung nach TCD-Gabe hatten Patienten mit einer neurogenen DHA ein maximales Blasenfüllungsvolumen von 253,51 ml, Patienten in der Vergleichsgruppe kamen auf einen Mittelwert von 284,45 ml. Die Zunahme des maximalen Blasenfüllungsvolumens durch die einmalige intravenöse Medikation von TCD betrug bei Patienten mit neurogener DHA 167,03 ml, bei Patienten mit nicht-neurogener DHA 140,99 ml (siehe Tab. 37).

Bei Patienten mit neurogener DHA trat in der nativen Messung bei einem Füllungsvolumen von 59,25 ml der erste Urinverlust auf, während es bei Patienten mit nicht-neurogener DHA im Mittel bei 109,00 ml zum ersten Urinverlust kam (siehe Tab. 35). Nach Gabe von TCD kam es bei Patienten mit neurogener DHA bei 177,60 ml zum ersten Urinverlust, bei Patienten mit nicht-neurogener DHA bei 189,19 ml. Die Zunahme des Füllungsvolumens bis zum ersten Auftreten eines Urinverlustes durch die einmalige intravenöse Medikation von TCD betrug bei Patienten mit neurogener DHA 130,67 ml, bei Patienten mit nicht-neurogener DHA 138,33 ml (siehe Tab. 37).

Die Urinverlustmenge pro 100 ml Infusionsvolumen in der nativen Messung betrug bei Patienten mit neurogener DHA 45,58 ml, bei Patienten mit nicht-neurogener DHA 36,52 ml (siehe Tab. 35). Nach TCD-Gabe kam es bei den Patienten mit neurogener DHA pro 100 ml Infusionsvolumen zu einer Urinverlustmenge von 17,73 ml, bei Patienten mit nicht-neurogener DHA von 22,36 ml. Berücksichtigt wurden nur Patienten, bei denen es auch zum Urinverlust während der Füllungsphase kam.

Der Detrusor-Overactivity-Index in der nativen Messung betrug bei Patienten mit neurogener DHA 0,85 cmH₂O/ml, bei Patienten mit nicht-neurogener DHA 0,66 cmH₂O/ml (siehe Tab. 36). In der Messung nach TCD-Gabe hatten Patienten mit einer neurogenen DHA einen DOI von 0,16 cmH₂O/ml, Patienten in der Vergleichsgruppe kamen auf einen Mittelwert von 0,14 cmH₂O/ml.

		n	Mittelwert	Standardabweichung	Untergrenze 95%-CI	Obergrenze 95%-CI	Minimum	Maximum
P _{max} aller DHA – nativ [cmH ₂ O]	neurogen	35	42,06	39,30	6,64	28,56	55,56	7,00
	nicht-neurogen	67	50,81	39,59	4,84	41,15	60,46	5,00
P _{max} aller DHA – TCD [cmH ₂ O]	neurogen	22	17,82	16,27	10,60	25,03	4,00	66,00
	nicht-neurogen	42	20,12	15,63	15,25	24,99	2,00	84,00

Tabelle 34: Vergleich des maximalen intravesikalen Druckes neurogene DHA vs. nicht-neurogene DHA

		n	Mittelwert	Standardabweichung	Untergrenze 95%-CI	Obergrenze 95%-CI	Minimum	Maximum
Füllungsvolumen bei erster DHA – nativ [ml]	neurogen	35	47,57	35,54	35,36	59,78	9,00	137,00
	nicht-neurogen	67	86,20	70,38	69,13	103,46	1,00	357,00
Füllungsvolumen bei erster DHA – TCD [ml]	neurogen	22	119,36	78,87	84,39	154,33	1,00	330,00
	nicht-neurogen	42	138,50	86,93	111,41	165,59	12,00	340,00
Anzahl DHA pro 100 ml Inf.vol. – nativ [Anzahl]	neurogen	35	3,10	3,02	2,06	4,14	0,13	12,00
	nicht-neurogen	67	1,83	2,21	1,29	2,37	0,21	16,67
Anzahl DHA pro 100 ml Inf.vol. – TCD [Anzahl]	neurogen	35	0,60	0,68	0,37	0,84	0,00	2,76
	nicht-neurogen	67	0,56	0,60	0,41	0,70	0,00	2,40
max. Blasenfüllungsvolumen – nativ [ml]	neurogen	35	86,49	62,92	64,87	108,10	25,00	259,00
	nicht-neurogen	67	143,46	92,48	120,90	166,02	5,00	502,00
max. Blasenfüllungsvolumen – TCD [ml]	neurogen	35	253,51	108,23	216,33	290,69	66,00	501,00
	nicht-neurogen	67	284,45	125,55	253,82	315,07	96,00	555,00
Füllungsvolumen bei erstem Urinverlust – nativ [ml]	neurogen	16	59,25	28,03	44,32	74,18	16	110
	nicht-neurogen	32	109,00	89,57	76,71	141,29	3	324
Füllungsvolumen bei erstem Urinverlust – TCD [ml]	neurogen	10	177,60	85,92	116,14	239,06	75	347
	nicht-neurogen	21	189,19	140,56	125,21	253,17	6	487
Urinverlustmenge pro 100 ml Füllungsvolumen – nativ [ml]	neurogen	16	45,58	28,38	30,46	60,70	2,70	94,63
	nicht-neurogen	32	36,52	30,81	25,41	47,63	0,50	100,00

Urinverlustmenge pro 100 ml	neurogen	10	17,73	22,28	1,80	33,67	1,09	69,14
	nicht- neurogen	21	22,36	19,47	13,50	31,22	0,73	81,31
Füllungsvolumen – TCD [ml]								

Tabelle 35: Vergleich von quantitativen Parametern der Blasenfüllungsphase neurogene DHA vs. nicht-neurogene DHA

		n	Mittelwert	Standardabweichung	Untergrenze 95%-CI	Obergrenze 95%-CI	Minimum	Maximum
DOI – nativ [cmH ₂ O/ml]	neurogen	35	0,85	0,91	0,53	1,16	0,03	4,84
	nicht- neurogen	67	0,66	0,76	0,48	0,85	0,03	5,16
DOI – TCD [cmH ₂ O/ml]	neurogen	22	0,16	0,19	0,08	0,25	0,02	0,78
	nicht- neurogen	42	0,14	0,14	0,10	0,18	0,01	0,88

Tabelle 36: Vergleich des Detrusor Overactivity Index neurogene DHA vs. nicht-neurogene DHA

		n	Mittelwert	Standardabweichung	Untergrenze 95%-CI	Obergrenze 95%-CI	Minimum	Maximum
Zunahme BFV nach TCD-Gabe [ml]	neurogen	35	167,03	96,54	133,87	200,19	11,00	367,00
	nicht- neurogen	67	140,99	131,26	108,97	173,00	-78,00	485,00
Zunahme Restharn nach TCD-Gabe [ml]	neurogen	35	240,77	147,15	190,22	291,32	-50,00	524,00
	nicht- neurogen	67	181,67	171,01	139,96	223,38	-56,00	574,00
Verkleinerung von P _{max} aller DHA nach TCD-Gabe [cmH ₂ O]	neurogen	22	26,59	24,54	15,71	37,47	-7,00	82,00
	nicht- neurogen	42	32,86	43,40	19,33	46,38	-29,00	239,00

Vergrößerung des BFV bei erster DHA nach TCD-Gabe [ml]	neurogen	22	76,09	74,27	43,16	109,02	-37,00	290,00
	nicht-neurogen	42	42,93	81,74	17,46	68,40	-90,00	248,00
Vergrößerung des BFV bei erstem UV bei Persistenz nach TCD-Gabe [ml]	neurogen	6	130,67	92,02	34,10	227,23	32	282
	nicht-neurogen	15	138,33	163,57	47,75	228,92	-61	438
Verminderung von P_{max} bei Miktion nach TCD-Gabe [cmH ₂ O]	neurogen	35	17,06	29,35	6,97	27,14	-83,00	98,00
	nicht-neurogen	67	17,96	32,21	10,10	25,81	-72,00	93,00
Verminderung des max. Flow bei Miktion nach TCD-Gabe [ml/s]	neurogen	35	5,46	6,06	3,38	7,54	-9,00	20,00
	nicht-neurogen	67	5,28	8,11	3,31	7,26	-16,00	30,00

Tabelle 37: Vergleich der urodynamisch gemessenen Veränderungen nach TCD-Gabe neurogene DHA vs. nicht-neurogene DHA

3.5.3 Vergleich von Patienten mit subvesikaler Obstruktion (SVO) versus Patienten ohne SVO

Es werden Unterschiede zwischen Patienten mit subvesikaler Obstruktion und Patienten ohne subvesikale Obstruktion beschrieben.

Von den Patienten mit einer subvesikalen Obstruktion waren in unseren Untersuchungen alle 17 männlich mit dem mittleren Alter von 64,1 Jahren. Bei keiner der weiblichen Patientinnen war eine subvesikale Obstruktion zu verzeichnen. Dies muss bei der Bewertung der nachfolgenden Vergleiche berücksichtigt werden. Die Patientengruppen setzen sich wie folgt zusammen:

	Häufigkeit	in Prozent
SVO	17	16,7%
keine SVO	85	83,3%
Gesamt	102	91,1%

Tabelle 38: Gruppe SVO und keine SVO

3.5.3.1 Vergleich von qualitativen Parametern

Bei allen Patienten trat in der nativen Untersuchung eine Detrusorhyperaktivität auf. Bei Patienten mit einer SVO war nach TCD-Gabe noch in 13 Fällen (76,5%) eine DHA messbar. Patienten ohne SVO hatten noch in 40 Fällen (47,1%) eine DHA (siehe Tab. 39).

Keiner der Patienten in beiden Gruppen hatte unter nativen Messbedingungen einen Harnverhalt. Nach TCD-Gabe war bei 23 (65,7%) der Patienten mit SVO keine Miktion möglich, von den Patienten ohne SVO galt dies für 30 Patienten (44,8%).

	SVO	keine SVO
männlich	17 (100%)	24 (28,2%)
weiblich	0 (0%)	61 (71,8%)
Vorhandensein DHA - nativ	17 (100%)	85 (100%)
Vorhandensein DHA - TCD	13 (76,5%)	40 (47,1%)
Harnverhalt – nativ	0 (0%)	0 (0%)
Harnverhalt - TCD	23 (65,7%)	30 (44,8%)

Tabelle 39: Vergleich qualitative Parameter SVO vs. keine SVO

3.5.3.2 Vergleich von quantitativen Parametern

Patienten mit SVO zeigten in der nativen Messung einen maximalen intravesikalen Druck P_{\max} aller DHA von im Mittel 88,12 cmH₂O, bei Patienten ohne SVO beträgt der Wert 39,74 cmH₂O (siehe Tab 40). In der Messung nach TCD-Gabe ist P_{\max} der Patienten mit SVO im Mittel 27,64 cmH₂O, in der Vergleichsgruppe 17,60 cmH₂O. Bei Patienten mit SVO kommt es zu einer Verminderung von P_{\max} durch die intravenöse Gabe von TCD um 68,00 cmH₂O, bei Patienten ohne SVO um 22,96 cmH₂O (siehe Tab 43).

Bei Patienten mit SVO trat in der nativen Messung bei einem Füllungsvolumen von 92,12 ml die erste DHA auf, während es bei Patienten ohne SVO im Mittel bei 69,19 ml zur ersten DHA kam (siehe Tab. 41). Nach Gabe von TCD kam es bei Patienten mit SVO bei 185,18 ml zur ersten DHA, bei Patienten ohne SVO bei 120,87 ml. Die Zunahme des Füllungsvolumens bis zum ersten Auftreten einer DHA durch die einmalige intravenöse Medikation von TCD betrug bei Patienten mit SVO 91,55 ml, bei Patienten ohne SVO 46,60 ml (siehe Tab. 43).

Patienten mit SVO hatten auf 100 ml Infusionsvolumen, gerechnet in der nativen Messung, im Mittel 1,03 DHA, während die Anzahl an DHA bei den Patienten ohne SVO 2,51 betrug (siehe Tab. 41). Nach TCD-Gabe kam es bei Patienten mit SVO während der Infusion von 100 ml Volumen im Mittel zu 0,45 DHA, in der Vergleichsgruppe zu 0,60 DHA.

Die Blasenkapazität in der nativen Messung betrug bei Patienten mit SVO 175,94 ml, bei Patienten ohne SVO 113,51 ml (siehe Tab. 41). In der Messung nach TCD-Gabe hatten Patienten mit SVO ein maximales Blasenfüllungsvolumen von 347,76 ml, Patienten in der Vergleichsgruppe kamen auf einen Mittelwert von 259,05 ml. Die Zunahme des maximalen Blasenfüllungsvolumens durch die einmalige intravenöse Medikation von TCD betrug bei Patienten mit SVO 171,82 ml, bei Patienten ohne SVO 145,54 ml (siehe Tab. 43).

Bei Patienten mit SVO trat in der nativen Messung bei einem Füllungsvolumen von 170,44 ml der erste Urinverlust auf, während es bei Patienten ohne SVO im Mittel bei 74,41 ml zum ersten Urinverlust kam (siehe Tab. 41). Nach Gabe von TCD kam es bei Patienten mit SVO bei 332,00 ml zum ersten Urinverlust, bei Patienten ohne SVO bei 169,75 ml. Die Zunahme des Füllungsvolumens bis zum ersten Auftreten eines Urinverlustes durch die einmalige intravenöse Medikation von TCD betrug bei Patienten mit SVO 247,50 ml, bei Patienten ohne SVO 124,42 ml (siehe Tab. 43).

	Patienten- gruppe	n	Mittel- wert	Standard- ab- weichung	Unter- grenze 95%-CI	Ober- grenze 95%-CI	Mini- mum	Maxi- mum
max. intravesikaler Druck aller DHA - nativ in cmH ₂ O	SVO	17	88,12	53,17	60,78	115,45	37,00	263,00
	keine SVO	85	39,74	30,74	33,11	46,37	5,00	189,00
max. intravesikaler Druck aller DHA - TCD in cmH ₂ O	SVO	11	27,64	15,60	17,15	38,12	13,00	61,00
	keine SVO	53	17,60	15,38	13,36	21,84	2,00	84,00

Tabelle 40: Vergleich des maximalen intravesikalen Druckes der Patienten mit SVO vs. ohne SVO

	Patienten- gruppe	n	Mittel- wert	Standard- ab- weichung	Unter- grenze 95%-CI	Ober- grenze 95%-CI	Mini- mum	Maxi- mum
Füllungsvolumen bei erster DHA – nativ in ml	SVO	17	92,12	70,59	55,82	128,41	21,00	249,00
	keine SVO	85	69,19	61,44	55,94	82,44	1,00	357,00
Füllungsvolumen bei erster DHA – TCD in ml	SVO	11	185,18	83,34	129,20	241,17	70,00	315,00
	keine SVO	53	120,87	80,70	98,62	143,11	1,00	340,00
Anzahl DHA pro 100 ml Inf.vol. - nativ	SVO	17	1,03	0,83	0,60	1,46	0,21	2,86
	keine SVO	85	2,51	2,73	1,92	3,10	0,13	16,67
Anzahl DHA pro 100 ml Inf.vol - TCD	SVO	17	0,45	0,47	0,20	0,69	0,00	1,48
	keine SVO	85	0,60	0,65	0,46	0,74	0,00	2,76
max. Blasenfüllungsvo- lumen – nativ in ml	SVO	17	175,94	100,51	124,26	227,62	36,00	325,00
	keine SVO	85	113,51	81,42	95,94	131,07	5,00	502,00
max. Blasenfüllungsvo- lumen – TCD in ml	SVO	17	347,76	123,49	284,27	411,26	134,00	555,00
	keine SVO	85	259,05	114,70	234,31	283,79	66,00	514,00
Füllungsvolumen bei erstem Urinverlust – nativ in ml	SVO	9	170,44	100,53	93,17	247,72	31	324
	keine SVO	39	74,41	60,39	54,83	93,99	3	315
Füllungsvolumen bei erstem Urinverlust – TCD in ml	SVO	3	332,00	142,73	-22,55	686,55	206	487
	keine SVO	28	169,75	113,92	125,58	213,92	6	460

	Patienten- gruppe	n	Mittel- wert	Standard- ab- weichung	Unter- grenze 95%-CI	Ober- grenze 95%-CI	Mini- mum	Maxi- mum
Urinverlustmenge pro 100 ml Füllungsvolumen – nativ in ml	SVO	9	31,20	26,19	11,07	51,3284	0,50	72,40
	keine SVO	39	41,46	30,84	31,47	51,46	1,69	100,00
Urinverlustmenge pro 100 ml Füllungsvolumen – TCD in ml	SVO	3	18,08	12,79	-13,68	49,84	8,88	32,68
	keine SVO	28	21,17	20,94	13,05	29,28	0,73	81,31

Tabelle 41: Vergleich von quantitativen Parametern der Blasenfüllungsphase der Patienten mit SVO vs. ohne SVO

Die Urinverlustmenge pro 100 ml Infusionsvolumen in der nativen Messung betrug bei Patienten mit SVO 31,20 ml, bei Patienten ohne SVO 41,46 ml (siehe Tab. 41). Nach TCD-Gabe kam es bei den Patienten mit SVO pro 100 ml Infusionsvolumen zu einer Urinverlustmenge von 18,08 ml, bei Patienten ohne SVO von 21,17 ml. Berücksichtigt wurden nur Patienten, bei denen es auch zum Urinverlust während der Füllungsphase kam.

	Patienten- gruppe	n	Mittel- wert	Standard- ab- weichung	Unter- grenze 95%-CI	Ober- grenze 95%-CI	Mini- mum	Maxi- mum
DOI - nativ in cmH ₂ O/ml	SVO	17	0,85	1,22	0,22	1,47	0,16	5,16
	keine SVO	85	0,70	0,71	0,55	0,86	0,03	4,84
DOI - TCD in cmH ₂ O/ml	SVO	11	0,15	0,11	0,07	0,22	0,04	0,41
	keine SVO	53	0,15	0,17	0,10	0,19	0,01	0,88

Tabelle 42: Vergleich des Detrusor Overactivity Index der Patienten mit SVO vs. ohne SVO

Der Detrusor-Overactivity-Index in der nativen Messung betrug bei Patienten mit SVO 0,85 cmH₂O/ml, bei Patienten ohne SVO 0,70 cmH₂O/ml (siehe Tab. 42). In der Messung nach TCD-Gabe hatten Patienten mit SVO einen DOI von 0,15 cmH₂O/ml,

Patienten in der Vergleichsgruppe kamen gleichfalls auf einen Mittelwert von 0,15 cmH₂O/ml.

	Patienten- gruppe	n	Mittel- wert	Standard- ab- weichung	Unter- grenze 95%-CI	Ober- grenze 95%-CI	Mini- mum	Maxi- mum
Zunahme BFV nach TCD-Gabe in ml	SVO	17	171,82	148,84	95,30	248,35	-53,00	485,00
	keine SVO	85	145,54	114,72	120,80	170,28	-78,00	458,00
Zunahme Restharn nach TCD-Gabe in ml	SVO	17	251,94	179,29	159,76	344,12	-25,00	574,00
	keine SVO	85	191,95	161,15	157,19	226,71	-56,00	524,00
Verkleinerung des Druckes, max. Peak aller DHA nach TCD-Gabe in cmH ₂ O	SVO	11	68,00	65,27	24,15	111,85	-1,00	239,00
	keine SVO	53	22,96	23,76	16,41	29,51	-29,00	82,00
Vergrößerung des Blasenfüllungsvo- lumens bei erster DHA nach TCD- Gabe in ml	SVO	11	91,55	102,62	22,60	160,49	-31,00	248,00
	keine SVO	53	46,60	73,64	26,31	66,90	-90,00	290,00
Vergrößerung des BFV bei 1. UV bei Persistenz nach TCD-Gabe in ml	SVO	2	247,50	269,41	63,03	346,03	57	438
	keine SVO	19	124,42	132,75	60,44	188,40	-61	414
Verminderung des max. Druckes bei Miktion nach TCD- Gabe in cmH ₂ O	SVO	17	35,35	38,57	15,52	55,18	-72,00	85,00
	keine SVO	85	14,11	28,37	7,99	20,22	-83,00	98,00
Verminderung des max. Flow bei Miktion nach TCD- Gabe in ml/s	SVO	17	5,41	5,08	2,80	8,02	-2,00	19,00
	keine SVO	85	5,33	7,85	3,64	7,02	-16,00	30,00

Tabelle 43: Vergleich der urodynamisch gemessenen Veränderungen nach TCD-Gabe der Patienten mit SVO vs. ohne SVO.

4 Diskussion

Die Medikation mit Antimuskarinika ist die Therapie erster Wahl für Patienten, die als Folge einer Detrusorhyperaktivität an einer Überaktiven Blase leiden [33, 86-88]. Viele Studien wiesen für diese Patienten die Wirksamkeit der oralen antimuskarinergen Therapie nach, insbesondere die Senkung des Detrusordruckes während einer unwillkürlichen Kontraktion und die Zunahme des maximalen Blasenfüllungsvolumens [87]. Eine Studie zum Nachweis der urodynamischen Wirksamkeit von intravenös verabreichtem Trospiumchlorid liegt bislang nicht vor. Ferner existiert kein Antimuskarinikum, welches für eine intravenöse Applikation zugelassen ist. Unsere Untersuchung kann daher als Novum betrachtet werden.

Der erste Teil unserer Untersuchung liefert ein urodynamisches Wirkungsprofil von intravenös verabreichtem Trospiumchlorid. Der zweite Teil beschäftigt sich mit den unterschiedlichen Wirkungen intravenös verabreichten TCDs abhängig von Geschlecht und Ursache der Detrusorhyperaktivität.

Die Untersuchung zeigte, dass die intravenöse Gabe von Trospiumchlorid bereits 20 min nach Applikation zu einer deutlichen urodynamisch messbaren und signifikanten Änderung der Blasenfunktion führte. Hiervon war sowohl die Blasenfüllungs- als auch die Miktionsphase betroffen.

In den folgenden Kapiteln werden die Ergebnisse interpretiert und eine mögliche Bedeutung für den Umgang mit intravenös verabreichtem Trospiumchlorid ausgearbeitet. Des Weiteren werden unsere Messergebnisse nach intravenöser Verabreichung von TCD Studien zur urodynamischen Wirkung von oral verabreichtem TCD gegenübergestellt.

4.1 Blasenfüllungsphase

4.1.1 Auftreten einer Detrusorhyperaktivität und Druckaufbau während der DHA

Eine wichtige Beobachtung der Untersuchung ist, dass es nach TCD-Gabe zu einer signifikanten Verringerung von Patienten kam, bei denen noch eine DHA auftrat. Von den 112 Patienten, bei denen wir eine Detrusorhyperaktivität beobachtet hatten, war bei 39 Patienten nach intravenöser Gabe von TCD keine urodynamisch messbare Detrusorhyperaktivität mehr nachweisbar. Aus urodynamischer Sicht kam es somit bei

34,8% der Patienten zum vollständigen Verschwinden der DHA durch die intravenöse Gabe von TCD. Andererseits war bei 65,2% der Patienten immer noch eine Detrusorhyperaktivität nachweisbar. Betrachtet man die terminale DHA, so zeigte sich ein höchst signifikanter Rückgang der tDHA und damit auch der imperativen Miktion (siehe Kap. 4.2) nach Gabe von TCD i.v..

Die Patienten, bei denen es auch nach Gabe von TCD zu einer Detrusorhyperaktivität kam, wiesen eine höchst signifikante Reduktion des maximal gemessenen Druckes auf. Dies galt sowohl für die erste DHA, als auch für P_{\max} aller DHA. Die Tatsache, dass bei unseren Berechnungen nur jene Patienten berücksichtigt wurden, bei denen es auch nach der intravenösen Verabreichung von TCD noch weiterhin zu Detrusorhyperaktivitäten kam, macht unsere Ergebnisse noch eindrücklicher.

Stöhrer et al. führte eine prospektive, placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie mit 61 Patienten durch, die einen instabilen Detrusor nach einer Rückenmarksverletzung aufwiesen [89]. Es wurde oral 20 mg TCD zweimal täglich für drei Wochen verabreicht. Die Wirkung wurde zystometrisch erfasst. Zum Vergleich zeigte sich hier eine signifikante mittlere Senkung des maximalen Detrusordruckes um 38 cmH₂O ($p < 0,001$).

Madersbacher et al. [90] kamen zu ähnlichen Ergebnissen: in der Studie mit 29 Patienten, die an einer neurogenen Reflexblase leiden, zeigte sich eine signifikante Reduktion des maximalen Detrusordrucks um 41 cmH₂O durch die orale Gabe von TCD für 2 Wochen mit 20 mg zweimal täglich.

Eine mögliche Erklärung für das persistierende Auftreten einer DHA nach TCD-Gabe ist, dass nicht alle Muskarinrezeptoren der Blase durch das Antimuskarinikum blockiert wurden. Trospiumchlorid ist definitionsgemäß ein Parasympatholytikum. Am muskarinergen Acetylcholinrezeptor wirkt es als ein kompetitiver Antagonist [91]. Somit erhöht sich mit zunehmender systemischer Menge an TCD für den einzelnen Rezeptor die Wahrscheinlichkeit blockiert zu werden, und für die Gesamtheit der Muskarinrezeptoren erhöht sich der Anteil der Rezeptoren, die nicht mehr auf Acetylcholin ansprechen. Die Wirkung von Trospiumchlorid entspricht demnach nicht einer vollständigen Lähmung des Detrusors, sondern einer Verminderung der muskulären Kraftentwicklung und damit einer Verminderung des Druckaufbaus. Denkbar ist, dass bei den Patienten, bei denen unter TCD-Gabe urodynamisch keine Detrusorkontraktion mehr nachweisbar ist, eine Kontraktion lediglich zu einem Druckanstieg führt, die mit den zystomanometrischen Methoden nicht messbar ist.

Der M₃-Subtyp ist der direkte Mediator der Detrusorkontraktion. Die physiologische Kontraktion des Detrusors wird überwiegend durch M₃-Rezeptoren vermittelt [92, 93]. Auf der anderen Seite scheinen M₂-Rezeptoren physiologisch vor allem eine unterstützende Rolle zu spielen, indem sie die relaxierenden Effekte einer β -Adrenozeptorstimulation hemmen [92, 93]. M₂- und M₃-Rezeptoren arbeiten demnach synergistisch zusammen, um einen effizienteren Harnfluss zu ermöglichen [9, 10].

Tropiumchlorid hat bezogen auf M₂- und M₃- Rezeptoren eine fast gleichwertige Affinität [94]. Die in unseren Untersuchungen beobachtete urodynamische Wirkung von TCD ist somit als eine Wirkung sowohl auf M₂- als auch auf M₃-Rezeptoren zu betrachten.

Chapple et al. haben aufgezeigt, dass die Unterschiede in der Effizienz der heute angewendeten Anticholinergika (Darifenacin, Oxybutynin, Propiverin, Solinefacin, Tolterodin und Tropiumchlorid) marginal sind, obwohl die Substanzen sich in ihrer Selektivität auf M₂- und M₃- Rezeptoren deutlich voneinander unterscheiden. An einem standardisierten Tiermodell (Schwein) ergibt sich für alle diese Substanzen eine 60- bis 70%ige Hemmung der Blasenkontraktion mit marginalen Unterschieden [53, 43].

Auch wenn die Bedeutung muskarinerge Rezeptoren für die Detrusorkontraktion unumstritten ist, haben weitere Transmitter des ZNS mit deren Rezeptoren Einfluss auf die Miktion und die Miktionskontrolle. Zu diesen Rezeptoren gehören Gamma-Aminobuttersäure (GABA)-, Opiat-, Serotonin-, Noradrenalin-, Dopamin-, Glutamat- und P2X₁-Rezeptoren. Deren Einfluss auf den Detrusor mag ein weiterer Grund dafür sein, dass in unserer Untersuchung auch nach der intravenösen Gabe des Antimuskarinikums TCD bei der Mehrzahl der Patienten weiterhin eine DHA nachweisbar war. Der medikamentöse Eingriff in diese Rezeptorsysteme könnte der zukünftige Behandlungsweg für jene DHA und OAB sein, die nicht auf eine Behandlung mit Antimuskarinika ansprechen [95].

Zusätzlich erfolgte der statistische Vergleich des maximal gemessenen Druckes während der ersten Detrusorhyperaktivität mit dem maximal gemessenen Druck der gesamten Blasenfüllungsphase. Dieser Vergleich zeigte sowohl für die native Messung, als auch für die Messung nach Verabreichung von TCD einen höchst signifikanten Unterschied. Diese Beobachtung hat eine praktische Relevanz. So zeigt sie, dass es bei der zystomanometrischen Untersuchung für die Beurteilung der Detrusorhyperaktivität nicht genügt, die Messung bis zum ersten Auftreten einer DHA durchzuführen, da nachfolgende DHA häufig einen höheren Druck aufweisen. Diese Information zur Ausprägung möglicher nachfolgender DHA würde fehlen, wenn die Untersuchung nach Auftreten der ersten DHA bereits abgebrochen wird.

4.1.2 Füllungsvolumen bei erstem Auftreten einer DHA

Unsere Untersuchungen zeigten für die Patienten, die auch in der zweiten Messung eine DHA aufwiesen, einen höchst signifikanten Anstieg des Füllungsvolumens beim ersten Auftreten einer Detrusorhyperaktivität nach der Gabe von TCD. Vergleicht man die Mittelwerte des Blasenfüllungsvolumens beim ersten Auftreten einer DHA nativ und nach TCD-Gabe, so errechnet sich im Mittel eine Erhöhung des Blasenfüllungsvolumens um 66,47 ml. Diese Erhöhung ist auch von klinischer Relevanz.

Eine Studie von Cardozo et al. untersuchte die Wirkung von TCD (20 mg zweimal täglich für 3 Wochen) anhand urodynamischer Parameter in einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie an 208 Patienten mit idiopathischer Detrusorinstabilität [96]. Von diesen Patienten konnten am Ende der Studie die Ergebnisse von 132 Patienten verwertet werden. Es zeigte sich, dass die Blasenfüllung beim ersten Auftreten einer DHA von 196 ml auf über 270 ml anstieg, während es bei der Placebogruppe am Ende der Behandlung zu keiner Veränderung kam. Der Unterschied zur Placebogruppe war hoch signifikant ($p=0,0038$). Eine weitere doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie an 309 Patienten mit motorischer Drangsymptomatik und Symptomen wie Pollakisurie, Nykturie und Dranginkontinenz wurden zweimal täglich mit 20 mg TCD oder Placebo behandelt [97]. Bei den mit TCD behandelten Patienten stieg das Blasenfüllungsvolumen beim ersten Auftreten einer Detrusorhyperaktivität um fast 100 ml an, während in der Placebogruppe ein Anstieg um nur 40 ml zu verzeichnen war. Der Unterschied zur Placebogruppe war hoch signifikant ($p=0,0027$) [97].

Vergleicht man unsere Ergebnisse nach intravenöser Gabe mit den vorliegenden Untersuchungen nach oraler Gabe von TCD, so zeigte sich auch in unserer Untersuchung eine signifikante Erhöhung des maximalen Blasenfüllungsvolumens beim ersten Auftreten einer Detrusorhyperaktivität.

4.1.3 Detrusor Overactivity Index und Anzahl der DHA pro 100 ml Infusionsvolumen nativ

Unsere Untersuchung zeigte eine hoch signifikante Verkleinerung des DOI-Wertes nach intravenöser Gabe von TCD. Der DOI setzt sich aus der Anzahl der DHA pro 100 ml und dem Druckaufbau während der DHA zusammen. Da es sowohl zu einer signifikanten Verringerung des Detrusordruckes während der DHA kam, als auch zu einer signifikanten Verringerung der Frequenz des Auftretens einer Detrusorhyperaktivität war eine Verringerung des DOI nach Gabe von TCD bereits zu erwarten.

Das von P. Abrams entwickelte Verfahren zur Quantifizierung der Detrusorhyperaktivität ist ein Verfahren, das wir für unsere Untersuchung verwendet haben und das einen deutlichen Informationszugewinn bei der Betrachtung unserer Ergebnisse liefert. Dieser Parameter beschreibt mehrere urodynamische Eigenschaften einer Messung [79]. Sowohl der Druckaufbau jeder einzelnen Detrusorhyperaktivität, als auch die Frequenz des Auftretens einer DHA nehmen Einfluss auf den DOI (siehe Kap. 2.2.7.3). Leider findet dieser Parameter bei der urodynamischen Beschreibung der DHA in der Literatur keine Anwendung, sodass an dieser Stelle kein Vergleich zu anderen Arbeiten erfolgen kann.

4.1.4 Maximales Blasenfüllungsvolumen

Des Weiteren konnten wir eine deutliche Zunahme des maximalen Blasenfüllungsvolumens beobachten. In der nativen Untersuchung betrug das maximale Blasenfüllungsvolumen 124,27 ml, in der Untersuchung nach TCD-Gabe 280,22 ml. Der Unterschied ist höchst signifikant. Die Zunahme des maximalen Blasenfüllungsvolumens durch die i.v. Gabe von TCD betrug im Mittel 156,00 ml.

Eine randomisierte, doppel-blinde, placebo-kontrollierte Studie von Ulshöfer et al. verglich im Jahr 2001 die Wirksamkeit von dreimal täglich verabreichtem TCD in der Dosis 15 mg für 28 Tage. Es wurde die zystometrisch erfasste Änderung des maximalen Blasenfüllungsvolumens als Vergleichsparameter verwendet. Dabei zeigte sich bei den Patienten, die TCD erhalten hatten eine Zunahme des maximalen Blasenfüllungsvolumens um 82,3 ml, während es bei den Patienten, die Placebo verabreicht bekommen hatten zu einer leichten Zunahme des maximalen Blasenfüllungsvolumens um 4,1 ml kam. Der Unterschied zur Placebogruppe war signifikant ($p < 0,01$) [98].

In der oben beschriebenen Studie von Stöhrer et al. wurde 20 mg TCD zweimal täglich für drei Wochen verabreicht [89]. Die Medikation führte in der Studie zu einem mittleren Anstieg des maximalen Blasenfüllungsvolumens um 138 ml.

Madersbacher et al. untersuchten 29 Patienten mit neurogener Reflexblase [90]. Nachdem ihnen 20 mg TCD zweimal am Tag für 2 Wochen verabreicht worden war, wurde ein Anstieg der maximalen Blasenkapazität um 143 ml beobachtet.

Auch wir verzeichneten durch die intravenöse Gabe von TCD einen signifikanten Anstieg der maximalen Blasenkapazität.

Sowohl die in den Untersuchungen der Literatur beschriebene orale Wirkung von TCD als auch die von uns gemessene Wirkung von intravenös verabreichtem TCD zeigte

eine signifikante Erhöhung des maximalen Blasenfüllungsvolumens. Auch wenn das durchschnittliche maximale Füllungsvolumen noch einer funktionell reduzierten Blasenkapazität entspricht, ist die Zunahme der Blasenkapazität von im Mittel 156 ml nach intravenöser TCD-Applikation eindeutig klinisch relevant.

4.1.5 Urinverlust während einer Detrusorhyperaktivität

In unseren Untersuchungen zeigte sich nach Verabreichung von TCD eine hoch signifikante Abnahme an Patienten, bei denen es während einer Detrusorhyperaktivität zum Urinverlust kam. Doch obwohl bei 29 Patienten nach TCD-Gabe ein initial aufgetretener Urinverlust nicht mehr auftrat, kam es bei 11 Patienten nach TCD-Gabe während unseren Messungen erstmalig zum Urinverlust. Des Weiteren trat bei 22 Patienten in beiden Messungen ein Urinverlust auf. Bei diesen 22 Patienten trat jedoch nach Applikation von TCD der Urinverlust bei einem höchst signifikant größeren Blasenfüllungsvolumen auf. Diese Beobachtung spiegelt auch die gesteigerte Blasenkapazität wieder.

Bei der Betrachtung der Urinverlustmenge der Patienten, bei denen es zum Urinverlust kam, zeigte sich, dass die Urinverlustmenge pro 100 ml Infusionsvolumen nativ signifikant höher war als nach Gabe von TCD.

Die Ergebnisse zum Auftreten eines Urinverlustes zeigen, dass es für die Gesamtheit der untersuchten Patienten zu einer signifikanten Besserung der Inkontinenzbeschwerden kam.

4.2 Miktionsphase

Die intravenöse Verabreichung von 2 mg TCD zeigte in unseren Untersuchungen bedeutsame und statistisch signifikante Veränderungen im Miktionsverhalten der Patienten. So kam es bei über 50% der Patienten zum Harnverhalt, während in der nativen Untersuchung bei keinem der Patienten ein Harnverhalt aufgetreten war. Eine weitere höchst signifikante Veränderung nach Gabe von TCD war der Rückgang von Patienten mit imperativer Miktionsphase und die Zunahme von Patienten, die zur Miktionsphase zusätzlich zur Detrusormuskulatur die Bauchpresse verwendeten.

Diese Ergebnisse spiegeln die effektive relaxierende Wirkung von TCD i.v. auf die Detrusormuskulatur wieder. Es zeigte sich, dass der Einfluss von TCD i.v. sich nicht auf die Detrusorhyperaktivitäten der Blasenfüllungsphase beschränkt, sondern auch

Einfluss auf die koordinierte Detrusoraktivität während der Miktion hat. Der Harnverhalt, die zusätzliche Verwendung der Bauchpresse und der Rückgang der imperativen Miktion sind Zeichen einer verstärkten Reduktion der Detrusorkontraktilität während der Miktion. Doch nicht nur die neuronalen Efferenzen werden durch TCD beeinflusst. Wie Andersson 2011 postulierte, haben Antimuskarinika auch eine erhebliche Wirkung auf den afferenten Schenkel des Detrusors. Die im Rahmen der DHA und OAB erhöhte Freisetzung von Acetylcholin am Urothel führt zur vermehrten afferenten Aktivität, die durch Antimuskarinika erfolgreich vermindert wird [7]. Sowohl der hemmende Einfluss von TCD auf die efferenten, als auch auf die afferenten Neuronen führt zu den in unseren Untersuchungen beobachteten Veränderungen des Miktionsverhaltens.

Trotz signifikanter Verringerung des maximalen Detrusordruckes beobachteten wir bei Patienten, bei denen es zur Miktion kam, keine signifikante Veränderung der maximalen Flussgeschwindigkeit bei Miktion nach intravenöser Verabreichung von 2 mg TCD. Wir beobachteten eine signifikante Zunahme der Patienten mit Auftreten von Restharn (>15% des maximalen Blasenfüllungsvolumens). In der nativen Messung kam es bei 22,2% der Patienten zum Auftreten von Restharn, bei der Messung nach TCD-Gabe galt dies für 64,8% der Patienten. Es kam somit zu einer deutlichen Zunahme an Patienten, die Restharn aufwiesen.

Vergleicht man hierzu die oben beschriebene Studie von Stöhrer et al., so fällt auf, dass dort bei Patienten mit einer Reflexblase durch die orale Medikation von 20 mg TCD zweimal täglich kein Einfluss auf die Restharnbildung beobachtet wurde [89]. In derselben Studie konnte bei Patienten mit instabiler Blase nach Rückenmarksverletzung kein Einfluss von TCD auf die maximale Flussgeschwindigkeit gegenüber der Placebogruppe nachgewiesen werden.

Madersbacher et al. beobachteten demgegenüber bei 29 Patienten mit einer neurogenen Reflexblase nach der zweiwöchigen Verabreichung von 20 mg TCD zweimal täglich eine Zunahme des Restharns nach Miktion um 80 ml [90]. Die Patienten jedoch, bei denen es zu einer Zunahme des Restharns kam, litten schon vor Beginn der Untersuchung an Restharn, deren Katheterisierung intermittierend notwendig war.

Hier deutet sich an, dass möglicherweise durch die orale Gabe von TCD das Auftreten von Restharn als Nebenwirkung gegenüber der intravenösen Verabreichung weniger ausgeprägt ist.

Die in unseren Untersuchungen nachgewiesene Wirkung auf die Miktion mag unter anderem am Unterschied in der vorliegenden Serumkonzentration zum Zeitpunkt der Untersuchung liegen. Eine Bioäquivalenzstudie ergab einen maximalen Serumkonzentrationsspiegel von TCD bei einmaliger oraler Gabe von 40 mg von

$C_{max} = 3.76 \pm 1.87$ ng/ml [98]. Bei intravenöser Gabe von 2,0 mg TCD errechnet sich für einen 75 kg schweren männlichen Patienten eine initiale Serumkonzentration von ca. 646 ng/ml und somit ein Vielfaches der Serumkonzentration im Vergleich zu der genannten oralen Applikation. Hier muss bei solch hoher Serumkonzentration von einer Dosierung außerhalb des 2011 von Andersson beschriebenen „Therapeutischen Fensters“ ausgegangen werden [7] (Siehe Kap. 4.5). Die hohe Serumkonzentration von TCD scheint einen deutlichen Einfluss auf das koordinierte Zusammenspiel der Afferenzen und der Efferenzen des Detrusors bei der Miktion zu haben.

Welchen urodynamischen Effekt der Unterschied in der Serumkonzentration von TCD zwischen der oralen und der intravenösen Gabe hat, ist bisher in keinen Studien beschrieben. Dieser Vergleich kann Gegenstand zukünftiger Studien sein.

4.3 Korrelationsanalysen

Die Betrachtung der Korrelationen unserer untersuchten Parameter wiesen einige aufschlussreiche Zusammenhänge auf. So zeigte unsere Studie, dass die Reduktion des maximalen Detrusordruckes während der DHA in hohem Maße mit dem nativ gemessenen maximalen Detrusordruck korreliert. Des Weiteren korreliert die Reduktion des maximalen Detrusordruckes während der Miktion deutlich positiv mit dem nativ gemessenen maximalen Detrusordruck bei Miktion. Als mögliche Folge dessen beobachteten wir eine positive Korrelation des nativ gemessenen maximalen Flow mit der Reduktion des maximalen Flow nach Gabe von TCD.

Es zeigt sich also, dass der nativ gemessene maximale Detrusordruck der DHA einen Einfluss auf die drucksenkende Wirkung von TCD, sowohl in Bezug auf die Detrusorhyperaktivität, als auch in Bezug auf die Miktion hat. In unserer Studie hatten Patienten mit einer subvesikalen Obstruktion primär einen höheren maximalen Detrusordruck bei der DHA und somit eine stärkere Verkleinerung des maximalen Detrusordruckes. Urodynamisch erfahren Patienten mit einem hohen bei der DHA gemessenen P_{max} eine deutlichere absolute Reduktion von P_{max} nach Gabe von TCD. Die relative Reduktion des Detrusordruckes während der DHA durch die Gabe von TCD scheint in Bezug auf den Ausgangsdruck in der nativen Messung ein konstanter Faktor zu sein.

Auch fand sich eine sehr hohe positive Korrelation des Druckaufbaus bei der ersten DHA mit dem maximalen Druckaufbau, der während der gesamten Blasenfüllungsphase bei einer DHA gemessen wurde. Dies bedeutet für die zystomanometrische

Untersuchung, dass die Größe des Druckaufbaus während der ersten DHA prospektive Hinweise darauf geben kann, wie ausgeprägt der maximal gemessene Druck während einer DHA ausfallen mag.

Auch findet sich eine sehr hohe positive Korrelation zwischen dem maximalen Druck aller DHA und dem maximalen Druck während der Miktion. Dies legt die Vermutung nahe, dass das Ausmaß des Druckaufbaus sowohl während der Blasenfüllungs- als auch während der Miktionsphase abhängig ist vom individuellen Kraftpotential, das die Detrusormuskulatur aufzubringen vermag.

Ein weiterer Zusammenhang zeigt sich für das maximale Blasenfüllungsvolumen. So findet sich eine sehr hohe Korrelation zwischen dem Blasenfüllungsvolumen sowohl beim Auftreten der ersten DHA als auch beim ersten Auftreten eines Urinverlustes mit dem maximalen Blasenfüllungsvolumen. Ein frühes Auftreten eines Urinverlustes oder einer DHA deutet somit auf eine verringerte maximale funktionelle Blasenkapazität hin. Diese positiven Korrelationen finden sich auch in den Messungen nach Gabe von TCD wieder. Ziel der medikamentösen Therapie der DHA mit TCD sollte somit nicht nur die Senkung der auftretenden Drücke während der DHA sein, sondern auch ein späteres Auftreten der ersten DHA und des ersten Urinverlustes. Denn damit erhöht sich die zu erwartende maximale funktionelle Blasenkapazität.

4.4 Vergleich der Diagnosegruppen neurogene vs. nicht-neurogene DHA und Patienten mit vs. ohne subvesikale Obstruktion unter Berücksichtigung des Geschlechts

Wir beobachteten aus unserer Grundgesamtheit eine Patientengruppe, bei der eindeutig eine neurogene Ursache der Detrusorhyperaktivität vorlag. Die Überlegung hierzu war, ob die Ätiologie der Erkrankung einen Einfluss auf das messbare Ansprechen auf die intravenöse Gabe von TCD hat.

Der Vergleich von nicht-neurogener vs. neurogener DHA wurde mit der Fragestellung vorgenommen, ob aus urodynamischer Sicht eine der Gruppen stärker von einer Therapie mit TCD profitiert. Da es sich um ein multiples Testen mit begrenztem Patientenkollektiv handelte, nahmen wir aus Gründen der verminderten statistischen Aussagekraft von dem Versuch Abstand, signifikante Ergebnisse zu liefern. Der beschreibende Vergleich der Mittelwerte lieferte uns jedoch keinen Anhalt dafür, dass einer der Patientengruppen bezüglich eines der untersuchten Parameters mehr als die andere von der antimuskarineren Therapie mit TCD profitiert.

Die Betrachtung der Patientengruppe mit subvesikaler Obstruktion ließ dem gegenüber mehr Interpretationen zu. Die urodynamische Analyse von Patienten, die an einer Detrusorhyperaktivität leiden, führte zu der Erkenntnis, dass Patienten mit einer subvesikalen Obstruktion sich in bestimmten Punkten von Patienten unterscheiden, die an einer nicht-obstruierten idiopathischen oder an einer neurogenen DHA leiden. Sie zeigten einen höheren intravesikalen Druck während der unwillkürlichen Detrusorkontraktion. Da bei unseren Patienten eine subvesikale Obstruktion nur bei Männern auftrat, war der Detrusordruck bei männlichen Patienten höher als bei weiblichen Patienten. Nimmt man Patienten mit subvesikaler Obstruktion aus der Beobachtung heraus und betrachtet nur Patienten mit neurogener DHA oder Patienten mit idiopathischer DHA ohne Obstruktion, so zeigt sich, dass das Geschlecht keinen wesentlichen Einfluss auf folgende Parameter hat: maximaler Druck während der DHA, Infusionsvolumen bis zum ersten Auftreten einer DHA, Infusionsvolumen bei erstem Urinverlust und Urinverlustmenge pro 100 ml Infusionsvolumen. Frauen hatten jedoch in den Messungen signifikant häufiger eine DHA pro 100 ml Infusionsvolumen.

Bis jetzt gibt es wenige Studien, die den Einfluss des Geschlechts auf die Ausprägung der Detrusorhyperaktivität untersuchten. In der Literatur finden sich lediglich Untersuchungen zur alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenz der Überaktiven Blase mit und ohne Dranginkontinenz [99]. Unsere Ergebnisse widersprechen den Ergebnissen dieser Studie in keiner Weise. Insgesamt ist die Prävalenz der Überaktiven Blase zwischen beiden Geschlechtern vergleichbar.

Betrachtet man den Vergleich der Patientengruppe mit subvesikaler Obstruktion gegenüber Patienten ohne Obstruktion, so fällt auf den ersten Blick eine verbesserte Wirksamkeit von TCD auf die Reduktion von P_{max} bei Patienten mit subvesikaler Obstruktion auf. Diese Beobachtung relativiert sich jedoch dadurch, dass bei Patienten mit SVO im Mittel ein deutlich höherer Wert für P_{max} in der nativen Untersuchung zu verzeichnen ist. Zwar reduziert sich der Wert von P_{max} nach Gabe von TCD bei Patienten mit SVO in der absoluten Differenz stärker, als in der Vergleichsgruppe, doch ist der mittlere Wert von P_{max} in der Messung nach TCD-Gabe immer noch höher als in der Vergleichsgruppe. Man muss hier somit von einer relativen Reduktion des Detrusordruckes ausgehen. Diese Beobachtung bestätigt sich bei der Betrachtung der Korrelationsanalysen (siehe Kapitel 4.3). So zeigt sich hier, dass eine sehr hohe positive Korrelation von P_{max} aller DHA in der nativen Messung mit der Verminderung des P_{max} -Wertes nach Gabe von TCD zu verzeichnen ist. Auch der Vergleich im Hinblick auf den DOI ergibt keinen Hinweis darauf, dass Patienten mit SVO auf eine Therapie mit TCD besser ansprechen.

Auf der anderen Seite beobachteten wir bei Patienten mit subvesikaler Obstruktion eine erhöhte Anzahl von Patienten mit Harnverhalt nach antimuskarinerger Therapie mit TCD. Die Patienten unserer Messungen mit SVO waren im Mittel 64,1 Jahre alt. Die mit Abstand häufigste Ursache für eine subvesikale Obstruktion in diesem Alter ist die benigne Prostatahyperplasie. 70% der 60-jährigen sind von der benignen Prostatahyperplasie (BPH) betroffen. Die Erkrankung führt zu einem kompensatorischen Umbau des Detrusors. Es kommt zur muskulären Hypertrophie mit vermehrter Kollagenbildung. Mit der Hypertrophie des Detrusormuskels setzt eine elektrophysiologische Instabilität des Organs ein. Über lokale Ischämien kommt es zu partiellen Denervierungen und Übererregbarkeiten des Detrusors durch Acetylcholin. Zusätzlich kommt es über den Nerve Growth Factor zur Rekrutierung von nicht myelinisierenden C-Fasern, die einen spinalen Reflexbogen unterhalten. Diese Veränderungen führen dann häufig zur Detrusorhyperaktivität und zum Symptomenkomplex der Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). Die Detrusorhyperaktivität lässt sich weder als idiopathisch noch als neurogen bezeichnen und stellt eine eigenständige Genese dar [100,101].

Diese Beobachtung lässt sich dadurch erklären, dass bei Patienten mit Obstruktion bei der Miktion eine höhere Kraft des Detrusormuskels aufgewendet werden muss, um die Blasenauflastobstruktion zu überwinden. Werden cholinerge Rezeptoren blockiert, so scheint in häufigen Fällen der verbleibende Detrusordruck für eine Miktion nicht auszureichen. Bei Patienten mit subvesikaler Obstruktion muss in der klinischen Praxis nach intravenöser Gabe von TCD verstärkt mit einem Harnverhalt gerechnet werden.

4.5 Die Dosierung von intravenös verabreichtem TCD

Andersson beschrieb im European Urology 2011 das „Therapeutische Fenster“ von Antimuskarinika [7]. Entsprechend der Dosierung und damit der Plasmakonzentration des Antimuskarinikums fällt der Einfluss des Medikaments auf Blasenfüllung und Miktion sehr unterschiedlich aus. Bei geringer Dosierung des Antimuskarinikums zeigt sich lediglich während der Füllungsphase ein Einfluss auf das Urothel und auf die Myozyten des Detrusors. Innerhalb des „Therapeutischen Fensters“ tritt dabei keine starke Veränderung des Miktionsverhaltens auf. Bei der Miktion kommt es zu einer Freisetzung von großen Mengen an Acetylcholin. Da die Wirkung des Medikamentes auf eine kompetitive Rezeptorbindung an Acetylcholinrezeptoren zurückzuführen ist, kommt es bei geringerer Plasmakonzentration zu keinem wesentlichen Einfluss auf das

Miktionsverhalten der Blase. Ein therapeutischer Effekt wird dadurch erreicht, dass bei Reduktion der Symptome die Fähigkeit der Blase zur Entleerung erhalten bleibt. Steigt die Plasmakonzentration des Anticholinergikums über ein bestimmtes Maß an, so wird die Miktion erschwert bis hin zum Harnverhalt. Das „Therapeutische Fenster“ wird verlassen [7].

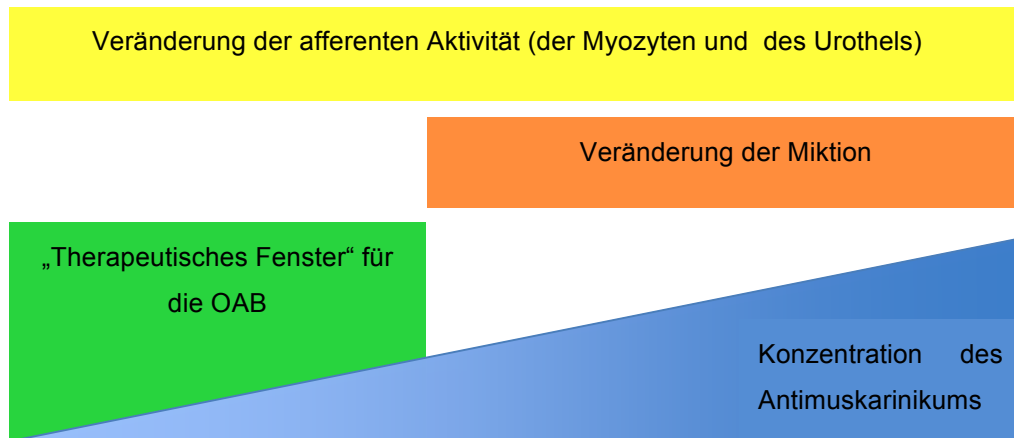


Abbildung 29: Dosisabhängige Effekte von Antimuskarinika

Betrachtet man die Dosierungsempfehlungen in der Fachinformation zu Spasmex® 2,0 mg i.v., so finden sich keine Angaben zur alters- oder gewichtsabhängigen Dosierung. Die Angaben beschränken sich lediglich auf den Hinweis, die Ampulle mit 2,0 mg Spasmex® langsam zu applizieren [102].

Die therapeutische urodynamisch gemessene Wirkung während der Füllungsphase auf die Detrusorhyperaktivität ist in unserer Untersuchung in Bezug auf zahlreiche Parameter erkennbar. In der Miktionsphase ergibt sich ein anderes Bild. Betrachtet man unsere Untersuchungen, so fällt auf, dass bei einer Vielzahl der Patienten mit der Dosierung von 2 mg intravenös verabreichtem TCD eine Dosierung außerhalb des „Therapeutischen Fensters“ vorlag. So kam es bei gut der Hälfte der Patienten nach der Gabe von TCD zum Harnverhalt. Bei etwa zwei Drittel der Patienten ohne Harnverhalt kam es in der Messung nach TCD-Gabe nach der Miktion zu einer Restharmenge von >15% des maximalen Blasenfüllungsvolumens. In der nativen Messung lag der Anteil dieser Patienten bei 22,2%.

Die Dosierung außerhalb des „Therapeutischen Fensters“ zeigt seine Nebenwirkungen nur in der Miktionsphase, nicht in der Füllungsphase. Somit haben die urodynamisch messbaren Nebenwirkungen für Patienten mit liegendem Blasenkatheter, sowie für Patienten, bei denen eine intermittierende Katheterisierung notwendig ist, keine wesentliche klinische Relevanz. Bei bestimmten Eingriffen scheint der Einfluss von

TCD i.v. auf die Miktionsphase ein gewünschter Effekt zu sein. So kann das Medikament beispielsweise das Legen eines suprapubischen Blasenkatheters bei einem Patienten mit ausgeprägter DHA vereinfachen und die Risiken des Eingriffs minimieren.

4.6 Zur Reproduzierbarkeit zweier in Folge durchgeführter zystomanometrischer Untersuchungen

Die Durchführung zweier Untersuchungen in Folge, zuerst nativ, dann unter der Wirkung von Trosipiumchlorid mag kritisch betrachtet werden. Es kann die Frage gestellt werden, ob eine zweite in derselben Sitzung durchgeführte zystomanometrische Untersuchung auch ohne die Gabe von TCD zu veränderten Messergebnissen geführt hätte. Hierzu wird auf eine Studie von Broekhuis et al. aus dem Jahr 2009 hingewiesen [103]. Diese befasst sich mit der Reproduzierbarkeit von in derselben Sitzung wiederholten zystometrischen und Druck-Fluss-Untersuchungen bei Frauen mit den Symptomen einer Blaseninkontinenz. In dieser Studie wurde ein Teil der Parameter der vorliegenden Arbeit in zwei aufeinander folgenden Untersuchungen gemessen. Es fand sich lediglich in der zweiten Messung eine höhere maximale Blasenkapazität als dies in der ersten Messung registriert wurde. Die Studie bescheinigte ansonsten eine gute bis exzellente Reproduzierbarkeit der urodynamischen Parameter, die unsere Arbeit betreffen (Interkorrelationskoeffizient (ICC) 0,72-0,93).

Gupta et al. wiesen 2004 in einer weiteren Studie zur kurzfristigen Reproduzierbarkeit urodynamischer Parameter bei gesunden weiblichen Teilnehmern lediglich für die maximale Blasenkapazität einen signifikanten Unterschied zwischen der ersten und der zweiten Messung nach. Die maximale Flussgeschwindigkeit, der Detrusordruck bei der maximalen Flussgeschwindigkeit und das Miktionsvolumen zeigten eine gute Reproduzierbarkeit [104].

Bei Patienten mit Detrusorhyperaktivität zeigten Ockrim et al. 2005 in direkt folgenden Messungen eine Reduktion von Zahl und Amplitude der intravesikalen Druckanstiege. Ockrim et al. verglichen wiederholte zystometrische Füllungen von Patienten mit Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) und von Patienten mit Verletzungen des Rückenmarks. Bei den Patienten mit LUTS reduzierte sich der Anteil an Patienten, bei denen eine Detrusorhyperaktivität beobachtet wurde von 72% in der ersten Messung auf 63% in der zweiten Messung, in der dritten Messung wiederum auf 48%. Bei

Patienten mit Rückenmarksverletzung blieb die Detrusorhyperaktivität in den drei aufeinander folgenden Messungen bestehen. Diese Studie hegt somit Zweifel an der Reproduzierbarkeit wiederholter urodynamischer Untersuchungen bei Patienten mit LUTS und im Hinblick auf eine nachgewiesene Detrusorhyperaktivität [105].

Die zwei Untersuchungen, die Inhalt unserer Arbeit sind, nativ und dann nach TCD-Gabe, wurden in unmittelbarer Folge durchgeführt. Die zweite Untersuchung wurde 20 min post injectionem begonnen. In Anbetracht der oben erwähnten Studien zur Reproduzierbarkeit von zystomano-metrischen Untersuchungen kann ein gewisser Einfluss bedingt durch die Messwiederholung nicht ausgeschlossen werden. In unserer Studie wurde erstmalig die urodynamisch Wirkung von TCD i.v. analysiert. Weitere placebo-kontrollierte Studien wären daher notwendig, um unsere Ergebnisse zu bestätigen.

4.7 Bedeutung von TCD i.v. für die klinische Anwendung

Intravenös verabreichtes TCD kann bei mehreren urologischen Interventionen verabreicht werden. Unsere Untersuchung hat gezeigt, dass durch die Gabe von TCD eine signifikant erhöhte Blasenkapazität, ein signifikant vermindertes Auftreten von DHA und ein erhöhtes Blasenfüllungsvolumen beim ersten Urinverlust erreicht werden. Bei der Miktion wird die muskuläre Kraft des Detrusors vermindert.

Diese Eigenschaften kann man sich bei zahlreichen urologischen Interventionen zunutze machen. Bei der Anlage eines suprapubischen Blasenkatheters wird eine ausreichende Blasenkapazität benötigt. Die Detrusorinstabilität stellt eine relative, die unzureichende Blasenfüllung eine absolute Kontraindikation einer perkutanen subrapubischen Katheteranlage dar. Bei der Einlage eines suprapubischen Harnblasenkatheters kann eine Fehlpunktion aufgrund der engen anatomischen Lagebeziehungen der Blase zu den Beckenorganen und dem Darm schwere, in Einzelfällen auch letale Verletzungen hervorrufen. Dies tritt insbesondere bei einem unzureichenden Blasenfüllungsvolumen auf.

Des Weiteren können bei der Instillation von Mitomycin C nach Resektion von Blasenkarzinomen die beschriebenen Effekte von i.v. verabreichtem TCD auf die Blase die Durchführung vereinfachen. Auch bei der Zystoskopie ist man auf eine ausreichende Blasenfüllung angewiesen. Unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass die intravenöse Gabe von TCD ein gutes Mittel darstellt, um bei Patienten mit einer Detrusorhyperaktivität verbesserte Voraussetzungen für diese Interventionen zu

schaffen. Zusätzlich kann die i.v.-Gabe von TCD die Untersuchungsbedingungen für die Photodynamische Diagnostik (PDD) bei der HEXVIX®-Zystoskopie verbessern. Darüber hinaus liefert die Gabe von TCD i.v. häufig verbesserte Bedingungen zur Durchführung einer transurethralen Blasenresektion (TUR-B). Bei Katheterträgern kann TCD post interventionem die durch Blasentenesmen einhergehenden Beschwerden lindern.

Wichtig ist dabei auch die Erkenntnis, dass es bei über der Hälfte der Patienten nach Gabe von TCD zum Harnverhalt kam. Somit sollte im klinischen Alltag stets im Anschluss an die Applikation für den Patienten die Möglichkeit zur Katheterisierung bestehen. Dies gilt natürlich nur für Patienten, die nicht bereits Träger eines (suprapubischen) Blasenkatheters sind oder bei denen die Harnableitung nicht bereits über die sterile intermittierende Katheterisierung erfolgt.

Unsere gewonnenen Erkenntnisse haben somit eine praktische Relevanz und liefern wichtige Informationen für die intravenöse Applikation von Trospiumchlorid.

Zusammenfassung

Mit unserer Arbeit wurde erstmalig ein urodynamisches Wirkungsprofil für die intravenöse Applikationsform des Trospiumchlorids erstellt. Es bildet somit in der wissenschaftlichen Literatur ein Novum.

Bei einer Grundgesamtheit von 112 Patienten, die an einer Detrusorhyperaktivität litten, wurden im kurzen zeitlichen Abstand jeweils zwei zystomanometrische Messungen durchgeführt. Die erste Messung erfolgte nativ, die zweite 20 min nach intravenöser Applikation von 2 mg Trospiumchlorid. Anhand der gewonnenen Daten und deren Analyse erfolgte der Vergleich beider Messungen. Dabei konnten wichtige Erkenntnisse über die urodynamische Wirkung von TCD i.v. gewonnen werden. Sowohl in der Blasenfüllungs- als auch in der Miktionsphase waren nach Applikation von Trospiumchlorid deutliche Veränderungen zu verzeichnen:

In der zweiten Messung trat bei 34,8% der Patienten keine DHA mehr auf. Wenn es weiterhin zu einer DHA kam, so war der Druckaufbau während der DHA deutlich kleiner. Die errechnete Anzahl an DHA pro 100 ml Infusionsvolumen und der Detrusor Overactivity Index war niedriger. Das Blasenfüllungsvolumen beim ersten Auftreten einer DHA und beim ersten Auftreten eines Urinverlustes war größer. Gleiches galt für die maximale Blasenkapazität nach Gabe von TCD. Die Anzahl an Patienten, bei denen es zu einem Urinverlust kam und die Urinverlustmenge pro 100 ml Infusionsvolumen verringerten sich signifikant. Zusätzlich erhöhte sich das Blasenfüllungsvolumen beim ersten Auftreten eines Urinverlustes nach Applikation von TCD i.v..

Die Ergebnisse, die in der Miktionsphase erhoben wurden, spiegelten deutlich die relaxierende Wirkung von TCD i.v. auf die Detrusormuskulatur wieder. So verspürten weniger Patienten einen imperativen Miktionsdrang und es kam zu einer Zunahme an Patienten, die bei der Miktion die Detrusorkontraktion mittels Bauchpresse unterstützten. Bei mehr als der Hälfte der Patienten kam es in der zweiten Messung zu Harnverhalt. Bei Patienten, bei denen es bei der TCD-Messung zur Miktion kam, war der maximale Detrusordruck deutlich verringert, jedoch ohne Reduzierung der Flussgeschwindigkeit bei der Miktion. Die Anzahl der Patienten, bei denen ein Restharn vorlag und auch die gemessene Restharmenge waren größer als in der nativen Messung.

Unsere Ergebnisse zeigen zum einen, dass es nach intravenöser Gabe von 2,0 mg TCD bezogen auf urodynamische Untersuchungen nach oraler Gabe von TCD zu vergleichbaren Veränderungen in der Blasenfüllungsphase kommt. Zum anderen

konnten wir in der Miktionsphase jedoch nachweisen, dass nach i.v.-Gabe von TCD Einschränkungen des Detrusors nicht die Ausnahme, sondern die Regel sind. Dies legt die Vermutung nahe, dass die intravenöse Applikation von 2,0 mg TCD eine Dosierung außerhalb des 2011 von Andersson beschriebenen „Therapeutischen Fensters“ darstellt.

Auch die Korrelationsanalyse unserer gewonnenen Daten ergab eine Reihe aufschlussreicher Zusammenhänge. So konnten wir aufzeigen, dass Patienten mit einem höheren maximalen Druck während der DHA in der ersten Messung eine stärkere Reduktion des Druckaufbaus nach Gabe von TCD erfahren. Dementsprechend kam es bei Patienten mit SVO nach intravenöser Applikation von TCD i.v. zu einer stärkeren Reduktion des Druckes sowohl bei der DHA als auch bei der Miktion, da sie in beiden Fällen nativ höhere Drücke aufwiesen. Wir konnten nachweisen, dass bei einem früheren Auftreten eines Urinverlustes oder einer DHA eine niedrigere Blasenkapazität zu erwarten ist. Dies galt sowohl für die native Messung als auch für die Messung nach Gabe von TCD.

Während sich in der Literatur bereits zahlreiche Veröffentlichungen zur urodynamischen Wirkung von oral verabreichtem TCD finden, beschrieben wir mit dieser Arbeit erstmalig die urodynamischen Veränderungen in der Blasenfüllungsphase und der Miktionsphase durch die intravenöse Gabe von TCD. Unsere Ergebnisse zeigen eindrucksvoll, dass sich der Einsatzbereich des intravenös applizierten TCDs aufgrund der urodynamischen Wirkung deutlich von dem des oral verabreichten TCDs unterscheidet. So liefert unsere Arbeit wertvolle Hinweise für die praktische Anwendung der intravenösen Applikationsform von TCD. Es konnte demonstriert werden, dass das Medikament idealerweise immer dann bei Patienten mit DHA Anwendung findet, wenn zum einen eine reduzierte Ausprägung der DHA und eine ausreichende Blasenkapazität bei schneller Wirksamkeit gewünscht und zum anderen die nachfolgende Katheterisierung möglich ist.

Summary

With our work a urodynamic effectiveness profile for the intravenous administration of trospium chloride has been created for the first time. It therefore constitutes a novelty in scientific literature.

With a population of 112 patients suffering from detrusor overactivity two cystomanometric measurements were each carried out at short intervals. The first measurement was carried out plain, the second 20 minutes after intravenous administration of 2 mg trospium chloride. On the basis of the data obtained and its analysis, comparison of both measurements was carried out. In this way important information about the urodynamic effectiveness of TCD i.v. could be obtained. Following administration of trospium chloride definite changes were to be recorded both in the bladder filling phase as well as in the micturition phase:

In the second measurement DOA no longer occurred in 34.8% of the patients. If DOA still occurred, then the build-up of pressure during the DOA was definitely less. The calculated quantity of DOA per 100 ml infusion volume and the Detrusor Overactivity Index was lower. The bladder filling volume with the first occurrence of DOA and with the first occurrence of a urine loss was greater. The same applied for the maximum bladder capacity following administration of TCD. The number of patients, with whom a urine loss occurred and the quantity of urine loss per 100 ml infusion volume reduced significantly. In addition, the bladder filling volume with the first occurrence of a urine loss increased following administration of TCD i.v.

The results, which were recorded in the micturition phase, clearly reflected the relaxing effect of TCD i.v. on the detrusor muscle. Thus fewer patients noticed an imperative urge to pass urine and there was an increase in patients, who during micturition supported the detrusor contraction with abdominal straining. With more than half of the patients urinary retention occurred in the second measurement. With patients, with whom micturition occurred with the TCD measurement, the maximum detrusor pressure was markedly reduced, although without reduction of the flow rate on micturition. The number of patients, with whom there was residual urine and also the measured quantities of residual urine were greater than in the plain measurement.

Our results show on the one hand that following intravenous administration of 2.0 mg TCD related to urodynamic examinations following oral administration of TCD comparable changes in the bladder filling phase occur. On the other hand, in the micturition phase we were however able to demonstrate that following i.v. administration of TCD limitations of the detrusor are not the exception, but are the rule.

This suggests that we can assume that intravenous administration of 2.0 mg TCD represents a dosage outside of the "therapeutic window" described by Andersson in 2011.

The correlation analysis of the data we obtained showed a series of interesting connections. Thus we were able to show that patients with a higher maximum pressure during the DOA in the first measurement experienced a more severe reduction in the build-up of pressure following administration of TCD. Correspondingly, with patients with subvesical obstruction following intravenous administration of TCD i.v. a more severe reduction in pressure occurred both with the DOA as well as with micturition because in both cases on plain measurement they showed higher pressures. We were able to demonstrate that with an earlier occurrence of a urine loss or DOA a lower bladder capacity is to be expected. This applied both for the plain measurement as well as for the measurement following administration of TCD.

Whilst numerous publications on the urodynamic effectiveness of orally administered TCD are already to be found in the literature, with this work we described for the first time the urodynamic changes in the bladder filling phase and the micturition phase by the intravenous administration of TCD. Our results impressively show that because of the urodynamic effect there is a clear difference in the range of application of intravenously administered TCDs and orally administered TCDs. Thus our work provides valuable information for the practical application of the intravenous form of administration of TCD. It could be demonstrated that ideally the drug always then finds an application with patients with DOA if, on the one hand, a reduced form of the DOA and sufficient bladder capacity with rapid efficacy are desired and if, on the other hand, subsequent catheterisation is possible.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BFV	Blasenfüllungsvolumen
b. i. d.	bis in die (zweimal täglich)
BONT/A	Botulinumtoxin Typ A
bzw.	beziehungsweise
CI	Konfidenzintervall
Cmax	maximale Serumkonzentration
cm	Zentimeter
cmH ₂ O	Zentimeter Wassersäule
CMM	Zystomanometrie
DHA	Detrusorhyperaktivität
DOI	Detrusor Overactivity Index
EMDA	Electro Motive Drug Application
EMG	Elektromyographie
ER	Extended Release
GB	Gigabyte
h	Stunde
ICS	International Continence Society
Inf.vol.	Infusionsvolumen
KCl	Kaliumchlorid
l	Liter
ICC	Intra-class Correlation Coefficient
IR	Immediate Release
i. v.	intravenös
LUTS	Lower Urinary Tract Symptoms
m	männlich
M	Median
M.	Musculus
M1-M5	Muskarinrezeptorsubtypen M1-M5
Max.	Maximum
MB	Megabyte
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
Min.	Minimum

min	Minute
μV	Mikrovolt
ml	Milliliter
MMS	Medical Measurement Systems (Firma)
n	Größe der Stichprobe
N.	Nervus
NaCl	Natriumchlorid
OAB	Overactive Bladder (Überaktive Blase)
p	Signifikanzniveau
P	Druck
ΔP	Änderung des Druckes
P_{abd}	abdomineller Druck
P_{det}	Detrusordruck
P_{max}	maximaler Detrusordruck
P_{ves}	intravesikaler Druck
pDHA	phasische Detrusorhyperaktivität
Q_{ura}	Harnflussgeschwindigkeit
r	Korrelationskoeffizient
s	Sekunde
s. o.	siehe oben
sog.	sogenannt
s_x	Standardabweichung
S1-S5	sakrale Nervenpaare S1-S5
SI	Französisch: Système international d'unités (Standardeinheit)
SVO	subvesikale Obstruktion
Tab.	Tabelle
TCD	Tropiumchlorid
tDHA	terminale Detrusorhyperaktivität
UV	Urinverlust
V	Volumen
w	weiblich
ΔV	Änderung des Volumens
V_{mic}	Harnflussvolumen
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: MMS Urodynamiksystem UD-2000	11
Abbildung 2: Urodynamischer Messplatz	12
Abbildung 3: Beispiel eines CMM-Druckdiagramms	13
Abbildung 4: Detrusor Overactivity Index (modifiziert nach [79])	21
Abbildung 5: Verteilung der Altersklassen	25
Abbildung 6: Detrusorhyperaktivität	28
Abbildung 7: Auftreten einer phasischen Detrusorhyperaktivität (pDHA)	29
Abbildung 8: Auftreten einer terminalen Detrusorhyperaktivität (tDHA)	30
Abbildung 9: Max. Peak bei erster Detrusorhyperaktivität vergleichend nativ und nach Gabe von Trospiumchlorid (TCD) bei Patienten mit Nachweis einer DHA in beiden Messungen.....	32
Abbildung 10: Max. Peak aller DHA vergleichend nativ und nach Trospiumchlorid-Gabe bei Nachweis einer DHA in beiden Messungen.....	34
Abbildung 11: Füllungsvolumen bei erster DHA vergleichend nativ und TCD bei Nachweis einer DHA in beiden Messungen.....	36
Abbildung 12: Anzahl DHA pro 100 ml Infusionsvolumen vergleichend nativ und TCD.....	37
Abbildung 13: „Detrusor Overactivity Index“ vergleichend nativ und nach TCD i.v. bei Nachweis einer DHA in beiden Messungen	39
Abbildung 14: Maximales Blasenfüllungsvolumen vergleichend nativ und nach TCD i.v.	40
Abbildung 15: Auftreten von Urinverlust bei DHA Vergleich nativ und nach TCD i.v.	41
Abbildung 16: Blasenfüllungsvolumen bei erstem Urinverlust nativ und nach TCD-Gabe.....	43
Abbildung 17: Urinverlustmenge pro 100 ml Infusionsvolumen im Vergleich nativ und TCD	44
Abbildung 18: Darstellung der Miktion nach fünf qualitativen Parametern Vergleich nativ und TCD	46
Abbildung 19: Maximaler Detrusordruck bei Miktion nativ und TCD.....	47
Abbildung 20: Vergleich der maximalen Flussgeschwindigkeit bei Miktion nativ und TCD.....	49
Abbildung 21: Häufigkeit des Auftretens von Restharn nativ und TCD.....	50

Abbildung 22: Restharmenge nach Miktion nativ und TCD	51
Abbildung 23: Maximaler Peak bei erster DHA nativ für männliche und weibliche Patienten	57
Abbildung 24: Max. Peak der gesamten Blasenfüllungsphase nativ für männliche und weibliche Patienten.....	58
Abbildung 25: Füllungsvolumen bei erster DHA nativ für männliche und weibliche Patienten	59
Abbildung 26: Detrusor Overactivity Index nach TCD-Gabe für männliche und weibliche Patienten	60
Abbildung 27: Max. Blasenfüllungsvolumen nativ für männliche und weibliche Patienten	61
Abbildung 28: Zunahme des maximalen Blasenfüllungsvolumens nach TCD-Gabe für männliche und weibliche Patienten.....	62
Abbildung 29: Dosisabhängige Effekte von Antimuskarinika	88

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Alter der Patienten.....	24
Tabelle 2: Altersklassen	24
Tabelle 3: Patientengruppe unterschiedlicher Ätiopathogenese der Detrusorhyperaktivität.....	26
Tabelle 4: Auftreten einer pDHA	29
Tabelle 5: Auftreten einer tDHA	30
Tabelle 6: Deskriptive Statistik maximaler Peak bei erster Detrusorhyperaktivität nativ	31
Tabelle 7: max. Peak bei erster Detrusorhyperaktivität	31
Tabelle 8: max. Peak aller DHA nativ	33
Tabelle 9: max. Peak aller DHA	33
Tabelle 10: erstes Auftreten einer Detrusorhyperaktivität nativ	35
Tabelle 11: Vergleich des Füllungsvolumens bei erster DHA nativ und nach Gabe von Trosipiumchlorid bei Patienten mit DHA in beiden Messungen	35
Tabelle 12: Anzahl DHA pro 100 ml Infusionsvolumen nativ und nach Gabe von Trosipiumchlorid	37
Tabelle 13: Beschreibung des Detrusor Overactivity Index nativ und nach Gabe von TCD	38
Tabelle 14: max. Blasenfüllungsvolumen.....	40
Tabelle 15: Zunahme des maximalen Blasenfüllungsvolumens nach TCD- Gabe	41
Tabelle 16: Auftreten von Urinverlust (UV) während DHA	42
Tabelle 17: Infusionsvolumen bei erstem Urinverlust	42
Tabelle 18: Urinverlustmenge pro 100 ml Infusionsvolumen im Vergleich nativ und TCD	44
Tabelle 19: Beschreibung der Miktion anhand von fünf qualitativen Parametern	45
Tabelle 20: maximaler Detrusordruck bei Miktion nativ und TCD	47
Tabelle 21: Maximale Flussgeschwindigkeit bei der Miktion nativ und TCD.....	48
Tabelle 22: Häufigkeiten des Auftretens von Restharn nativ und TCD	49
Tabelle 23: Restharmenge nach Miktion nativ und TCD.....	51
Tabelle 24: Korrelationsanalysen zu P_{max} und zu Veränderungen durch TCD- Gabe	53

Tabelle 25: Korrelationsanalysen zum max. Blasenfüllungsvolumen, zum BFV bei erster DHA und zum Urinverlust	54
Tabelle 26: Korrelationsanalysen zum max. Blasenfüllungsvolumen, zum BFV bei erster DHA und zum BFV bei erstem UV nach TCD-Gabe	55
Tabelle 27: Korrelation zum maximalen Detrusordruckes bei Miktion	56
Tabelle 28: Korrelation zum maximalen Flow bei Miktion	56
Tabelle 29: Miktionsparameter für männliche und weibliche Patienten	64
Tabelle 30: Gruppenbildung nach Diagnosen	65
Tabelle 31: Gruppe neurogene und nicht-neurogene DHA.....	65
Tabelle 32: Alter der Patienten mit neurogener und nicht-neurogener Detrusorhyperaktivität im Vergleich	66
Tabelle 33: Vergleich qualitative Parameter neurogene vs. nicht-neurogene DHA	66
Tabelle 34: Vergleich des maximalen intravesikalen Druckes neurogene DHA vs. nicht-neurogene DHA.....	68
Tabelle 35: Vergleich von quantitativen Parametern der Blasenfüllungsphase neurogene DHA vs. nicht-neurogene DHA.....	70
Tabelle 36: Vergleich des Detrusor Overactivity Index neurogene DHA vs. nicht-neurogene DHA	70
Tabelle 37: Vergleich der urodynamisch gemessenen Veränderungen nach TCD-Gabe neurogene DHA vs. nicht-neurogene DHA	71
Tabelle 38: Gruppe SVO und keine SVO.....	71
Tabelle 39: Vergleich qualitative Parameter SVO vs. keine SVO	72
Tabelle 40: Vergleich des maximalen intravesikalen Druckes der Patienten mit SVO vs. ohne SVO	73
Tabelle 41: Vergleich von quantitativen Parametern der Blasenfüllungsphase der Patienten mit SVO vs. ohne SVO	75
Tabelle 42: Vergleich des Detrusor Overactivity Index der Patienten mit SVO vs. ohne SVO.....	75
Tabelle 43: Vergleich der urodynamisch gemessenen Veränderungen nach TCD-Gabe der Patienten mit SVO vs. ohne SVO.	76

Literaturverzeichnis

1. Appell RA, Sand P, Dmochowski R, Anderson R, Zinner N, Lama D, Roach M, Miklos J, Saltzstein D, Boone T, Staskin DR, Albrecht D. Prospective randomized controlled trial of extended-release oxybutynin chloride and tolterodine tartrate in the treatment of overactive bladder: Results of the OBJECT Study. *Mayo Clin Proc.* 76: 358-363 (2001)
2. Michel MC, Oelke M, Peters SL. The neurourological connection. *Eur Urol. (Suppl 4):* 18-28 (2005)
3. Anderson KE. Bladder activation: afferent mechanisms. *Urology* 59 (5 Suppl 1): 43-50 (2002)
4. Blok BFM, Willemsen ATM, Holstege G. A PET study on brain control of micturition in humans. *Brain* 120: 111-121 (1997)
5. Hegde SS. Muscarinic receptors in the bladder: from basic research to therapeutics. *Br J Pharmacol.* 147: 80-87 (2006)
6. Chapple CR, Parkhouse H, Gardener C, Milroy EJG. Double-blind, placebo-controlled, cross-over study of flavoxate in the treatment of idiopathic detrusor instability. *Br J Urol.* 66: 491-494 (1990)
7. Andersson KE. Antimuscarinic Mechanisms and the Overactive Detrusor: An Update. *European Urology* 59: 377-386 (2011)
8. Caulfield MP, Birdsall NJM. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev.* 50: 279-290 (1998)
9. Dmochowski RR, Appell RA. Advancements in pharmacologic management of the overactive bladder. *Urology* 56 (Suppl 6A): 41-49 (2000)
10. Igawa Y. Discussion: functional role of M1, M2, and M3 muscarinic receptors in overactive bladder. *Urology* 55 (Suppl 5A): 47-49 (2000)

11. Giglio D, Tobin G. Muscarinic receptor subtypes in the lower urinary tract. *Pharmacol.* 83: 259-269 (2009)
12. Eglén RM, Hegde SS, Watson N. Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. *Pharmacol Rev.* 48: 531-565 (1996)
13. Hampel C, Gillitzer R, Pahernik S, Melchior SW, Thüroff JW. Medikamentöse Therapie der weiblichen Harninkontinenz. *Urologe* 44: 244-255 (2005)
14. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroek 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.* 21: 167-178 (2002)
15. Garnett S, Abrams P. Clinical aspects of the overactive bladder and detrusor overactivity. *Scand J Urol Nephrol.* (Suppl 210): 65-71 (2002)
16. Abrams P, Weins A. Introduction. The overactive bladder, a widespread but treatable condition. Sparre Medical Group, Stockholm, Sweden (1998)
17. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thüroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int.* 87: 760-766 (2001)
18. 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.* 20: 327-336 (2003)
19. Schumacher S. Wann ist eine urodynamische Abklärung beim Syndrom der überaktiven Blase (OAB) indiziert? *Urologe* 42: 801-806 (2003)
20. Thomas TM, Plymat KR, Blannin J, Meade TW. Prevalence of Urinary Incontinence. *BMJ.* 281: 1243-1245 (1980)
21. Abrams P, Kelleher CJ, Kerr LA, Rodgers RG. Overactive bladder significantly affects quality of life. *Am J Manag Care.* 6 (Suppl 11): 580-590 (2000)

-
22. Jameson RM. Incontinence in Women with neuropathic bladders *BMJ*. 287: 627-628 (1983)
 23. Wyman JF, Harkins S, Choi S, Taylor J, Fantl JA. Psychosocial Impact Of Urinary Incontinence In Women. *Obstet Gynecol*. 70: 378-380 (1987)
 24. Macauley AJ , Stern RS, Holmes DM, Stanton SL. Micturition and the mind: Psychological Factors In The Aetiology And Traetment of Urinary Incontinence in Women. *BMJ*. 294: 540-543 (1987)
 25. Ekelund P, Rundgren A. Urinary Incontinence in the Elderly with Implications for Hospital Care Consumption and Social Disability. *Arch Geront Geriatrol*. 6: 11-18 (1987)
 26. Jackson S. The Patient with an Overactive Bladder – Symptoms and “Quality of Life” Issues. *Urology* 50: 18-22 (1997)
 27. Schumacher S. Epidemiologie und Pathophysiologie der überaktiven Blase. *Urologe* 45: 822-825 (2006)
 28. Bschleipfer T, Wagenlehner F, Weidner W. Ätiologie und Pathogenese der Blasenüberaktivität. *Urologe* 50: 477-480 (2011)
 29. de Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology* 50: 36-52 (1997)
 30. Gasser T. Neurogene Blasenfunktionsstörungen. In: Gasser T. (Hrsg.) *Basiswissen Urologie*. Springer Verlag, Heidelberg, 3. Aufl. Kap. 7.3, S. 120-123 (2006)
 31. Turner WH, Brading AF. Smooth muscle of the bladder in the normal and the diseased state: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Pharmacol Ther*. 75: 77-110 (1997)
 32. de Groat WC. The urothelium in overactive bladder: passive bystander or active participant? *Urology* 64: 7-11 (2004)

33. Andersson KE. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol.* 3: 46-53 (2004)
34. Fischer M. Hyperaktive Blase. *Journal für Urologie und Urogynäkologie 7 (Ausgabe für Schweiz):* 9-18 (2000)
35. Vecchioli-Scaldazza C, Grinta R. Overactive bladder syndrome: what is the role of evidence of detrusor overactivity in the cystometric study? *Minerva Urol Nefrol.* 62: 355-61 (2010)
36. Flisser AJ, Blaivas JG. Role of cystometry in evaluating patients with overactive bladder. *Urology* 60 (Suppl 1): 33-42 (2002)
37. Colli E, Artibani W, Goka J, Parazzini F, Wein AJ. Are urodynamic tests useful tools for the initial conservative management of non-neurogenic urinary incontinence? A review of the literature. *Eur Urol.* 43: 63-69 (2003)
38. Chapple C. The Diagnosis of urinary incontinence: urodynamics, more or less? *Eur Urol.* 1 (Suppl 1): 25-28 (2002)
39. Ouslander JG. Geriatric considerations in the diagnosis and management of overactive bladder. *Urology* 60 (Suppl 1): 50-55 (2002)
40. McGuire EJ. Mixed symptomatology. *BJU Int.* 85 (Suppl 3): 53-54 (2000)
41. Haferkamp A. Overactive Bladder Syndrome (OAS): Eine Herausforderung für den Urologen! *Extracta Urologica* 5 (2005)
42. Igawa Y, Yamazaki Y, Takeda H, Hayakawa K, Akahane M, Ajisawa Y, Yoneyama T, Nishisawa O, Andersson KE. Functional and molecular biological evidence for a possible α_3 -adrenoceptor in the human detrusor muscle. *Br J Pharmacol.* 126: 819-825 (1999)
43. Madersbacher H. Orale Anticholinergica bei überaktiver Blase. *Urologe* 45: 830-834 (2006)

-
44. Bannowsky A, Seif C, Sugimoto S, Böhler G, van der Horst C, Bross S, Alken P, Jünemann K-P, Braun PM. Sakrale Neuromodulation in der Behandlung von Funktionsstörungen des unteren Harntraktes. *Urologe* 42: 1357-1365 (2003)
 45. De Ridder D, Van Cleynenbreugel B, Baert L. Sacral nerve stimulation for female urinary retention: a two year follow-up. *Eur Urol.* 35: 17 (1999)
 46. Elabbady A, Hassouna M, Elhilali M. Neural Stimulation for chronic voiding dysfunctions. *J Urol.* 152: 2076-2080 (1994)
 47. Swinn M, Goodwin R, Fowler C. Sacral neuromodulation for young women in urinary retention. *Eur Urol.* 35: 17 (1999)
 48. Thon WF, Baskin LS, Jonas U, Tanagho EA, Schmidt RA. Neuromodulation of voiding dysfunction and pelvic pain. *World J Urol.* 9: 138-141 (1991)
 49. Shaker H, Hassouna M. Sacral nerve root neuromodulation: an effective treatment for refractory urge incontinence. *J Urol.* 159: 1516-1519 (1998)
 50. Bosch R, Groen J. Sacral (S3) segmental nerve stimulation as a treatment for urge incontinence in patients with detrusor instability: results of chronic electrical stimulation using an implantable neuroprosthesis. *J Urol.* 154: 504-507 (1995)
 51. Schmidt RA. Applications of neurostimulation in urology. *Neurourol Urodyn.* 7: 585-592 (1988)
 52. Nandigama R, Bonitz M, Papadakis T, Schwantes U, Bschleipfer T, Kummer W. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes expressed by mouse bladder afferent neurons. *Neuroscience* 168 (3): 842-850 (2010)
 53. Chapple C, Khullar V, Gabriel Z, Dooley JA. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 48: 5-26 (2005)
 54. Gupka SK, Sathyan G. Pharmacokinetics of an oral once-a-day controlled release oxybutynin formulation compared with immediate release oxybutynin. *J Clin Pharmacol.* 39: 289-296 (1999)

-
55. Staskin D, Sand P, Zinner N, Dmochowski R. Once Daily Trospium Chloride is Effective and Well Tolerated for the Treatment of Overactive Bladder: Results From a Multicenter Phase III Trial. *J. Urol.* 178: 978-984 (2007)
 56. Kim Y, Yoshimura N, Masuda H, de Miguel F and Chancellor MB. Intravesical instillation of human urine after oral administration of trospium, tolterodine and oxybutynin in a rat model of detrusor overactivity. *BJU Int.* 97: 400-403 (2006)
 57. Pak RW, Petrou SP, Staskin D. Trospium Chloride: A Quaternary Amine with Unique Pharmacologic Properties; *Current Urology Reports* 4: 436-440 (2003)
 58. Schneider T, Hein P, Michel-Reher M, Michel MC. Effects of ageing on muscarinic receptor subtypes and function in rat urinary bladder. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 372: 71-78 (2005)
 59. Chapple C, Khullar V, Gabriel Z, Dooley JA. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 48: 5-26 (2005)
 60. Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S, Meffan P, Everaert K, Huang M, Ridder A, YM-905 Study Group. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int.* 93: 303-310 (2004)
 61. Chapple CR, Arano P, Bosch JL, De Ridder D, Kramer AE, Ridder AM. Solifenacin appears effective and well tolerated in patients with symptomatic idiopathic detrusor overactivity in a placebo- and tolterodine-controlled phase 2 dose-finding study. *BJU Int.* 93: 71-77 (2004)
 62. Chancellor M, Boone T. Review: Anticholinergics for Overactive Bladder Therapy: Central Nervous System Effects. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 18: 167-174 (2012)
 63. Kay G, Crook T, Reheda L. Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. *Eur Urol.* 50 (2): 317-326 (2006)

64. Kay GG, Abou-Donia MB, Messer WS Jr, Murphy DG, Tsao JW, Ouslander JG. Antimuscarinic drugs for overactive bladder and their potential effects on cognitive function in older patients. *J Am Geriatr Soc.* 53: 2195-2201 (2005)
65. Sand PK, Johnson TM II, Rovner ES, Ellsworth PI, Oefelein MG, Staskin DR. Trospium chloride once-daily extended release is efficacious and tolerated in elderly subjects (aged \geq 75 years) with overactive bladder syndrome. *BJU Int.* 107: 612-620 (2011)
66. <http://web2.cylex.de/zoom.asp?Firma=2346&Seite=846232&Bild=1&Titel=MMS+Urodynamiksystem+UD+2000> (Stand 08/2011)
67. Höfner K, Oelke M, Machtens S, Grünewald V. Trospium chloride – an effective drug in the treatment of overactive bladder and detrusor hyperreflexia. *World J Urol.* 19: 336-343 (2001)
68. Schwantes U, Topfmeier P. Importance of pharmacological and physiochemical properties for tolerance of antimuscarinic drugs in the treatment of detrusor instability and Detrusor hyperreflexia: chances for improvement of therapy. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 37: 209-218 (1999)
69. Dmochowski RR, Appell RA. Advancements in pharmacologic management of the overactive bladder. *Urology* 56 (suppl 6A): 41-49 (2000)
70. Tyagi S, Tyagi P, Van-le S, Yoshimura N, Chancellor MB, de Miguel F. Qualitative and quantitative expression profile of muscarinic receptors in human urothelium and detrusor. *J Urol.* 176: 1673-1678 (2006)
71. Nandigama R, Ibañez-Tallon I, Lips KS, Schwantes U, Kummer W, Bschleipfer T. Expression of nicotinic receptor subunit mRNA in mouse bladder afferent neurons. *Neuroscience* 229: 27-35 (2013)
72. Brynne N, Stahl MM, Hallen B, Edlund PO, Palmer L, Höglund P, Gabrielsson J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolterodine in man: a new drug for the treatment of urinary bladder overactivity. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 35: 287-295 (1997)

-
73. Beckmann-Knopp S, Rietbrock S, Weyhenmeyer R, Böcker RH, Beckurts KT, Lang W, Hunz M, Fuhr U. Inhibitory effects of trospium chloride on cytochrome P450 enzymes in human liver microsomes. *Pharmacol Toxicol.* 85: 299-304 (1999)
 74. Scientific monograph, Spasmolyt® (trospiumchlorid) Cologne, Germany; Madaus AG (1999)
 75. Doroshenko O, Jetter A, Odenthal KP, Fuhr U. Clinical Pharmacokinetics of Trospium Chloride *Clin. Pharmacokinet.* 44 (7): 701-720 (2005)
 76. Schladitz-Keil G, Spahn H, Mutschler E. Determination of the bioavailability of the quaternary compound trospium chloride in man from urinary excretion data. *Arzneimittelforschung/ Drug Res.* 36: 984-987 (1986)
 77. Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, Moore K. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. *BMJ.* 326: 841-844 (2003)
 78. Fröhlich G, Bulitta M, Strösser W. Trospium chloride in patients with detrusor overactivity. Metaanalysis of placebo-controlled, randomized, double-blind, multicenter clinical trials on the efficacy and safety of 20 mg trospium chloride twice daily. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 40: 295-303 (2002)
 79. Abrams P. Describing Bladder Storage Function: Overactive Bladder Syndrome and Detrusor Overactivity. *Urology* 62 (Suppl 5B): 28-37 (2003)
 80. Halaska M, Ralph G, Wiedemann A, Primus G, Ballering-Bruhl B, Höfner 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.* 20: 392-399 (2003)
 81. Schäfer W, Kirschner-Hermanns R. Grundlagen urodynamischer Messmethoden - Physikalische Grundlagen. In: Schultz-Lampel D, Goepel M, Haferkamp A (Hrsg.) *Urodynamik.* Springer Verlag Berlin Heidelberg, Kap. 6.2, S. 72-75 (2012)

-
82. Braun PM, Jünemann K-P. Urodynamische Untersuchung - Zystometrie. In: Schultz-Lampel D, Goepel M, Haferkamp A (Hrsg.) Urodynamik. Springer Verlag Berlin Heidelberg, Kap. 9, S. 111-114 (2012)
 83. Zöfel P: Deskriptive Statistik. In: Zöfel P (Hrsg) Statistik in der Praxis, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart Jena, 3. Aufl., Kap. 2, S. 14-56 (1992)
 84. Sachs L. Angewandte Statistik. Springer Verlag Berlin Heidelberg New-York, 11. Aufl (2004)
 85. Zöfel P: Korrelations- und Regressionsrechnung. In: Zöfel P (Hrsg) Statistik in der Praxis, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart Jena, 3. Aufl., Kap. 10, S. 209-257 (1992)
 86. 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.* 19: 380-394 (2009)
 87. 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.* 54: 543-562 (2008)
 88. Andersson KE, Yoshida M. Antimuscarinics and the overactive detrusor - which is the main mechanism of action? *Eur Urol.* 43: 1-5 (2003)
 89. Stöhrer M, Bauer P, Giannetti BM, Richter R, Burgdorfer H, Mürtz G. Effect of trospium chloride on urodynamic parameters in patients with detrusor hyperreflexia due to spinal cord injuries. A multicenter placebocontrolled double-blind trial. *Urol Int.* 47: 138-143 (1991)
 90. Madersbacher H, Stöhrer M, Richter R, Giannetti BM, Mürtz G. Hochdosierte Applikation von Trospiumchlorid zur Therapie der Detrusorhyperreflexie. *Urologe* 30: 260-263 (1991)
 91. Lüllmann H, Mohr K. Parasympatholytika. In: Pharmakologie und Toxikologie. Verlag Thieme Stuttgart New York, Kap. 2.2.3, S. 63-66 (1999)

-
92. Hegde SS. Muscarinic receptors in the bladder: from basic research to therapeutics. *Br J Pharmacol.* 147: 80-87 (2006)
 93. Scarpero HM, Dmochewski RR. Muscarinic Receptors: What We Know. *Current Urology Reports* 4: 421-428 (2003)
 94. Michel MC, Barendrecht MM, Oelke M. Anticholinergica bei Überaktiver Blase – Spielt Subselektivität eine Rolle? *Urologe* 45: 826-829 (2006)
 95. Andersson KE. Treatment-resistant detrusor overactivity-underlying pharmacology and potential mechanisms. *Int. J. Clin. Pract.* 151: 8-16 (2006)
 96. Cardozo L, Chapple CR, Toozs-Hobson P, Groose-Freese M, Bulitta M, Lehmacher W, Strosser W, Ballering-Brühl B, Schäfer M. Efficacy of Trospium Chloride in Patients with Detrusor Instability: a placebo-controlled, randomized, double-blind, multicentre clinical trial. *BJU Int.* 85: 659-664 (2000)
 97. Alloussi S, Laval K-U, Eckert R, Ballering-Brühl B, Große-Freese M, Bullita M, Schäfer M. Trospium Chloride in Patients with Motor Urge Syndrome (Detrusor Instability): a double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *J Clin Res.* 1: 439-451 (1998)
 98. Ulschöfer B, Bihl A-M, Bödeker A-H, Schwantes U, Jahn H-P. Randomised, double-blind, Placebo-controlled on the Efficacy and Tolerance of Trospium Chloride in Patients with Motor Urge Incontinence. *Clin Drug* 21 (8): 563-569 (2001)
 99. 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.* 20: 327-336 (2003)
 100. Roosen A, Gratzke C, Herlemann A, Magistro G, Strittmatter F, Weinhold P, Trischler S, Stief CG. Ätiologie und Pathogenese der benignen Prostatahyperplasie. *Urologe* 52: 186-192 (2013)
 101. Steers WD. Pathophysiology of overactive bladder and urge urinary incontinence. *Rev Urol.* 4 (Suppl 4): 7-18 (2002)

-
102. Fachinformation Rote Liste – Spasmex i.v. 2,0 mg Injektionslösung
 103. 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.* 29: 428-431 (2010)
 104. 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.* 23: 311-316 (2004)
 105. Ockrim J, Laniado ME, Khoubehi B, Renzetti R, Finazzi Agrò E, Carter SS, Tubaro A. Variability of detrusor overactivity on repeated filling cystometry in men with urge symptoms: comparison with spinal cord injury patients. *BJU Int.* 95: 587-590 (2005)

Ehrenwörtliche Erklärung

„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.“

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

An dieser Stelle danke ich allen, die mir bei der Erstellung dieser Arbeit zur Seite gestanden haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. Dr. phil. Thomas Bschleipfer, der die Arbeit von Anfang an unermüdlich begleitet hat, wichtige Impulse gab, immer wieder Geduld bewiesen hat und mit kritischer Wertung ein unersetzlicher Betreuer und Berater war.

Ausdrücklich bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Bernd Schicke vom Tumorzentrum Berlin, der außerordentlich zuvorkommend und geduldig die statistische Auswertung der Daten unterstützt hat.

Weiter möchte ich meinem Arbeitgeber Helios Kliniken Schwerin danken, die mir den zeitlichen Freiraum gewährt haben, der für den Fortgang der Arbeit notwendig war.

Mein Dank gebührt auch Frau Petra Thürmann, die im Namen der Helios Kliniken die Finanzierung der statistischen Unterstützung befürwortet hatte.

Ich danke meinem Schwiegervater, meiner Mutter und meiner Schwägerin für das Korrekturlesen und für wertvolle Hinweise.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meiner Frau Ulrike Eichkorn und meinen Kindern Merlind und Gesa. Sie mussten über einen längeren Zeitraum zurückstehen. Dafür haben sie viel Geduld und Verständnis gezeigt. Die motivierende Begleitung meiner Frau hat stark zur Fertigstellung der Promotion beigetragen.