

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie
des Universitätsklinikums Halle (Saale)
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Paolo Fornara)

**Evaluierung der Lebensqualität von Patienten mit idiopathischer überaktiver Harnblase
unter Botulinumtoxintherapie**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Shahidul Mischner
geboren am 22.05.1976 in Bogra, Bangladesch

Betreuer : Univ.-Prof. Dr. med. Paolo Fornara

Gutachter/Gutachterin:

1. Prof. Dr. med. Udo Rebmann (Dessau-Roßlau)
2. PD Dr. med. Andreas Jurczok (Ludwigsburg)

03.04.2018

13.03.2019

Referat

Die idiopathische überaktive Harnblase (idiopathic overactive bladder, iOAB) hat erhebliche psychosoziale Auswirkungen auf die individuelle Lebensqualität der Betroffenen. Als therapeutisches Mittel der ersten Wahl gelten Antimuskarinika. Deren Wirksamkeit hat sich in den letzten Jahren deutlich verbessert, jedoch sind Nebenwirkungen und Kontraindikationen zu beachten. Auch der ökonomische Aspekt ist in der Behandlung der iOAB nicht zu vernachlässigen. Botulinumtoxin scheint zur Behandlung der iOAB daher gut geeignet zu sein.

Inwieweit die Behandlung mit Botulinumtoxin Typ A die Lebensqualität der Patienten und die allgemeine Patientenzufriedenheit beeinflusst, wird im Rahmen dieser Studie, neben objektiven Parametern wie Miktionsfrequenz und Vorlagengebrauch, anhand zweier Fragebögen evaluiert. Grundlage der vorliegenden Arbeit waren die Daten von 51 Patienten, die im Zeitraum von 2005 bis 2013 aufgrund einer idiopathischen überaktiven Harnblase in der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie des Universitätsklinikums Halle (Saale) behandelt wurden. Alle Patienten erhielten jeweils 100 Einheiten Botulinumtoxin Typ A. Zu den Einschlusskriterien gehören das Vorliegen einer diagnostisch gesicherten iOAB mit vorangegangener antimuskarinerger Therapie.

Nach der Botulinumtoxininjektion trat eine signifikante Verbesserung der Symptome der überaktiven Harnblase auf. Die Tagesmiktionsfrequenz sank von $10,4 \pm 0,5$ auf $5,2 \pm 0,4$ ($p=0.026$), der Vorlagengebrauch von $3,6 \pm 1,0$ auf $1,2 \pm 0,3$ ($p=0.033$). In der vorliegenden Studie wird der positive Nutzen von Botulinumtoxin Typ A betreffs Patientenzufriedenheit und Lebensqualität sehr deutlich aufgezeigt. So gaben 72%, 24% und 4% der Patienten an, mit dem Behandlungsverlauf „zufrieden“, „sehr zufrieden“ bzw. „mäßig zufrieden“ zu sein. 66% der Patienten würden sich erneut für die Behandlung mit Botulinumtoxin entscheiden. Botulinumtoxin Typ A stellt als Zweitlinientherapie der iOAB eine äußerst effiziente Therapiemöglichkeit dar.

Mischner, Shahidul: Evaluierung der Lebensqualität von Patienten mit idiopathischer überaktiver Harnblase unter Botulinumtoxintherapie, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 80 Seiten, 2018

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1. Einleitung	1
1.1. Grundlagen zum Botulinumtoxin	2
1.1.1. Geschichte von Botulinumtoxin	2
1.1.2. Struktur und allgemeiner Wirkungsmechanismus des Botulinumtoxins.....	3
1.1.3. Anwendungsgebiete des Botulinumtoxins	4
1.1.4. Allgemeine Nebenwirkungen des Botulinumtoxins.....	5
1.2. Anatomie des unteren Harntraktes	6
1.2.1. Innervation des unteren Harntraktes	8
1.2.2. Gefäßversorgung des unteren Harntraktes	9
1.3. Physiologie des unteren Harntraktes.....	9
1.3.1. Harnspeicherung	10
1.3.2. Harnentleerung	11
1.4. Idiopathische überaktive Harnblase (idiopathic overactive bladder, iOAB)	11
1.4.1. Diagnostik der idiopathischen überaktiven Harnblase	13
1.4.2. Therapieoptionen der idiopathischen überaktiven Harnblase	13
1.4.2.1. Konservativen Therapie	13
1.4.2.2. Invasive Therapie	15
1.5. Verfahren der transurethralen Botulinumtoxininjektion	17
1.5.1. Wirkungsmechanismus des Botulinumtoxins in der Harnblase	18
1.5.2. Komplikationen nach der transurethralen Botulinumtoxininjektion	19
2. Fragestellungen und Ziele der vorliegenden Arbeit.....	20
3. Material und Methoden.....	21

3.1. Methoden der Datenerhebung.....	21
3.2. Fragebogen zur Patientenzufriedenheit	23
3.3. Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität – „King’s Health Questionnaire“	23
3.4. Urologische Diagnostik.....	26
3.4.1. Uroflowmetrie.....	26
3.4.2. Urodynamik.....	27
3.4.3. Flow-EMG.....	28
3.5. Durchführung der transurethralen Botulinumtoxininjektion	28
3.6. Statische Auswertung	29
4. Ergebnisse	30
4.1. Geschlecht, Alter der Patienten und BMI	30
4.2. Urodynamische Ergebnisse	32
4.3. Präoperative Medikamente	32
4.4. Voroperationen.....	33
4.5.1. Präoperative Miktionsfrequenz	34
4.5.2. Präoperativer Vorlagengebrauch.....	35
4.5.3. Präoperative Restharnbestimmung	36
4.6.1. Postoperative Miktionsfrequenz.....	37
4.6.2. Postoperativer Vorlagengebrauch	38
4.6.3. Postoperative Restharnbestimmung	39
4.7.1. Vergleich prä- und postoperative Miktionsfrequenz	40
4.7.2. Vergleich prä- und postoperativer Vorlagengebrauch	41
4.7.3. Vergleich prä- und postoperativer Restharn	42
4.8. Dauer und Wiederholung des Eingriffs	44
4.9. Fragebogen zur Patientenzufriedenheit	45
4.9. Kings Health Questionnaire – Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität.....	56

5. Diskussion.....	58
5.1. Alter, BMI und Geschlecht	59
5.2. Optimale Dosierung der Botulinumtoxinjektion.....	60
5.3. Art der Verabreichung des Botulinumtoxins	61
5.4. Dauer und Wiederholung des transurethralen Eingriffs.....	62
5.5. Patientenzufriedenheit und Lebensqualität	64
5.6. Kosten-Nutzen-Effizienz	67
6. Zusammenfassung	68
Literaturverzeichnis.....	70
Thesen	80
Anlage 1.....	81
Anlage 2.....	82
Anlage 3.....	83
Danksagung.....	86
Selbstständigkeitserklärung	87

Abkürzungsverzeichnis

BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index
BoNT	Botulinum-Neurotoxin
BTX-A	Botulinumtoxin Typ A
Ca ²⁺	Kalziumionen
Charr	Charrière
FDA	US-Food and Drug Administration
ICS	International Continence Society
IP3	Inositol-1,4,5-trisphosphat
E	Einheit
iOAB	Idiopathic overactive bladder
kDa	Kilodalton
KHQ	King's Health Questionnaire
l/h	Liter pro Stunde
ml/min	Milliliter pro Minute
n	Anzahl
NO	Stickstoffmonoxid
SNAP-25	Synaptosomen-assoziierten Protein 25 kDa
SNARE	Soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment receptor
TUR-B	Transurethrale Resektion der Harnblase
TUR-P	Transurethrale Resektion der Prostata
TVT	Tension free Vaginal Tape
U/ml	Units pro Milliliter
Vv	Venae

Einleitung

1. Einleitung

Bevor man den therapeutischen Nutzen in der Medizin erkannte, galt Botulinumtoxin lediglich als hochpotentes Gift, welches beim Verzehr von verdorbenen Lebensmitteln, insbesondere von Fleisch- und Fischprodukten, aber auch bei unzureichender Konservierung, zu schwerwiegenden neurologischen Ausfällen führte. Dieses Erscheinungsbild wird als Botulismus bezeichnet [1]. Tatsächlich handelt es sich bei diesem vom Bakterium *Clostridium botulinum* erzeugten Toxin um das stärkste, in der Natur vorkommende Gift. Ein Gramm dieser Substanz ist in der Lage, eine Millionen Menschen zu töten [2]. Trotz dieses vernichtenden Potentials, hat Botulinumtoxin in der heutigen Medizin ein breites Anwendungsspektrum und wird in sehr geringer Dosierung bei einer Vielzahl von Erkrankungen eingesetzt.

Therapeutisch wurde Botulinumtoxin erstmalig von AB Scott zur Behandlung von Strabismus verwendet. Hierzu injizierte er das Toxin in die äußere Augenmuskulatur [3]. In den letzten zwei Jahrzehnten hat Botulinumtoxin vor allem durch seinen Einsatz in der kosmetischen Industrie an Popularität gewonnen. Daher wird Botox von den meisten Menschen mit dessen ästhetischem Nutzen assoziiert. In der Urologie wird Botulinumtoxin zur Behandlung von neurogenen und idiopathischen Blasenfunktionsstörungen, bei unzureichendem Effekt und/oder Nebenwirkungen durch antimuskarinerge Medikamente, in die Harnblase injiziert. Die Wirksamkeit der Injektionen des Botulinumtoxin Typ A (BTX-A) wurde für die neurogene überaktive Harnblase (neurogene overactive bladder, nOAB) erstmals 2000 erfasst [4]. Weitere englischsprachige Studien bestätigten die Wirksamkeit von BTX-A in der Behandlung neurogener Blasenfunktionsstörungen. So genehmigte die US-Food and Drug Administration (FDA) 2011 die Verwendung von Botulinumtoxin im Rahmen therapierefraktärer neurogener Blasenfunktionsstörungen [5]. Zur Behandlung der idiopathischen überaktiven Harnblase (idiopathic overactive bladder, iOAB) sind in den letzten Jahren eine Reihe von randomisierten, placebokontrollierten Studien durchgeführt worden. Im Februar 2013 wurde Botulinumtoxin Typ A durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Deutschland zur Behandlung der idiopathischen überaktiven Harnblase zugelassen. Bis dahin konnte Botulinumtoxin Typ A in Deutschland, speziell in dieser Indikation, nur im so genannten Off-Label-Use angewandt werden [6]. Die Neuzulassung beruht auf der internationalen Phase-III-Studie „EMBARK“. Die Studie umfasste 1.100 Patienten, die nur unzureichend auf eine Behandlung mit Antimuskarinika angesprochen hatten und durchschnittlich mehr als fünf

Einleitung

Harninkontinenz-Episoden pro Tag aufwiesen. Die Untersuchung ergab einen signifikanten Vorteil der Botulinumtoxininjektion [7].

Unter der Begrifflichkeit Botulinumtoxin (BTX), auch Botulinum-Neurotoxin (BoNT), Botulismustoxin, Botulinustoxin bzw. Botulin, versteht man eine Reihe sehr ähnlicher neurotoxischer Proteine. Bei diesen Toxinen handelt es sich um sogenannte Exotoxine. Sie werden von verschiedenen Stämmen der Bakterienspezies *Clostridium botulinum*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium baratii* sowie *Clostridium argentinense* produziert und ausgeschieden [8].

1.1. Grundlagen zum Botulinumtoxin

1.1.1. Geschichte von Botulinumtoxin

Botulinumtoxin ist ein hochwirksames Neurotoxin, dessen Wirkung auf die Nervenleitung und Muskelfunktion erstmals 1817 vom schwäbischen Landarzt Justinus Kerner beschrieben wurde. Er schlug vor, Botulinumtoxin, welches er als Fettgift bezeichnete, in sehr niedriger Dosierung als Arzneistoff für verschiedene nervöse Störungen zu nutzen. Kerner berichtete auch, dass die Wirkung dieses Giftes ähnlich derer anderer bekannter Gifte wie Atropin (anticholinerg) sei [9]. Im Jahre 1868 wurde die Vergiftung mit Botulinumtoxin von den Medizinern Rupprecht und Müller als Botulismus bezeichnet, welches sich vom lateinischen Wort *botulus* herleitet und Wurst bedeutet [10]. Erst 1895 entdeckte der belgische Mikrobiologe Emile van Ermengen das Bakterium *Clostridium botulinum*, den Produzenten des Toxins [11].

In den 1920er Jahren gelang es Herman Sommer an der Universität of California, San Francisco, eine unbearbeitete Form des Botulinumtoxin Typ A in gereinigter Form zu isolieren [12]. Dieser Vorgang ermöglichte weitere Studien auf dem Gebiet der Botulinumtoxin-Forschung. So gelang es im Jahr 1946 Forschern in Fort Detrick eine kristalline Form von Botulinumtoxin Typ A herzustellen. Dieses Verfahren wurde später von Edward Schantz genutzt, um die erste Charge von Botulinumtoxin zur Anwendung am Menschen zu produzieren [13].

In London verifizierten 1949 die Forscher Burgen, Dickens und Zatman die Ursache der Muskellähmung und konnten zeigen, dass die Wirkung auf einer Hemmung der

Einleitung

Acetylcholinsekretion beruht [14]. Scott und Schantz, beide tätig für die Smith-Kettlewell Eye Research Foundation in San Francisco, forschten nach 1960 weiter an der Anwendung von Botulinumtoxin am Menschen. Bis 1970 gelang es ihnen acht verschiedene Toxintypen (A, B, C₁, C₂, D, E, F und G) zu isolieren [15].

Im Jahr 1978 bewilligte die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) AB Scott, Botulinumtoxin Typ A an freiwilligen Probanden zu testen. 1980 veröffentlichte Scott seine erste Arbeit über den therapeutischen Nutzen von Botulinumtoxin Typ A zur Behandlung von Strabismus [16]. J. und A. Carruthers beschäftigten sich derweil mit der kutanen Wirkung von Botulinumtoxin A und veröffentlichten 1992 dahingehend ihre Arbeit. Seither findet Botulinumtoxin A auch im plastischen Fachgebiet Anwendung [17]. Der Nutzen von Botulinumtoxin Typ A in der Urologie wurde 1988 von Dykstra und Kollegen beschrieben. In selbigem Jahr erfolgte bei Patienten mit Rückenmarksverletzungen und Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie erstmals eine Injektion von Botulinumtoxin Typ A in den externen Harnröhrenschließmuskel [18].

1.1.2. Struktur und allgemeiner Wirkungsmechanismus des Botulinumtoxins

Bei Botulinumtoxinen handelt es sich um einen zweikettigen hochmolekularen Proteinkomplex, dessen Aminosäuresequenz zu 30-40% mit der des Tetanustoxins übereinstimmt. Man unterscheidet bislang die Serotypen A, B, C, D, E, F, G und H, von denen A und B medizinisch genutzt werden [19, 20]. Das Protein besteht aus einer paralytisch wirkenden leichteren L-Kette von 50 kDa, welches eine Bindungsstelle für Zink besitzt (zinkhaltige Endopeptidase), sowie einer schwereren H-Kette von 100 kDa (nichttoxisches Hüllprotein). Beide sind über eine Disulfidbrücke miteinander verbunden. Die Bindung an die präsynaptische Membran von Nervenzellen erfolgt durch das Hüllprotein [21].

Die Wirkung des Botulinumtoxin beruht auf einer Hemmung der Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin, indem es mit hoher Affinität an cholinerge Nervenendigungen bzw. an Synapsen der motorischen Endplatte bindet und die neuromuskuläre Erregungsübertragung verhindert. Durch das fehlende Verschmelzen der mit Acetylcholin gefüllten Vesikel mit der präsynaptischen Nervenzellmembran kann Acetylcholin nicht mehr als Neurotransmitter ausgeschüttet werden. Dabei übernehmen die zwei Ketten des Botulinumtoxins, welche zunächst als einzelne Polypeptidketten im Bakterium hergestellt und

Einleitung

durch Peptidasen in zwei Protein-Untereinheiten (leichte und schwere Kette) gespalten werden, unterschiedliche pharmakologische Aufgaben. So wird die eigentlich toxische Wirkung durch die leichtere L-Kette vermittelt, während die schwere Kette für die Spezifität des Giftes verantwortlich ist. Dadurch kann Botulinumtoxin gezielt am präsynaptischen Teil der neuromuskulären Endplatte binden und wird mittels Endozytose in die synaptische Endigung aufgenommen [22]. Die leichtere Kette spaltet sich nun vom Botulinumtoxin ab und wirkt intrazellulär als Zink-haltige Endopeptidase. Dadurch kommt es zur Spaltung von drei Proteinen, welche an der Bildung des so genannten SNARE-Komplexes beteiligt sind: Synaptobrevin, SNAP-25 und Syntaxin. Die Ausschüttung von Acetylcholin in den synaptischen Spalt wird dadurch gehemmt und eine Erregung der postsynaptischen Membran der Muskelfaser kann nicht mehr stattfinden. Der betroffene Zielmuskel wird daraufhin, je nach Höhe der applizierten Dosis, unterschiedlich stark in seiner Kontraktion geschwächt oder fällt komplett aus. Folglich kommt es zu einer Paralyse des Muskels. Diese Wirkung wird durch Metalloproteinase-Hemmstoffe wie Captopril aufgehoben [23,24]. Im Regelfall wird nach einigen Monaten mittels proteolytischer Inaktivierung des Toxins und durch die Bildung neuer Fusionsproteine die Synapse wieder voll funktionsfähig und der vor Monaten injizierte Zielmuskel ist wieder zur Kontraktion befähigt. In der Regel erfolgt der klinische Wirkeintritt nach etwa vier bis sieben Tagen. Nach etwa drei bis vier Wochen wird das Wirkmaximum erreicht. Die Wirkabnahme erfolgt nach einem Plateau. Die Wirkdauer liegt insgesamt zwischen drei und sechs Monaten [25].

1.1.3. Anwendungsgebiete des Botulinumtoxins

Durch die Verwendung des Medikamentes BOTOX[®] (Firma: Pharm-Allergan GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland) gegen Hautfalten, ist dieses inzwischen so weit verbreitet und durch die Massenmedien bekannt, dass sich der Begriff „Botoxbehandlung“ unabhängig von der genauen Bezeichnung der zu behandelnden Erkrankung metonymisch als Begriff für dieses Therapieverfahren durchgesetzt hat. Tatsächlich jedoch dient Botulinumtoxin nicht alleinig der ästhetischen Behandlung, sondern wird sehr oft zur Therapie schwerster Erkrankungen eingesetzt. Botulinumtoxin ist bei vielen vorher nahezu unbehandelbaren Erkrankungen mittlerweile die Therapie der ersten Wahl.

Einleitung

Die folgende Auflistung soll das umfangreiche Einsatzgebiet von Botulinumtoxin verdeutlichen [26-29]:

- **Fokale Dystonien:** Blepharospasmus, oromandibuläre Dystonie, pharyngeale und linguale Dystonie, zervikale Dystonie, Beschäftigungskampf, Fussdystonie, axiale Dystonie, spasmodische Dystonie, Meige-Syndrom, Schreibkrampf
- **Tremor:** Dystoner Tremor, essentieller Tremor, Gaumensegeltremor
- **Gastrointestinale Erkrankungen:** Achalasie, Sphincter Oddi Dysfunktion, spastischer Analsphinkter
- **Neurourologische und urogynäkologische Erkrankungen:** Detrusorhyperaktivität, Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie, idiopathische überaktive Blase, Vaginismus

1.1.4. Allgemeine Nebenwirkungen des Botulinumtoxins

Die Nebenwirkungen nach Injektionen von Botulinumtoxin entstehen hauptsächlich aufgrund diffusionsbedingter Verteilung des Medikaments in die benachbarte Muskulatur, was zur unbeabsichtigten Blockierung der benachbarten Synapsen führen kann. Wenn die Substanz nicht in den Muskel, sondern versehentlich in eine Vene oder Arterie injiziert wird, können auch systemische Nebenwirkungen resultieren. Im Extremfall kann dies zu einer Atemlähmung führen.

Zu den allgemeinen Nebenwirkungen zählen u.a. lokale Reaktionen wie Blutergüsse und Schmerzen an der Injektionsstelle sowie eine übermäßig lokalisierte Muskelschwäche. Systemische Nebenwirkungen sind sehr selten und können als grippeähnliche Symptome, Kopfschmerzen, Benommenheit, Fieber, Schüttelfrost, allgemeine Schwäche, Dysphagie und Mundtrockenheit auftreten. Alle Nebenwirkungen sind in der Regel zeitlich limitiert und voll reversibel [30,31].

Einleitung

1.2. Anatomie des unteren Harntraktes

Die Harnblase (Vesica urinae), als 3-schichtig muskulöses Hohlorgan, befindet sich im kleinen Becken unter dem Peritoneum im subperitonealen Bindegewebsraum, hinter der Symphyse, dem sogenannten Spatium retropubicum (Retzius-Raum). Sie verfügt über eine Reservoirfunktion für den in der Niere produzierten Urin. Die Lage, Form und Größe der Harnblase schwanken je nach Füllungszustand stark. Sie dehnt sich mit zunehmender Füllung nach proximal bis über die Symphyse hinaus aus. Nach kaudal reicht die Harnblase bis zum Levatorspalt. Über das Fassungsvermögen der Harnblase gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben. So beträgt die maximale Füllung 500-2000 ml, wobei bereits bei 150-300 ml das Gefühl des Harndrangs auftritt. Zu beachten ist, dass bei einem Füllvolumen größer 500 ml das muskuläre Gefüge der Harnblase auseinandertritt, so dass Füllvolumina über 500 ml als pathologisch zu betrachten sind. Im minimal gefüllten Zustand weist die Harnblase eine Birnenform auf. Hierbei ist der Stiel der birnenförmigen Harnblase nach ventral/kranial gerichtet. Man unterscheidet an der Harnblase den Blasenscheitel (Apex vesicae), von welchem das Ligamentum umbilicale medianum zum Nabel zieht, den Blasenkörper (Corpus vesicae), der den größten Teil der Blase darstellt, sowie den Blasen Hals (Cervix vesicae) und den Blasengrund (Fundus vesicae). Vom Blasen Hals entspringt die Harnröhre (Urethra). Auf der Innenseite des Fundus vesicae findet sich das Trigonum vesicae, dessen Eckpunkte von den beiden Einmündungsstellen der Harnleiter (Ureter) und der Austrittsstelle der Urethra gebildet werden. Das Trigonum vesicae verbindet also das Ostium urethrae internum mit den Ostien ureterum. Begrenzt wird es durch eine Schleimhautfalte (Plica interureterica), welche die beiden Uretermündungen verbindet. Hinter dem Ostium urethrae internum befindet sich im Trigonum die Uvula vesicae. Hierbei handelt es sich um eine Wulst, welche beim Mann durch die darunter liegende Prostata betont wird. Beim Mann steht die Harnblase höher als bei der Frau, da der Blasengrund auf der Prostata aufliegt. Sowohl die Samenblase (Vesicula seminalis), als auch die Ampulle des Ductus deferens, liegt dorsolateral der Harnblase. Bei der Frau ist der Uterus von der leeren Harnblase lediglich durch die Excavatio vesicouterina getrennt. Die Harnblase befindet sich extraperitoneal und ist dorsal und lateral, vom Harnblasenscheitel bis zum Bereich der Uretereinmündungen, von Peritoneum überzogen. An der Dorsalseite der Blasenwand zieht das Peritoneum beim Mann bis zum Scheitel der Samenblase. Dort schlägt das Peritoneum auf das Rektum um und bildet

Einleitung

die Excavatio retrovesicalis, eine Peritonealtasche. Bei der Frau schlägt das Peritoneum von der Harnblase auf die Vorderwand des Uterus um, wobei hier die Excavatio vesicouterina entsteht. Die Harnblase ist nur im Bereich des Blasengrundes sowie am Blasenhalss über Bindegewebiszüge des Spatiums subperitoneale befestigt. Diese einfache Fixierung dient physiologisch der Anpassung an die unterschiedlichen Füllungszustände der Harnblase. Die Wand der Harnblase besteht entsprechend dem Grundbauplan muskulärer Hohlgane aus drei Schichten, wobei die Dicke der Blasenwand je nach Füllungszustand variiert und eine Gesamtdicke von drei mm selten überschreitet. Die Wand der Harnblase gliedert sich in eine Tunica mucosa, Tunica muscularis und Tunica serosa. Die Höhe des Urothels, der obersten Zelllage der Tunica mucosa, nimmt aufgrund der Dehnung bei vermehrter Füllung der Harnblase ab. Unter der Tunica mucosa liegt die Tela submucosa. Sie ermöglicht, mit Ausnahme des Trigonum vesicae, die Verschieblichkeit und damit die Dehnbarkeit der Harnblase, indem sie Falten bildet. Die Tela submucosa weist demnach bei entleerter Harnblase eine starke Faltenbildung auf. Die Muskelschichten bilden zusammen den Musculus detrusor vesicae. Man unterscheidet drei Schichten, eine äußere und innere Längsmuskelschicht sowie dazwischenliegend eine Schicht aus zirkulär verlaufenden Faserzügen. Die längs verlaufenden Muskelzüge konvergieren zum Blasenaustritt und gehen hier in die Muskulatur der Urethra über. Die inneren, längs verlaufenden Muskelzüge der Harnblase gehen in die innere Längsmuskulatur, die äußeren, längs verlaufenden Muskelzüge in die äußere Längsmuskulatur der Urethra über. Die zirkulär verlaufenden Muskelzüge der Harnblase erreichen nicht den Blasenaustritt, sondern enden oberhalb [32-35].

Die Harnblase ist in ihrer Lage vom Kontraktionszustand der Beckenbodenmuskulatur abhängig. Jede Miktionsvorgang wird eingeleitet mit dem Erschlaffen des Beckenbodens. Hierdurch tritt die Harnblase tiefer, der Blasenhalss nimmt eine Trichterform an. Urin gelangt in den Blasenaustritt, das Ostium urethrae internum. Zu diesem Zeitpunkt kontrahiert sich die Detrusormuskulatur, die Harnblase richtet sich noch stärker auf, die Trichterform des Blasenaustritts wird verstärkt, wodurch sich das Ostium urethrae internum vollständig öffnet. Die Muskulatur der Urethra erschlafft, der quergestreifte Musculus sphincter urethrae ebenfalls, die Miktionsvorgang beginnt [34, 35].

Einleitung

1.2.1. Innervation des unteren Harntraktes

Die Großhirnrinde, der Hirnstamm sowie das Rückenmark, sind die an der Regulation der Funktion der unteren Harnwege beteiligten Hauptstrukturen. Der Blasenentleerungszyklus wird im Hirnstamm ausgelöst. Die Region, welche den Miktionsvorgang einleitet, wird als pontines Miktionszentrum bezeichnet. Dieser Bereich wird wiederum durch Impulse aus der Großhirnrinde, die eine hemmende Wirkung auf den Detrusormuskel während der Füllphase der Harnblase haben, gesteuert. In der Urinspeicherphase erfolgt die Füllung der Harnblase. Hierbei verbleibt der Detrusormuskel in einem erschlafften Zustand, während sich der Auslass der Harnblase in einem angespannten Zustand befindet. Während der Miktionsphase kontrahiert der Detrusormuskel und der Harnblasenauslass wird geöffnet. Dies ist ein komplexes Muster von efferenten (motorischen) und afferenten (sensorischen) Signalen im autonomen und somatischen Nervensystem. Die betroffenen Nerven sind Teil einer Reflexbahn, die über eine eingebaute bewusste Steuerungskomponente verfügen. Die unteren Harnwege werden sowohl durch das autonome (parasympathische und sympathische Nervensystem), als auch durch das somatische Nervensystem (Nervus pudendus) innerviert. Die autonome Innervation erfolgt durch parasympathische Neurone aus dem Segment S2-S4 des Rückenmarks (sakrales Miktionszentrum), während die sympathischen Neurone aus den Segmenten T10-L2 abgeleitet werden. Die parasympathischen Fasern liegen im Musculus detrusor und im Plexus pelvici. Das parasympathische Nervensystem vermittelt die Miktionsphase und damit die Kontraktion des Detrusormuskels. Das sympathische Nervensystem hingegen trägt zur Urinspeicherung durch Entspannung des Detrusormuskels sowie der Kontraktion des Blasenauslasses und in geringerem Maße auch der Urethra bei. Die Blasenfüllung wird über den Sympathikus reguliert. Der Parasympathikus bewirkt die Blasenentleerung. Als postganglionäre Neurotransmitter in parasympathischen Neuronen findet sich Acetylcholin, während in postganglionären sympathischen Neuronen Noradrenalin (Norepinephrin) als Neurotransmitter fungiert. Die direkte Innervation der quergestreiften Muskulatur des externen Sphinkters und Beckenbodens hat ihren Ursprung in somatischen Neuronen (Nervus pudendus) aus dem Segmenten S2-S4 des Rückenmarks. Auch hier, ist Acetylcholin der Neurotransmitter [35-36].

In den letzten zehn Jahren gab es über den Aufbau der Harnblase und deren komplexe Funktionsweise eine Reihe neuer Erkenntnisse. So unter anderem die Entdeckung, dass das

Einleitung

Urothel, als die oberste Zellschicht der Tunica mucosa, eine Reihe von Substanzen freisetzt, wenn die Harnblase gedehnt wird. Dies führte zu der Annahme, dass diese Substanzen als Botenstoffe die afferente Nervenaktivität modifizieren. Das Urothel ist ein integraler Bestandteil einer "chemischen Sensorik" und beteiligt an Erzeugung und Modulation der Vorgänge innerhalb der Harnblase. Wenn das Urothel oder die sensorischen Neurone unbrauchbar werden, würde dies zu einem erhöhten Gefühl des Harndrangs führen. Urothelzellen exprimieren verschiedene Ionenkanäle und Rezeptoren, die auf externe Substanzen, mechanische als auch thermische Veränderungen reagieren können [35-38].

1.2.2. Gefäßversorgung des unteren Harntraktes

Die Harnblase wird arteriell durch die Arteria vesicalis superior (Ast der Arteria umbilicalis), die Arteria vesicalis inferior (Ast der Arteria iliaca interna) sowie die Arteria rectalis media (Ast der Arteria iliaca interna) versorgt. Die superiore Arterie zieht dabei zum Corpus und Apex vesicae, die inferiore zum Blasengrund und die Arteria rectalis media zur Dorsalseite der Harnblase. Der venöse Abfluss erfolgt bei der Frau über den Plexus venosus vesicalis und beim Mann über den Plexus venosus vesicoprostaticus. Von dort aus gelangt das venöse Blut in die Vena iliaca interna. Die Plexus liegen zwischen der Harnblase und der Symphyse beziehungsweise beim Mann vor der Prostata [38].

1.3. Physiologie des unteren Harntraktes

An der Harnblase lassen sich zwei Funktionszustände unterscheiden. Diese sind die Speicher- und Entleerungsphase, welche auf einem spinalen Reflexbogen aufbaut und durch Zentren im Hirnstamm kontrolliert sind [39].

Einleitung

1.3.1. Harnspeicherung

Urin wird in der Niere gebildet und tritt über die Ureter mit einer Geschwindigkeit von 0,5-5 ml/min in die Harnblase. Der intravesikale Druck innerhalb der Harnblase bleibt während des Füllvorgangs relativ konstant. Während der Füllphase muss der Druck in der Urethra gehalten werden, um die Kontinenz aufrechtzuerhalten. Durch die elastischen und viskoelastischen Eigenschaften der Blasenwand sowie die Aktivierung der neuronalen Mechanismen, die eine Kontraktion des Detrusormuskels hemmen, kann ein konstant niedriger Druck in der Harnblase während der Speicherphase ermöglicht werden.

Ein Verlangen zur Harnblasenentleerung tritt ein, wenn die Harnblase über die Hälfte ihrer physiologischen Kapazität erreicht hat. Durch die Dehnung der Harnblasenwand wird der volumenbedingte Druckanstieg kompensiert und der intravesikalen Druck steigt bis zum Erreichen der maximalen Blasenfüllungskapazität nur geringfügig bis maximal 15 cm Wassersäule an. Hier gelten physiologische Gegebenheiten. So ist die Dehnbarkeit der Harnblase (Compliance) direkt vom intravesikalen Druck (der Wandspannung des Detrusors) sowie vom Füllungsvolumen abhängig und wird als errechneter Detrusorkoeffizient angegeben. In der Harnblasenwand befinden sich Dehnungsrezeptoren, welche den intravesikalen Druck detektieren und ab einem Füllungsvolumen von 150 ml ein erstes Harndranggefühl registrieren. Mit Erreichen der Blasenkapazität von 350-500 ml wird der Harndrang als stark wahrgenommen. Durch willkürliche Hemmung des Miktionsreflexes kann die Detrusorkontraktion unterdrückt werden. Dies geschieht über das zentral gelegene pontine Miktionszentrum. Bei Kontinenz erhöht der Sympathikus den Tonus des inneren Schließmuskels und hemmt den *Musculus detrusor vesicae*. Der Tonus des äußeren Schließmuskels wird durch Motoneurone aus dem Sakralmark erhöht. Während der gesamten Speicherphase ist der Blasen Hals verschlossen und die Muskelaktivität des Sphinkters nimmt kontinuierlich zu. Sowohl bei willkürlichen, als auch unwillkürlichen intraabdominellen oder intravesikalen Druckerhöhungen findet eine Aktivitätszunahme der Sphinktermuskulatur statt. Dies erfolgt reflektorisch und wird über den konsekutiven intraurethralen Druckanstieg kompensiert. Dabei liegt der Uretherverschlussdruck physiologischer Weise über dem intravesikalen Druck und gewährleistet so unter Ruhe- und Belastungsbedingungen, wie beispielsweise beim Husten oder Niesen, Kontinenz [39,40].

Einleitung

1.3.2. Harnentleerung

Bei der Harnentleerung beziehungsweise Miktion handelt es sich im Gegenzug zur Harnspeicherung um einen aktiven und willkürlichen Vorgang, der durch die Entspannung der quergestreiften Harnröhren- und Beckenbodenmuskulatur eingeleitet wird und zu einer trichterförmiger Öffnung des Blasenhalses sowie einem konsekutiven Abfall des Urethraverschlussdrucks führt. Dieser Vorgang wird durch Reduzierung zerebraler, inhibitorischer Impulse auf das pontine Miktionszentrum in der Formatio reticularis ausgelöst und bedingt den Miktionsreflex. Durch die Dehnung der Harnblasenwand reagieren Dehnungsrezeptoren, welche präganglionäre parasymphatische Neurone im Sakralmark auf Höhe S2-S4 aktivieren. Diese wiederum projizieren auf postganglionäre Neurone in der Blasenwand und erhöhen so den Tonus des Detrusors. Der innere Schließmuskel erschlafft und es erfolgt die Harnblasenentleerung. Am Ende der Miktion erfolgt erneut die Kontraktion der Harnröhrensphinkter- und Beckenbodenmuskulatur. Somit endet die Detrusorkontraktion und der Blasenaustritt wird in seinen Ausgangszustand angehoben und verschlossen. Die Harnblasenfüllung beginnt erneut. Dies geschieht aufgrund der reflektorischen Aufhebung der Detrusorkontraktion. Im Säuglingsalter erfolgt die Miktion ausschließlich über eine unwillkürliche Reflexentleerung, da die Kontrolle des Miktionsreflexes noch nicht ausgereift ist. Erst im Alter von circa sechs Jahren verfügt das Kind über eine willkürlich kontrollierte Miktion [39, 40].

1.4. Idiopathische überaktive Harnblase (idiopathic overactive bladder, iOAB)

Angeichts der Häufigkeit des Auftretens der Symptomatik einer überaktiven Harnblase, welche mit einer Vielzahl von körperlichen Einschränkungen sowie einer Minderung der Lebensqualität der Betroffenen einhergeht, ist diese Thematik von großer klinischer Bedeutung.

Die überaktive Harnblase wurde 2003 durch die internationale Kontinenzgesellschaft (International Continence Society, ICS) als Symptomkomplex definiert. Das Krankheitsbild der „überaktiven Blase“ (ÜAB; gleichbedeutend mit overactive bladder, OAB) beinhaltet die

Einleitung

Symptome Pollakisurie, imperativer Harndrang und Nykturie, mit oder ohne Dranginkontinenz [41].

Für das Vorliegen einer überaktiven Harnblase können eine Vielzahl von Ursachen in Betracht gezogen werden. So kann eine überaktive Harnblase neurogen bedingt sein, durch eine erhöhte afferente Aktivität oder verminderte inhibitorische Kontrolle. Auch kann sie Folge einer Operation sein oder durch Medikamente verursacht werden. Man spricht dann von einer iatrogen bedingten überaktiven Harnblase. Schließlich kann eine OAB auch myogenem Ursprungs sein [42].

Insofern eine neurogene Ursache ausgeschlossen werden kann, spricht man von einer idiopathischen OAB. Jedoch ist die Definition per se problematisch, da sich hinter einer idiopathischen OAB dennoch eine pathologische Ursache verbergen kann. Das Auffinden einer pathologischen Ursache gestaltet sich dabei nicht selten schwierig, so dass eine überaktive Harnblase nicht selten fälschlicherweise als iOAB bezeichnet wird [43].

Definitionsgemäß besteht der Symptomenkomplex aus [43]:

- **Pollakisurie:** >8 Miktionen/24 h, bei normaler Harnmenge (bis 2,8 l/24 h).
- **Imperativer Harndrang:** Plötzliche, ohne Vorwarnung einsetzenden Harndrang, der mit der Gefahr des Harnverlustes einhergeht.
- **Nykturie:** Miktionen in der Nacht.
- **Dranginkontinenz:** Unfreiwilliger Urinverlust in Zusammenhang mit imperativem Harndrang.

Dieser Symptomenkomplex kann prinzipiell in jedem Lebensalter auftreten, jedoch steigt die Prävalenz mit zunehmendem Alter an. Laut epidemiologischen Untersuchungen liegt die Prävalenz einer überaktiven Blase bei durchschnittlich 11,8% und nimmt mit steigendem Alter zu. Frauen leiden häufiger an einer OAB. So sind 12,8% der Frauen und 10,8% der Männer betroffen [44]. Die daraus resultierenden möglichen körperlichen Einschränkungen haben große Auswirkungen auf den Alltag, das Berufsleben, die Schlafqualität, als auch die Sexualität und die psychische Gesundheit der Betroffenen [45]. Das Gefühl des Kontrollverlustes über den eigenen Körper nimmt weite Teile des persönlichen, aber auch des sozialen Lebens der Betroffenen ein. So berichteten rund 25% der Frauen mit Harninkontinenz über eine beeinträchtigte Sexualität. Die Lebensqualität der Betroffenen leidet enorm [46].

1.4.1. Diagnostik der idiopathischen überaktiven Harnblase

Um die Diagnose einer überaktiven Harnblase stellen zu können, werden vor Therapieeinleitung, im Rahmen einer Ausschlussdiagnostik, vom Urologen verschiedene Untersuchungen durchgeführt. Dazu zählen eine gezielte Befragung und körperliche Untersuchung, eine Urindiagnostik zum Ausschluss von Harnwegsinfektionen und Mikrohämaturie sowie eine sonographische Restharnbestimmung. Das Führen eines Miktionstagebuches von mindestens 48 Stunden, welches die einzige Möglichkeit darstellt, die Miktionsfrequenz und die Miktionsvolumina objektiv zu erfassen, sowie eine neuro-urologische Untersuchung, inklusive des Perineums, komplettieren die Diagnostik der OAB [47].

1.4.2. Therapieoptionen der idiopathischen überaktiven Harnblase

1.4.2.1. Konservativen Therapie

Die Therapie der überaktiven Harnblase ist eine Stufentherapie und beinhaltet als ersten Schritt eine Änderung des Lebensstils („Life-style“-Intervention). Zu den konservativen Therapiemaßnahmen gehören Verhaltenstherapie, Blasen- und Beckenbodentraining, Flüssigkeitsbilanzierung, der Einsatz von Sicherheitsmaßnahmen (Tragen von Vorlagen) sowie eine medikamentöse Therapie mit Muskarin-Rezeptorantagonisten (Antimuskarinika) oder Beta-3-Sympathomimetika [48].

Vor allem bei älteren Patienten sind Alkohol, Koffein und Medikamente, wie Diuretika, häufige Ursachen von Harninkontinenz. Durch einen hohen Kaffee- oder Alkoholkonsum wird die Diurese gefördert. Auch stark gewürzte Speisen sowie Zitrusfrüchte säuern den Urin an und führen zu einer Reizung der Harnblase. Daher soll im Rahmen der Verhaltenstherapie auf scharfe Gewürze, Kaffee, Alkohol verzichtet bzw. ein übermäßiger Konsum reduziert werden [49].

Ein weiterer Risikofaktor für das Entstehen einer überaktiven Harnblase besteht in der Schwächung der Beckenbodenmuskulatur. Diese begrenzt das Abdomen nach unten. Aufgrund der Anatomie sowie durch Schwangerschaft und Geburt deszendiert der weibliche Beckenboden, mitsamt Urethra und Harnblase. Übergewicht und Adipositas stellen auch

Einleitung

hierdurch weitere wichtigen Risikofaktoren dar, die eine Harninkontinenz begünstigen, da sich der abdominale Druck auf die Harnblase erhöht. Dadurch wird ein unwillkürlicher Urinverlust begünstigt. Durch eine Gewichtsreduktion wird die Beckenbodenmuskulatur entlastet. So führt allein eine Gewichtsreduktion um 10% zu einer Verbesserung der OAB-Symptome um 50% [50]. Durch Blasentraining erlernen die Patienten darüber hinaus die Miktion zu bestimmten Zeiten auszuführen. Blasen- und Beckenbodentraining ist vor oder mit medikamentöser Therapie einsetzbar. Das Ziel ist, die Speicherfunktion der Blase zu verbessern und den Harndrang zu verzögern.

Der Wirkungsmechanismus der Muskarinrezeptorantagonisten (Antimuskarinika) beruht auf einer Blockade der muskarinergen Rezeptoren M3, um damit die Ankopplung des Acetylcholins an besagte Rezeptoren zu verhindern. Die Stimulation von M3-Rezeptoren führt über eine Hydrolyse von IP3 zur Freisetzung intrazellulärer Kalziumionen (Ca^{2+}) und damit zur glattmuskulären Kontraktion. Die Blockade dieser muskarinergen Rezeptoren führt wiederum zu einer fehlenden Freisetzung von intrazellulärer Kalziumionen aus dem sarkoplasmatischen Retikulum und damit zu einer Abschwächung bis hin zur Verhinderung der Muskelkontraktion. Da Muskarinrezeptoren auch in anderen Organsystemen präsent sind (M1-M5), kann es im Verlauf der Therapie mit Muskarinrezeptorantagonisten zu einer Reihe von Nebenwirkungen kommen. Akkomodationsstörungen, Mundtrockenheit, Tachykardien sowie Obstipationen treten häufig im Rahmen der Behandlung auf [51].

Beta-3-Sympathomimetika wurden Ende Juni 2012 zur Behandlung von Symptomen einer OAB und Dranginkontinenz auf dem US-Markt eingeführt und im Jahr 2013 auch durch die europäische Kommission zugelassen [52]. Die Stimulation der β 2- und β 3-adrenerger Rezeptoren führt zu direkter Detrusorrelaxation. Beta-3-Sympathomimetika verbessern die Speicherkapazität der Harnblase sowie die Dauer der Speicherphase bei einer im Vergleich zu Antimuskarinika besseren Verträglichkeit. Beta-adrenerge Rezeptoren, einschließlich der β 1-, β 2- und β 3-Subtypen, finden sich innerhalb des Urothels im menschlichen Urogenitaltrakt [53]. Der Wirkungsmechanismus der Beta-3-Sympathomimetika basiert auf einem Anstieg der Proteinkinase A, was wiederum den intrazellulären Ca^{2+} Anstieg hemmt. Außerdem führen Beta-3-Rezeptor-Agonisten zu einem Anstieg der NO-Produktion. In der Urethra führt NO zu einer Erschlaffung der Muskulatur. Beide zusammen vermitteln eine Entspannung der glatten Blasenmuskulatur, Harnröhre und Prostata. Die Stimulation des β 3-Rezeptors führt zu einer Detrusorerlaffung und ansteigenden Compliance während der Füllungsphase der Harnblase [53, 54]. Diese Medikamente stellen eine therapeutische Alternative für Patienten dar, die

Einleitung

gegenüber Antimuskrinika intolerant sind oder nicht tolerable Nebenwirkungen zeigen. Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen durch Beta-3-Sympathomimetika sind, bedingt durch die Beta-Rezeptoren-stimulierende Wirkung, Bluthochdruck, Tachykardie, Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Obstipation, Infektionen der oberen Atemwege und Arthralgie [54]. Zwischenzeitlich waren die Beta-3-Sympathomimetika infolge frustraner Preisverhandlungen zwischen dem Hersteller und dem Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland vom Markt genommen, sind jedoch nun wieder rezeptierbar und ein weiterer Bestandteil der Behandlung.

1.4.2.2. Invasive Therapie

Invasive Therapieoptionen, wie die transurethrale Botulinumtoxininjektion, die Implantation von Elektroden zur sakralen Neuromodulation oder die Blasenaugmentation kommen erst zum Einsatz, wenn die konservativen Behandlungsmöglichkeiten voll ausgeschöpft sind, sich dennoch für den Patienten kein zufriedenstellender Therapieerfolg einstellt. Antimuskarinergika-bedingte, nicht tolerierbare Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Obstipation, Übelkeit, Müdigkeit und/oder Konzentrationsschwäche, können im Rahmen der Therapie auftreten. Beim Vorliegen von Kontraindikationen für Antimuskarinika sind invasive Therapieformen ebenfalls indiziert [55].

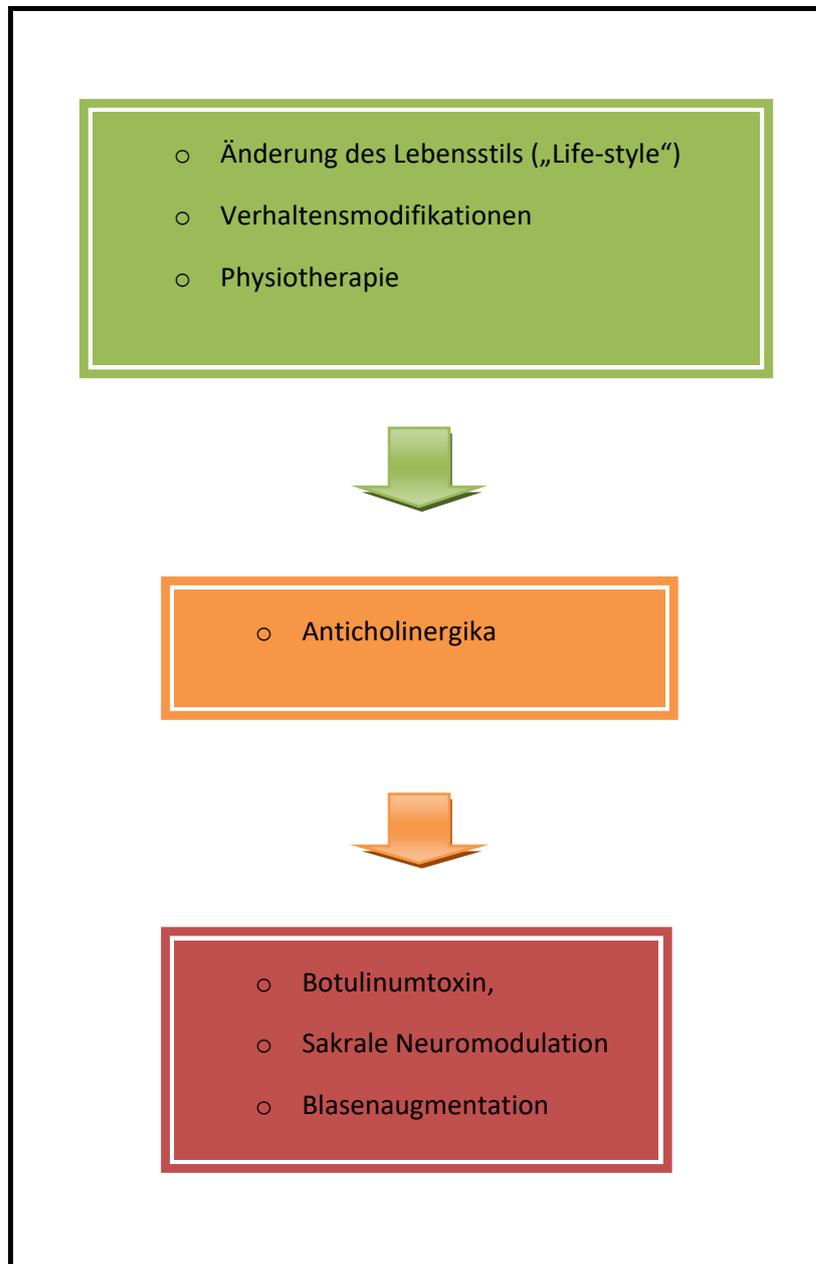


Abb. 1: Stufenschema in der Behandlung der iOAB

1.5. Verfahren der transurethralen Botulinumtoxininjektion

Vor der transurethralen Botulinumtoxininjektion erfolgt zum Ausschluss einer Harnwegsinfektion die Untersuchung des Urinsediments. Bei Vorliegen einer Harnwegsinfektion, erfolgt zunächst eine testgerechte antibiotische Therapie. Konnte in der präoperativen Untersuchung des Urinsediments eine Harnwegsinfektion ausgeschlossen werden, so erhält der Patient perioperativ lediglich eine Single-Shot-Antibiose. Der Eingriff kann in Lokalanästhesie oder unter Vollnarkose vorgenommen werden. Wenn in Lokalanästhesie durchgeführt, wird die Blasenschleimhaut zunächst durch Einbringen eines örtlichen Betäubungsmittels anästhesiert. Hierfür werden 20 ml 2%igen Lidocain-Gel in die Harnröhre appliziert und 50 ml 2%iger Lidocain-Lösung in die Harnblase instilliert. Dies geschieht mittels Katheterisierung und wahlweise mit oder ohne Sedierung. Die Harnblase wird nach einer 20-minütiger Einwirkzeit des Anästhetikums entleert. Der Eingriff selbst wird in Steinschnittlage durchgeführt und das Botulinumtoxin mittels eines starren oder flexiblen Urethrozystokops in den Musculus detrusor injiziert.

Vor dem Eingriff werden im Rahmen der Vorbereitung die 100 Einheiten Botulinumtoxin bei einer empfohlenen Verdünnung auf 10 ml 0,9% iger Natriumchloridlösung aufgelöst und in zwei 5 ml Spritzen aufgezogen. Ein starres Zystoskop (21 Charr.) mit einem Arbeitskanal, einer 0°-Optik sowie einer Cook-Williams-Nadel (21 G) kommen zum Einsatz. Alternativ zum starren Zystoskop kann auch ein flexibles Instrument verwendet werden. Zum Einsatz kommt ein flexibles Zystoskop vor allem bei Männern und Eingriffen in lokaler Anästhesie.

Nach Einführung des Zystoskops in die Harnblase wird diese mit circa 150 ml Ringerlösung gefüllt, um eine angemessene Darstellung für die Injektionen zu erreichen. Dabei sollte die Blasenwand nicht durch Überdehnung ausdünnen, da sonst die Gefahr des Durchstechens der Blasenwand bei der Injektion besteht. Die Injektionsnadel wird durch den Arbeitskanal eingeführt und der Musculus detrusor hiermit systematische punktiert. Jede Injektion wird 2 mm tief und etwa 1 cm voneinander getrennt gesetzt. Insgesamt werden circa 20 Injektionen an verschiedenen Stellen in die Harnblasenmuskulatur appliziert. Das Trigonum und Harnblasendach werden dabei ausgespart. Als letzte Injektion wird etwa 0,5 ml steriler physiologischer Kochsalzlösung appliziert, um das verbleibende Botulinumtoxin aus der Nadel in die Blasenwand abzugeben [56].

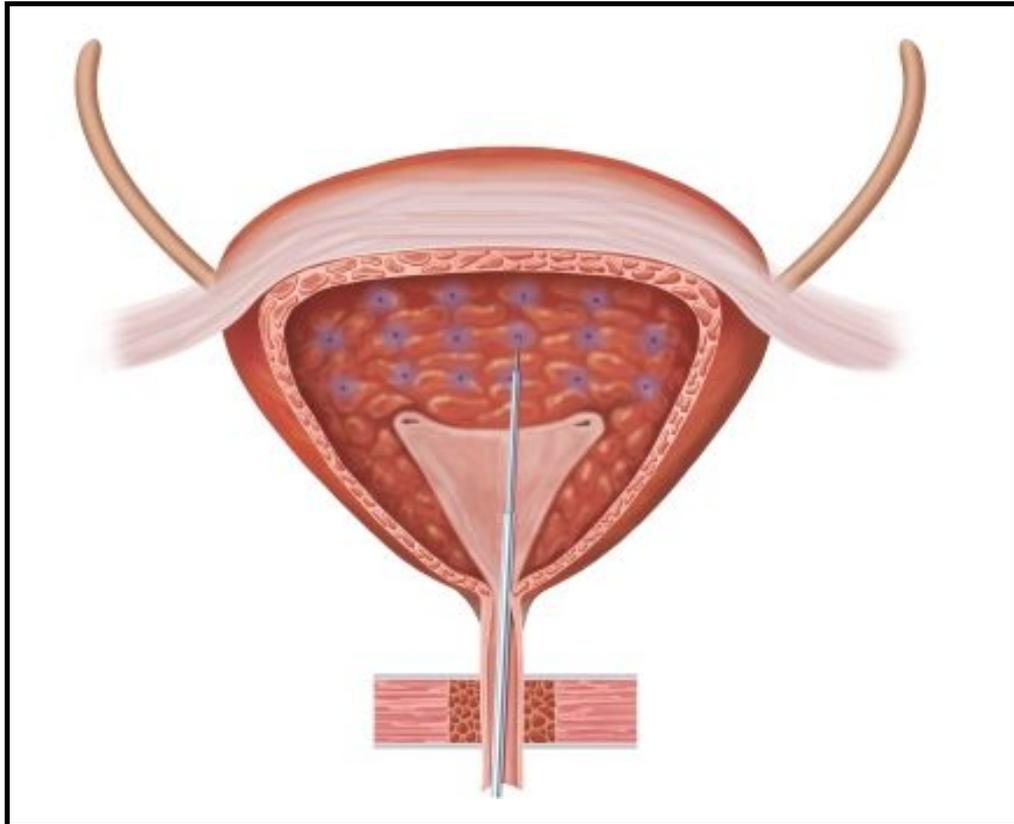


Abb.2: Botulinumtoxininjektion in den Musculus detrusor [57]

1.5.1. Wirkungsmechanismus des Botulinumtoxins in der Harnblase

Das Botulinumtoxin entfaltet seine Wirkung durch Blockade der motorischen Endplatte (efferent) und der C-Fasern (afferent) [58]. Die Folge der Blockade ist eine Teillähmung der Blasenmuskulatur, wodurch diese entspannt und hierdurch mehr Urin über einen längeren Zeitraum gespeichert werden kann. Ein spürbarer Wirkungseintritt zeigt sich bereits zwei bis drei Tage nach Injektion des Botulinumtoxins. Die Wirkung des Toxins an der glatten Muskulatur des Musculus detrusor ist mit neun bis elf Monaten länger als an der Skelettmuskel, wo die Wirkung meist nur drei bis vier Monate anhält [59, 60].

1.5.2. Komplikationen nach der transurethralen Botulinumtoxininjektion

Im Rahmen von transurethralen Botulinumtoxininjektionen können, wie bei jedem anderen operativen Eingriff, unerwünschte Reaktionen auftreten.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen hierbei [61]:

- Schmerzen an der Injektionsstelle
- Harnwegsinfektionen
- Makrohämaturie
- Dosisabhängiger, katheterpflichtiger Harnverhalt oder
- Eine symptomatische Restharnbildung.

Alle genannten Komplikationen sind selten bzw. durch den Wirkzeitraum des Botulinumtoxin zeitlich limitiert und reversibel.

2. Fragestellungen und Ziele der vorliegenden Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Evaluierung der Lebensqualität von Patienten mit idiopathischer überaktiver Harnblase unter Botulinumtoxintherapie im Krankengut der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Im Rahmen der Arbeit wurden 51 Patienten bezüglich ihrer Lebensqualität vor und nach der Behandlung mit Botulinumtoxin, zur allgemeinen Behandlungszufriedenheit sowie zur empfundenen Wirksamkeit dieser invasiven Therapie befragt. Hierzu haben die Befragten zwei spezielle Fragebögen erhalten:

- Fragebogen zur Patientenzufriedenheit (Anhang 2)
- Fragenbogen zur Erfassung der Lebensqualität – „King’s Health Questionnaire“ (Anhang 3)

Mit dieser Arbeit soll evaluiert werden, inwieweit die Therapie zu einer Verbesserung der Lebensqualität durch die Linderung der Symptome Pollakisurie, Nykturie, imperativer Harndrang und/oder Dranginkontinenz beiträgt. Desweiteren wird im Rahmen dieser Arbeit auf Miktionsfrequenz, Urodynamik, urologische Voroperationen sowie prä- und postoperativen Restharn und Vorlagenverbrauch eingegangen. Die Operationsdauer sowie möglich aufgetretene Komplikationen werden ebenfalls untersucht.

3. Material und Methoden

Grundlage der vorliegenden Arbeit waren die Daten von 51 Patienten, die im Zeitraum von 2005 bis 2013 aufgrund einer idiopathischen überaktiven Harnblase in der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg mit Botulinumtoxin behandelt wurden. Im Rahmen dieser Studie wird die Lebensqualität von Patienten unter einer Behandlung mit Botulinumtoxin untersucht.

3.1. Methoden der Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv nach Durchsicht folgender Unterlagen:

- Anamnesebogen, Operationsberichte und -verläufe,
- Entlassungsbericht aus dem Krankenakte sowie der
- Patientenverlaufsdokumentation aus der Ambulanzakte.

Die Akten aller, während dieser Zeit mit Botulinumtoxin behandelten Patienten, wurden zunächst gesichtet und hinsichtlich gewisser Kriterien vorsondiert. Zu den Einschlusskriterien gehörten das Vorliegen einer diagnostisch gesicherten iOAB mit vorangegangener antimuskarinerger Therapie. Patienten mit neurologischen Vorerkrankungen und Nachweis einer Detrusorüberaktivität in der urodynamischen Untersuchung wurde von der Studie ausgeschlossen. Folgend wurden die in dieser Untersuchung eingeschlossenen Patienten angeschrieben und über die Studie informiert. Die Fragebögen sollten durch die Patienten in einem adressierten, vorfrankierten Umschlag zurückgesendet werden. Patienten, die nicht geantwortet hatten, wurden telefonisch kontaktiert und die Fragebögen mit ihrem Einverständnis erneut versendet. Diesem Anschreiben wurden zwei Fragebögen beigelegt: Allgemeiner Fragebogen zur Patientenzufriedenheit, Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität.

Material und Methoden

Folgende Daten wurden pseudonymisiert für unsere Studie aufgenommen:

- Patientenummer:
- Geburtsdatum:
- Geschlecht/Alter/Größe/Gewicht:
- BMI:
- Gravida:
- Para (Normalgeburten/Sectio):
- Urologische Voroperationen:
 - TUR-B
 - TUR-P
 - TVT
 - Urethrotomia interna
 - Hysterektomie
 - Prostatektomie
- Urodynamische Untersuchung:
- Tagesmiktionsfrequenz (vor- und nach der Botoxinjektion):
- Nächtliche Miktionsfrequenz (vor- und nach der Botoxinjektion):
- Dranginkontinenz (vor- und nach der Botoxinjektion):
- Vorlagenverbrauch pro Tag (vor- und nach der Botoxinjektion):
- Restharnbestimmung (vor- und nach der Botoxinjektion):
- Datum und Dauer des Eingriffes:
- Wiederholung des Eingriffes:
- Komplikationen nach dem Eingriff:
 - Makrohämaturie:
 - Harnwegsinfektionen:
 - Harnverhalt und Notwendigkeit zum Katheterismus:

Material und Methoden

Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit sind ein wichtiger Bestandteil der Versorgungsforschung. Die klinischen Ergebnisse bieten ein zuverlässiges Maß für die allgemeine Wirksamkeit einer bestimmten Behandlung.

3.2. Fragebogen zur Patientenzufriedenheit

Der erste Fragebogen der vorliegenden Arbeit thematisiert die Zufriedenheit der Patienten bezüglich der Behandlung im Allgemeinen, dem Behandlungsverlauf und Behandlungserfolg sowie der Qualität der erhaltenen Behandlung. Der Fragebogen enthielt acht Fragen. Jede dieser Fragen beinhalte jeweils vier Antwortmöglichkeiten, welche in Form einer Ordinalskala aufgelistet waren. Des Weiteren soll durch diesen Fragebogen ermittelt werden, ob die Behandlung den Patienten geholfen hat, besser mit ihrer Erkrankung zurecht zukommen (Anhang 2).

3.3. Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität – „King’s Health Questionnaire“

Neben dem Fragebogen zur Patientenzufriedenheit wurde auch der King’s Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität an die mit Botulinumtoxin behandelten Patienten versandt. Der „King’s Health Questionnaire“ (KHQ) ist ein spezifischer Fragebogen für Patienten mit Harninkontinenz. Er wurde konzipiert, um den Einfluss von Inkontinenzproblemen auf den Alltag der Betroffenen zu erfassen [62]. Der KHQ wurde 1997 von Kelleher und Kollegen unter der Leitung von Professor Cardozo am Kings College London in der Klinik für Urogynäkologie entwickelt. Die finale Version des Fragebogens war das Resultat sechs verschiedener Studien sowie einer Reihe von Tests hinsichtlich seiner Validität und Reliabilität. Der „British Journal of Obstetrics and Gynaecology“ bezeichnete 1997 den KHQ als valide und zuverlässige Methode, um die Lebensqualität von Patienten mit Harninkontinenz zu evaluieren. Darüber hinaus, sei er bestens geeignet zur Bewertung neuer Behandlungsmethoden im Bereich der Harninkontinenz [63]. Er beinhaltet 32 Fragen, die in drei Teile gegliedert sind (Anhang 3). Der erste Teil bezieht sich auf den allgemeinen Gesundheitsstatus und die Inkontinenzbelastung. In einem zweiten

Material und Methoden

Teil werden die mit der Inkontinenz einhergehenden Einschränkungen bezüglich konkreter Lebensbereiche sowie Fragen zu verschiedenen Bereichen des alltäglichen Lebens erfragt.

Diese beinhalten Fragen zu:

- Alltagsaktivitäten (2 Fragen)
- Körperliche und soziale Einschränkungen (4 Fragen)
- Beeinflussung der persönlichen Beziehungen (3 Fragen)
- Gefühlszustand (3 Fragen)
- Beeinflussung des Schlafs und der Energie (2 Fragen)
- Lebensgewohnheiten (4 Fragen)

Der dritte Teil des Fragebogens erfasst die Symptombelastung, die durch eine urogenitale Dysfunktion besteht. Dieser Abschnitt beinhaltet Fragen nach folgenden Symptomen:

- Dranginkontinenz
- Belastungsinkontinenz
- Nykturie
- Enuresis nocturna (nächtliches Bettnässen)
- Harnwegsinfektionen
- Blasenschmerzen
- Schwierigkeiten beim Wasserlassen
- Weitere Blasenprobleme (mit Raum zur freien Beantwortung)

Im dritten Teil sind ausschließlich Fragen zu tatsächlich vorliegenden Problemen zu beantworten und nicht zutreffende Fragen auszulassen.

Anhand des KHQ lässt sich ein Score berechnen, welcher im direkten Zusammenhang zur Lebensqualität der Befragten steht. Dieser reicht von 0 (am besten) bis 100 (sehr schlecht). Je niedriger der Score, desto höher die Lebensqualität und umgekehrt [64].

Material und Methoden

Anhand folgender Beschreibung lässt sich die Berechnung des Scores nachvollziehen:

- **Allgemeiner Gesundheitszustand :**
Score = $\{(\text{Score Frage 1} - 1) / 4 \} \times 100$
- **Inkontinenzbelastung :**
Score = $\{ (\text{Score Frage 2} - 1) / 3 \} \times 100$
- **Einschränkungen im Alltag :**
Score = $\{ \{ (\text{Score Frage 3A} + 3B) - 2 \} / 6 \} \times 100$
- **Körperliche Einschränkungen :**
Score = $\{ \{ (\text{Score Frage 4A} + 4B) - 2 \} / 6 \} \times 100$
- **Soziale Einschränkungen :**
[5C >= 1] Score = $\{ \{ (\text{Score Frage 4C} + 4D + 5C) - 3 \} / 9 \} \times 100$
[5C = 0] Score = $\{ \{ (\text{Score Frage 4C} + 4D) - 2 \} / 6 \} \times 100$
- **Persönliche Beziehungen :**
[5A+5B >=2] Score = $\{ \{ (\text{Score Frage 5A} + 5B) - 2 \} / 6 \} \times 100$
[5A+5B =1] Score = $\{ \{ (\text{Score Frage 5A} + 5B) - 1 \} / 3 \} \times 100$
- **Gefühlzustand: :**
Score = $\{ \{ (\text{Score Frage 6A} + 6B + 6C) - 3 \} / 9 \} \times 100$
- **Schlaf/Energie :**
Score = $\{ \{ (\text{Score Frage 7A} + 7B) - 2 \} / 6 \} \times 100$
- **Umgang mit Inkontinenz :**
Score = $\{ \{ (\text{Score Frage 8A} + 8B + 8C + 8D) - 4 \} / 12 \} \times 100$

3.4. Urologische Diagnostik

Die urologischen Untersuchungen beinhalteten zunächst eine Miktions- sowie eine gynäkologische und neurologische Anamnese. Darüber hinaus wurden die Medikamenteneinnahmen erhoben und ein Miktionsprotokoll vom Patienten erstellt. Zur weiterführenden Abklärung der Blasenfunktionsstörung erfolgte eine körperliche Untersuchung, inklusive einer neuro-urologischen Untersuchung, eine Uroflowmetrie und Restharn-Bestimmung sowie eine Urodynamik. Zum Ausschluss eines Malignoms beziehungsweise eines uro-genitalen Deszensus wurde eine Zystoskopie und vaginale Einstellung durchgeführt.

3.4.1. Uroflowmetrie

Bei der Uroflowmetrie handelt es sich um eine nicht invasive Untersuchung, bei welcher der Harnfluss als Funktion der Zeit aufgezeichnet wird. Sie dient als allgemeiner Indikator für das Vorliegen einer normalen oder abnormalen Entleerung und weist eine hohe Sensitivität, bei geringer Spezifität, auf. Die Kurve wird durch den Widerstand der Urethra und die Kinetik der Detrusorkontraktion bestimmt. Darüber hinaus gibt es keine Merkmale der Uroflow-Kurve, die eine definitive Unterscheidung zwischen Abflussbehinderung und Beeinträchtigung der Detrusor-Kontraktionsfähigkeit ermöglichen. Auf der anderen Seite ist ein normaler Uroflow nicht in der Lage eine Ausgangsobstruktion auszuschließen. Die Harnflussrate wird in Volumen pro Zeiteinheit beziehungsweise Milliliter pro Sekunde angegeben. Die minimale Blasenfüllung sollte mindestens 150 ml betragen. Der Patient befindet sich während der Untersuchung auf einer toilettenähnlichen Vorrichtung. Auf dieser kann er ungestört miktionieren. Dabei trifft der Harnstrahl auf eine sich kontinuierlich drehende Scheibe. Diese wird durch den auftreffenden Harnstrahl in ihrer Geschwindigkeit gebremst. Damit eine weitere Konstanz der Geschwindigkeit gewährleistet werden kann, wird der Strom, der die Scheibe antreibt, erhöht. Der dafür zusätzlich benötigte Strom ist proportional zum Harnfluss. Dadurch kann das entleerte Urinvolumen durch die Integration des Flusses über die Zeit ermittelt werden. Uroflowmetrie und Restharnbestimmung sind einfache Tests zur Objektivierung von Störungen der Speicher- und Entleerungsfunktion der Harnblase [65-67].

3.4.2. Urodynamik

Urodynamische Untersuchungen sind durch die Vorgaben der International Continence Society (ICS) weitgehend standardisiert. Die Urodynamik beinhaltet eine Füllungszystometrie und eine Miktionszystometrie. Sie dient der Erkennung einer Detrusorhyperaktivität. Hierzu erfolgt eine Erhebung der urethralen Kompetenz, der Detrusorfunktion, der Auslauffunktion unter Miktion sowie eine Erhebung über die Koordination von Detrusor und Sphinkter. Die Angabe der Drücke erfolgen in cm Wassersäule und umfassen einen Messbereich von 0-250 cmH₂O. Dabei wird der Druck als Überdruck gegenüber dem Umgebungsdruck gemessen. Der atmosphärische Druck repräsentiert den Nullwert in der Urodynamik.

Der Detrusordruck kann berechnet werden, indem Blasen- und Abdominaldrücke (P_{ves} und P_{abd}) bei gleichem Nullwert und gleicher Referenzhöhe miteinander verglichen werden. Die gemessene Differenz entspricht dem Detrusordruck. Hierbei steht der abdominale Druck als Maß für den intraperitonealen Raum. Der intravesikale Druck wird mit einem transurethralen Katheter, der abdominale Druck mittels Drucksonde im Rektum gemessen. Die Zystometrie beginnt mit leerer Harnblase. Der Patient muss vor der Untersuchung die Harnblase vollständig entleeren. Hierbei erfolgt ein Urinsediment, um eine Harnwegsinfektionen auszuschließen. Eine vorliegende Harnwegsinfektion kann das Untersuchungsergebnis beeinflussen und Komplikationen bedingen, so dass bei Vorliegen einer Harnwegsinfektion testgerecht antibiotisch anbehandelt werden sollte. Aus dem Detrusordruck in Relation zur Flowrate und zur Blasenfüllung kann die Obstruktion berechnet werden. Dem gegenüber steht die Compliance. Diese erfasst die permanente Druckerhöhung während der Füllung der Harnblase und ist ein Maß für die Dehnbarkeit der Harnblase. Die Compliance wird aus dem Quotienten der Differenz der Volumenänderung und Differenz der Detrusordrücke berechnet. Über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg werden der intravesikale Druck sowie der abdominale Druck erfasst. Als Füllmedium wird eine körperwarme sterile Flüssigkeit in Form einer 0,9%igen Natriumchloridlösung verwendet, da das Füllmittel, als auch die Temperatur, das Messergebnis enorm beeinflussen können. Andere Füllmedien, wie zum Beispiel Kaliumchloridlösung, werden nur im Rahmen von Provokationstests verwendet, da sie zu einer Irritation des Detrusors führen können. Wird die Blase zu schnell gefüllt oder ist das Füllmedium zu kalt, kann es zu einer Detrusorinstabilität kommen und somit zu einer verfälschten Messung. Bei Verdacht auf eine Detrusorüberaktivität sollte die

Material und Methoden

Füllgeschwindigkeit 20 ml/min nicht überschreiten. Ein intravesikaler Druckanstieg bei unverändertem intraabdominellen Druck weist auf eine Detrusorkontraktion hin. Für den gesamten Zeitraum der Blasenfüllung sollte eine stabile Detrusoraktivität vorliegen. Eine unwillkürliche Detrusorkontraktion, auch unter Provokation, zum Beispiel durch Husten, sollte demnach nicht stattfinden. Eine Detrusorüberaktivität kann phasisch oder terminal vorliegen. Im Falle einer phasischen Detrusorüberaktivität erfolgt der Druckanstieg ohne komplette Harnblasenentleerung. Im Gegensatz dazu steht die terminale Detrusorüberaktivität. Hierbei erfolgt eine komplette Harnblasenentleerung bei der Detrusorkontraktion [65-67].

3.4.3. Flow-EMG

Diese Untersuchungsmethode gibt Aufschluss über die Koordination von Detrusor und Beckenbodenaktivität während des Miktionsvorgangs. Um diesen Vorgang aufzuzeichnen werden Klebeelektroden verwendet. Das Flow-EMG dient zur Diagnostik von Beckenbodenkoordinationsstörungen in der Entleerungsphase (sog. dysfunktionale Miktion). Der Grad der vorliegenden Obstruktion kann hierbei jedoch ohne eine zusätzliche Bestimmung des Detrusordrucks quantitativ oder qualitativ nicht bestimmt werden [66, 67].

3.5. Durchführung der transurethralen Botulinumtoxininjektion

Der Eingriff erfolgt nach schriftlicher Einwilligung. Nach Erhalt der Antibiotikaprophylaxe, beziehungsweise dem Erhalt einer testgerechten Antibiotikatherapie bei Vorliegen einer Harnwegsinfektion, kann der Eingriff erfolgen. Hierbei werden dem Patienten 100 Einheiten Botulinumtoxin Typ A in den Detrusormuskel injiziert. Die Injektionen erfolgen transurethral mittels eines Zystoskops unter Aussparung des Trigonums und des Harnblasendachs. Insgesamt werden circa 20 Injektionen zu jeweils 5 Einheiten in den Musculus detrusor appliziert.

Erfolgt der Eingriff stationär bleibt der Patient eine Nacht unter Beobachtung zum Ausschluss von Komplikationen wie Makrohämaturie und Harnwegsinfektionen. Erfolgt der Eingriff ambulant darf der Patient, insofern keine Makrohämaturie vorliegt, ein bis zwei Stunden nach

Material und Methoden

dem Eingriff in die Häuslichkeit zurück. Am Folgetag stellt sich der Patient dann erneut ambulant zur Restharnbestimmung und Urinanalyse vor.

3.6. Statische Auswertung

Die Auswertung erfolgte mittels des Statistikprogramms SPSS 24.0 für Windows. Die Beschreibung der Daten erfolgte durch Angabe der Medianwerte der erhobenen Parameter der Patientengruppen mit Minimum und Maximum. Zusätzlich werden Mittelwerte und Standardabweichungen statistisch dargestellt. Der T-Test wurde zur statistischen Auswertung herangezogen. Das Ziel der Analyse war es, die Signifikanz der Zusammenhänge der einzelnen Parameter und den Vergleich der prä- und postoperativen Parameter aufzuzeigen. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % festgelegt ($p < 0,05$). Die Erstellung der Tabellen erfolgte mit SPSS und mit Microsoft Excel. Die statische Aufarbeitung bzw. die Umkodierung der Daten wurde mit Hilfe von Herr Dr. Kluttig vom Institut für medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Martin- Luther- Universität Halle-Wittenberg durchgeführt.

4. Ergebnisse

Wir beziehen uns in vorliegender Untersuchung auf 51 Patienten, welche von 2005 bis 2013 in der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg wegen einer idiopathischen überaktiven Harnblase mit Botulinumtoxin behandelt wurden. Von den 51 Patienten repräsentierten Frauen mit 39 Patientinnen die Mehrheit. Von den 39 Frauen hatten 36 ein oder mehrere Kinder geboren, von denen wiederum 17 Patientinnen lediglich ein Kind geboren hatten. Alle Geburten der in der Untersuchung registrierten Patientinnen erfolgten als vaginale Entbindung.

4.1. Geschlecht, Alter der Patienten und BMI

Eine weitere Aufstellung hinsichtlich der Geschlechterverteilung innerhalb der verschiedenen Altersgruppen, auch unter Angabe des BMI, zeigt die Tabelle 1. Vor allem ältere Patientinnen und Patienten über 60 Jahren waren von einer idiopathischen überaktiven Harnblase betroffen. Diese Kohorte umfasste 32 Patienten. Davon waren 25 Patienten weiblich und nur sieben Patienten männlich. In der Gruppe der 21-30 Jährigen, gab es derweil nur zwei Patientinnen. Jedoch konnten in dieser Altersgruppe kein männlicher Patient verzeichnet werden. In allen Altersstufen waren männliche Patienten deutlich unterrepräsentiert.

Das durchschnittliche Alter der untersuchten Patienten in dieser Untersuchung betrug 63,5 Jahre, bei einer Standardabweichung von 13,9, wobei der jüngste Patient 21 und der Älteste 88 Jahre alt war. In der Gruppe der weiblichen Patienten konnte ein durchschnittliches Alter von $63,8 \pm 15,3$ Jahren (Spannweite 21-88) verzeichnet werden. Bei den Männern lag das durchschnittliche Alter bei $62,5 \pm 8,7$ (Spannweite 42-73). Die genauere Verteilung bezüglich der Altersgruppen im analysierten Patientengut wird in Abbildung drei dargestellt.

Der durchschnittliche BMI der untersuchten Patienten in dieser Untersuchung betrug $27,1 \pm 3,6$ kg/m² (Spannweite 20-36). In der Gruppe der 41-50 Jährigen betrug der BMI im Mittel nur $22 \pm 2,2$ kg/m² und stellt damit den Niedrigsten in dieser Studie dar. In der Gruppe der über 60 Jährigen betrug der BMI derweil durchschnittlich $27,9 \pm 3,7$ kg/m², so dass diese Altersgruppe die höchsten BMI-Werte einbrachte.

Ergebnisse

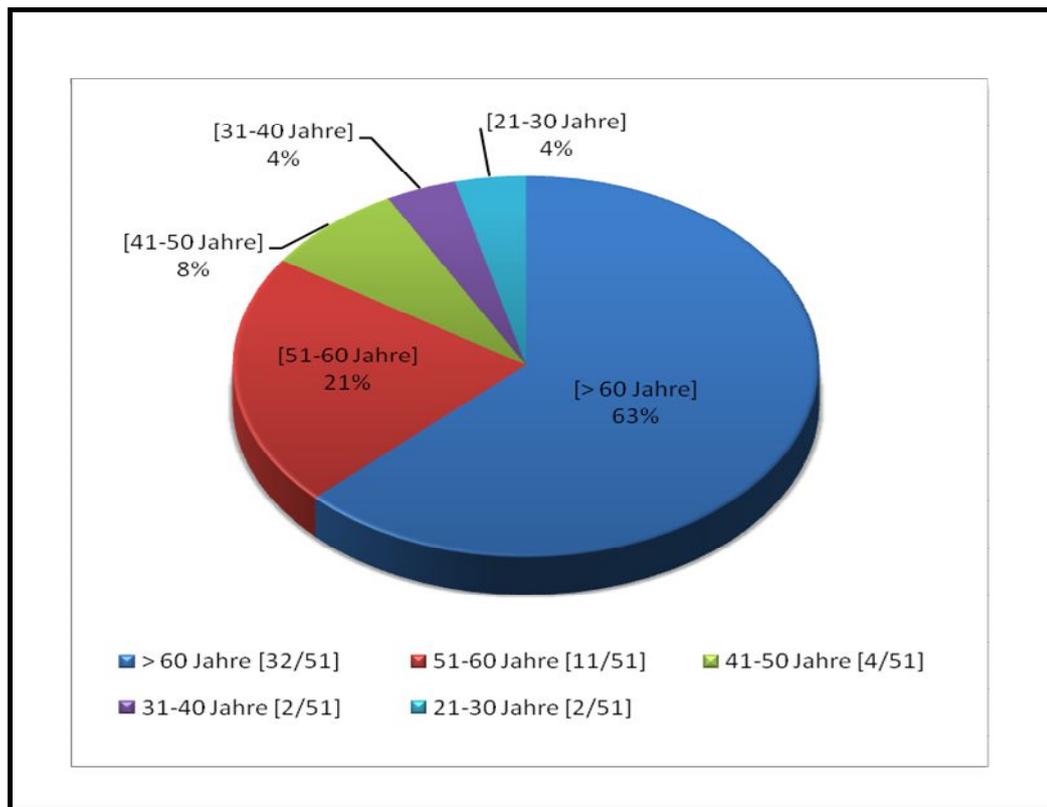


Abb.3: Verteilung der Altersgruppen im untersuchten Patientengut [n= 51]

Tab.1: Alters- und Geschlechts-spezifisches Auftreten der iOAB, unter Angabe des BMI

Alter [Jahre]	Frauen [Anzahl n]	Männer [Anzahl n]	BMI [kg/m ²]
21 - 30	2	0	23,5 ± 2,5*
31 - 40	1	1	27 ± 2*
41 - 50	3	1	22 ± 2,2*
51 - 60	8	3	27 ± 2,2*
> 60	25	7	27,9 ± 3,7*
Total	39	12	27,1 ± 3,6*

* Werte als Mittelwert ± Standardabweichung

4.2. Urodynamische Ergebnisse

Bei allen 51 Patientinnen und Patienten wurde präoperativ mittels Urodynamik eine Detrusorhyperaktivität ausgeschlossen. Neurologische Erkrankungen lagen bei keinem Patienten vor. Die Symptomatik der überaktiven Harnblase wurde daher als idiopathisch gewertet.

4.3. Präoperative Medikamente

Innerhalb des Patientengutes erhielten vor dem Eingriff 51 % der Patienten Toviaz® (Fesoterodinfumarat), 29 % Mictonorm® (Propiverinhydrochlorid) und 20 % Oxybutunin® (Oxybutyninhydrochlorid). 70 % der Patienten nahmen die Medikamente weniger als 12 Monate ein. Die genauere Verteilung bezüglich der präoperativen antimuskarinergen Medikation wird in Abbildung vier dargestellt.

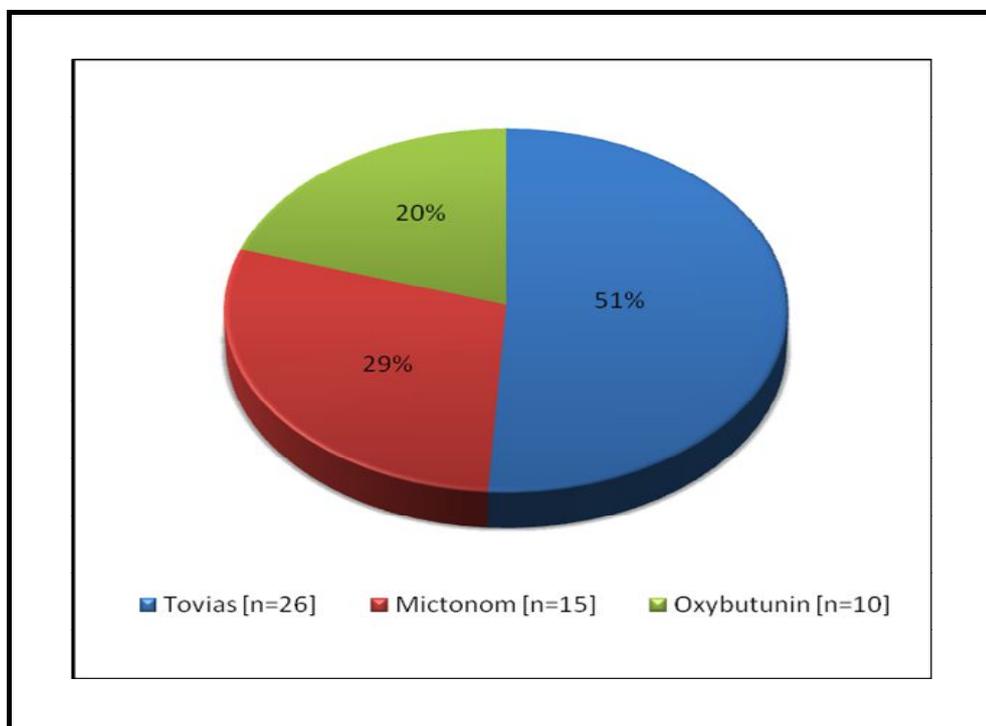


Abb.4: Prozentuale Verteilung der präoperativen antimuskarinergen Therapie

4.4. Voroperationen

Voroperationen können einen Risikofaktor für die Entstehung einer iOAB darstellen. In unserer Gesamtpopulation machten die nicht-voroperierten Patienten jedoch den größten Anteil aus. Lediglich 21 Patienten (42 %) waren urogynäkologisch voroperiert. Dies betraf 15 Frauen und sechs Männer. Von den 15 voroperierten Patientinnen hatten acht wegen einer anamnestisch beschriebenen Belastunginkontinenz eine TVT-Implantation erhalten, wohingegen sich weitere vier bzw. drei einer Hysterektomie wegen Myom bzw. einer TUR-B wegen einem oberflächlichen Urothelkarzinom unterzogen hatten. Von den sechs voroperierten Männern hatten sich zwei Patienten wegen einer Harnröhrenstriktur einer Urethrotomia interna, ein Patient wegen eines oberflächlichen Urothelkarzinoms der Harnblase einer TUR-B, ein Patient wegen eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms einer radikalen Prostatektomie und zwei Patienten wegen einer benignen Prostatahyperplasie einer TUR-P unterziehen müssen. Bei allen Patienten erfolgte vor Botulinumtoxininjektion eine diagnostische Urethrozystoskopie, wobei sich hier insbesondere für die Patienten mit uro-onkologischer Eigenanamnese kein Anhalt für ein Tumorrezidiv ergab. Die genauere Verteilung bezüglich der Voroperationen wird in Abbildung fünf dargestellt.

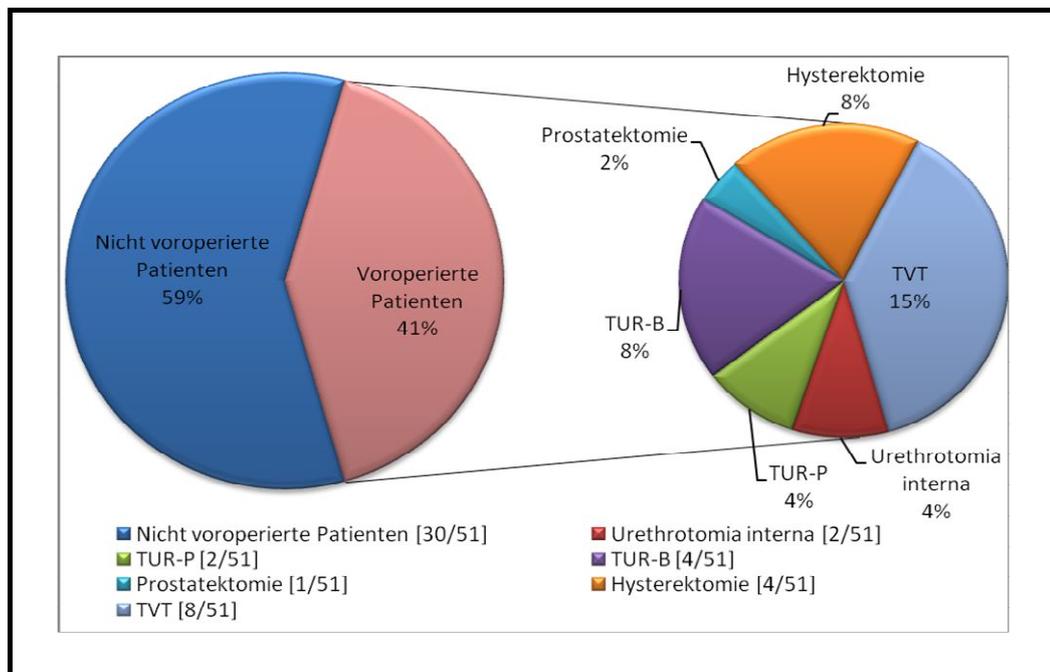


Abb.5: Prozentuale Verteilung der voroperierten [n=21] und nicht voroperierten Patienten [n=30]

4.5.1. Präoperative Miktionsfrequenz

Präoperativ ergab sich für das Gesamtkollektiv eine durchschnittliche Miktionsfrequenz von $10,4 \pm 0,5$ Miktionen pro 24 Stunden (Spannweite 10-12). Auffallend ist, dass sich sowohl in der Gruppe der Frauen, als auch bei den männlichen Patienten, kaum Unterschiede in der Miktionsfrequenz zeigten. Bei den weiblichen Patienten lag die präoperative Miktionsfrequenz bei $10,7 \pm 0,6$, bei den Männern betrug sie $9,9 \pm 0,7$. In Bezug auf die Altersverteilung konnte in der Kohorte der 41-50 jährigen Männer und Frauen die höchste Miktionsfrequenz, in der Altersgruppe der 21-30 Jährigen die geringste Miktionsfrequenz festgestellt werden. Die genauere Verteilung bezüglich der präoperativen Miktionsfrequenz wird in Abbildung sechs dargestellt.

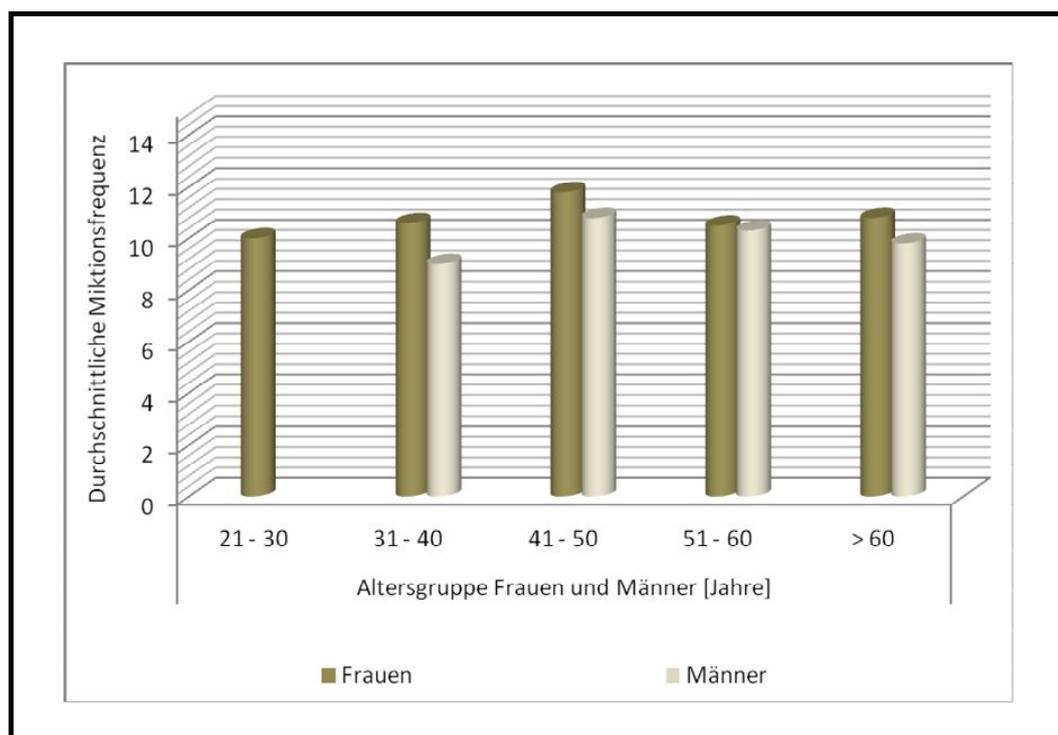


Abb.6: Geschlechtsspezifische präoperative durchschnittliche Miktionsfrequenz verschiedener Altersgruppen

4.5.2. Präoperativer Vorlagengebrauch

Präoperativ ergab sich für das Gesamtkollektiv ein durchschnittlicher Vorlagengebrauch von $3,6 \pm 1,0$ Vorlagen pro 24 Stunden, wobei minimal zwei und maximal sechs Vorlagen benötigt wurden. In der Alterskohorte der über 60 Jährigen, konnte bei beiden Geschlechtern der höchste Vorlagengebrauch dokumentiert werden. Er betrug im Mittel $3,9 \pm 0,4$ Vorlagen pro 24 Stunden. Insgesamt war der Vorlagengebrauch in der Gruppe der weiblichen Befragten am höchsten. So konnte ein durchschnittlicher präoperativer Gebrauch von $3,7 \pm 0,5$ Vorlagen festgestellt werden. Innerhalb der Gruppe der Männer ergab sich ein durchschnittlich präoperativer Vorlagengebrauch von $2,8 \pm 0,5$. In der Gruppe der Frauen konnte bei den 21-30 Jährigen und in der Gruppe der Männer bei den 31-40 Jährigen der niedrigste Vorlagengebrauch ermittelt werden. Die genauere Verteilung bezüglich des präoperativen Vorlagengebrauches wird in Abbildung sieben dargestellt.

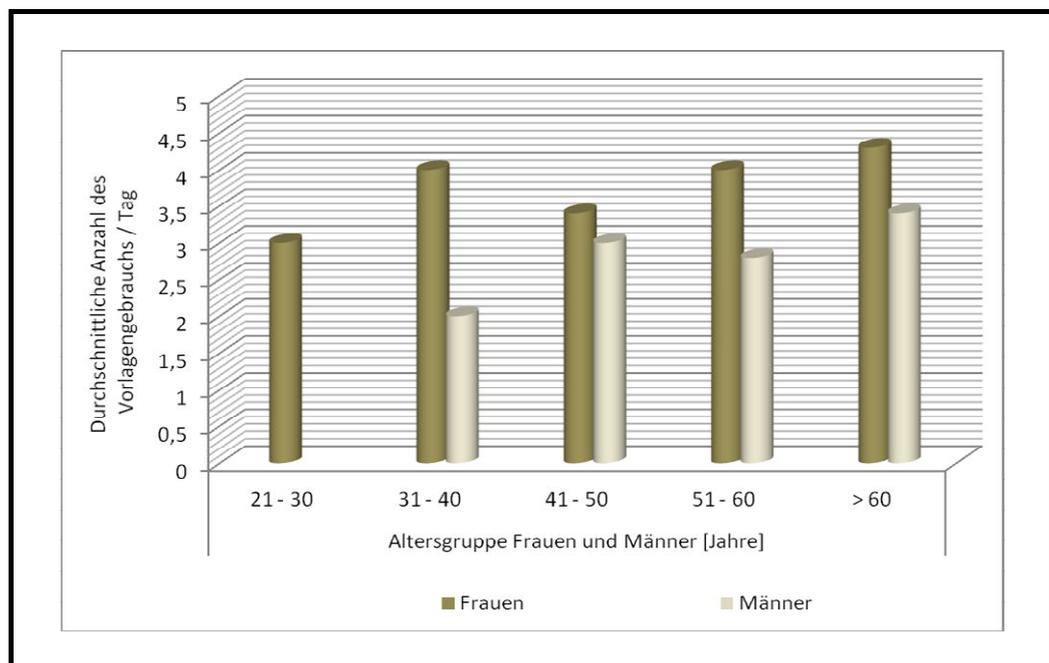


Abb.7: Geschlechtsspezifischer präoperativer durchschnittlicher Vorlagengebrauch verschiedener Altersgruppen

4.5.3. Präoperative Restharnbestimmung

Vor dem Eingriff erfolgte bei jedem Patienten eine Restharnbestimmung. Dabei ergab sich präoperativ für das Gesamtkollektiv ein durchschnittlicher Restharn von $50,7 \pm 1,6$ ml (Spannweite 20-90). Die Abbildung acht stellt die geschlechtsspezifische präoperative Restharnbestimmung verschiedener Altersgruppen dar. In der Gruppe der Frauen betrug der präoperative Restharn durchschnittlich $49,1 \pm 4,1$ ml, wobei in der Kohorte der 31-40 Jährigen der höchste Restharnwert ermittelt wurde. In der Gruppe der Männer lag der präoperative Restharn derweil etwas höher bei durchschnittlich $50,6 \pm 9,2$ ml. Vor allem in der Altersgruppe der 41-50 Jährigen männlichen Patienten, war der Restharn mit 64,5 ml am höchsten.

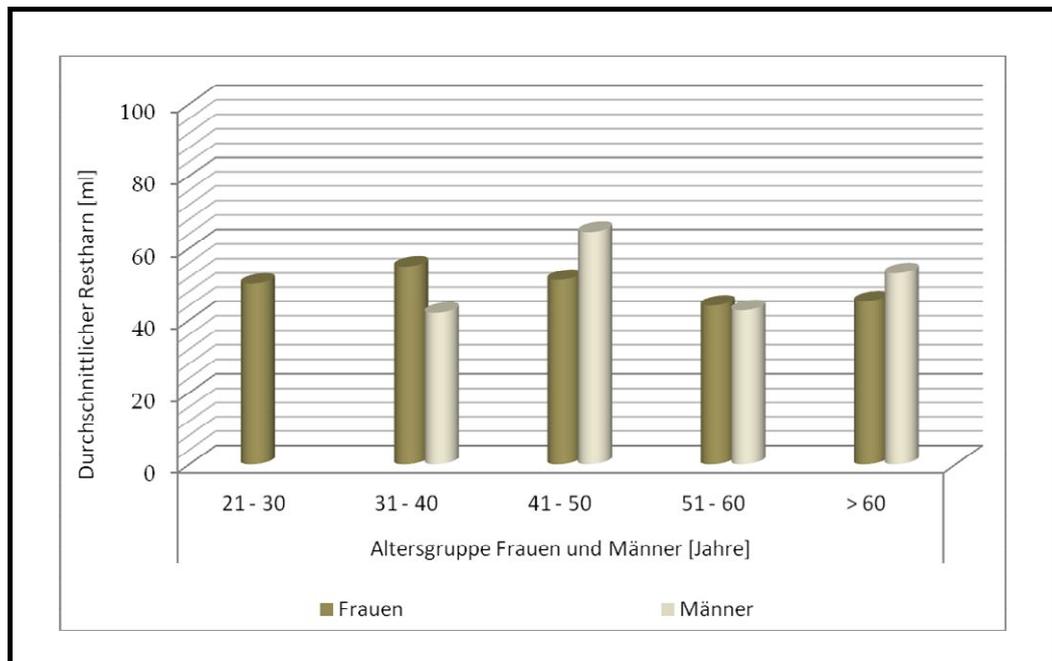


Abb.8: Geschlechtsspezifische präoperative Restharnbestimmung verschiedener Altersgruppen

4.6.1. Postoperative Miktionsfrequenz

Postoperativ zeigte sich im Vergleich zu präoperativ eine deutlich reduzierte Miktionsfrequenz. Für das Gesamtkollektiv ergab sich hierbei eine durchschnittliche Miktionsfrequenz von $5,2 \pm 0,4$ Miktionen pro 24 Stunden. Im Vergleich beider Geschlechter ergaben sich postoperativ äquivalente Miktionsfrequenzen mit nur minimalen Abweichungen. So betrug die postoperative Miktionsfrequenz in der Gruppe der Frauen $5,3 \pm 0,5$ und in der Gruppe der Männer $5,2 \pm 0,3$ Miktionen pro 24 Stunden. In der Altersgruppe der 21-30 Jährigen Frauen war die Miktionsfrequenz mit durchschnittlich 4,6 Miktionen am geringsten, in der Altersklasse der > 60 Jährigen Patientinnen mit 5,8 Miktionen am höchsten. In der Gruppe der Männer zeigte sich mit durchschnittlich 4,9 Miktionen die niedrigste Miktionsfrequenz in der Gruppe der 31-40 Jährigen, die höchste Miktionsfrequenz, ebenso wie in der Gruppe der Frauen, in der Altersklasse der > 60 Jährigen. In der Abbildung neun ist die durchschnittliche postoperative Miktionsfrequenz aufgezeigt, unterteilt nach Geschlecht und Altersgruppen.

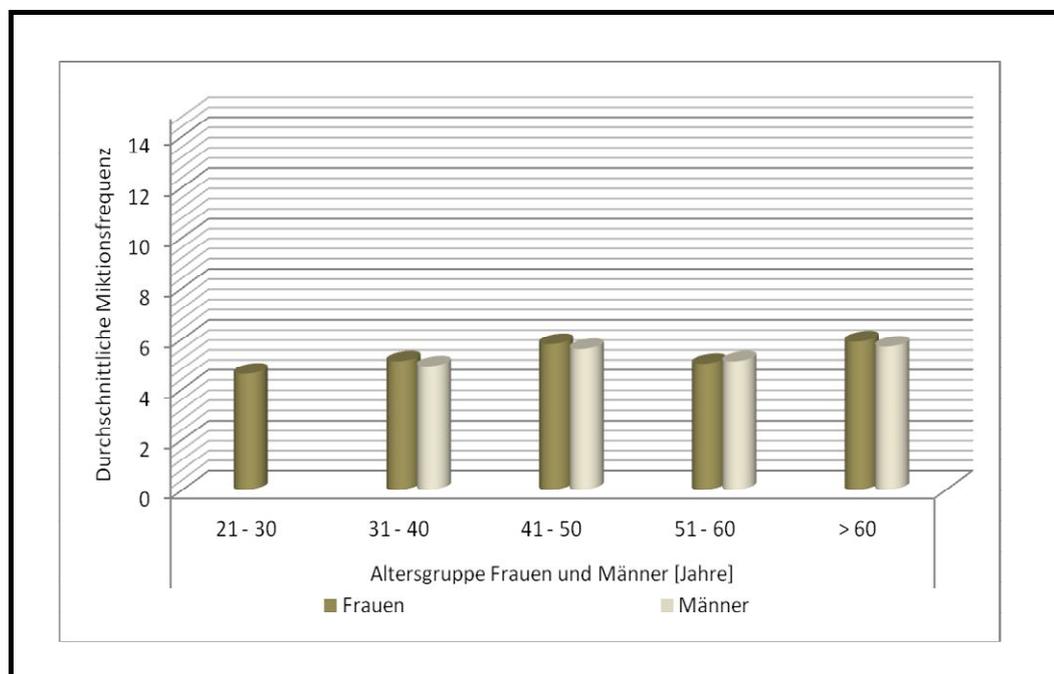


Abb.9: Geschlechtsspezifische postoperative Miktionsfrequenz verschiedener Altersgruppen

4.6.2. Postoperativer Vorlagengebrauch

Postoperativ zeigte sich im Vergleich zu präoperativ eine deutlich Reduktion des Vorlagengebrauches. Für das Gesamtkollektiv ergab sich ein durchschnittlicher Vorlagenverbrauch von $1,2 \pm 0,3$ Vorlagen pro 24 Stunden (Spannweite 0-2). Geschlechtsspezifische Unterschiede fanden sich nicht. In der Gruppe der Frauen betrug der durchschnittliche postoperative Vorlagengebrauch $1,3 \pm 0,3$, in der Gruppe der Männer $1,2 \pm 0,5$ Vorlagen pro 24 Stunden. In der Abbildung zehn ist der mittlere postoperative Vorlagengebrauch, geschlechtsspezifisch und unterteilt nach Altersgruppen, dargestellt. Der geringste Vorlagengebrauch ergab sich für die Kohorte der Frauen in der Altersgruppe der 21-30 sowie 31-40 Jährigen. In beiden Altersgruppen bedurfte es nur noch einer Vorlage pro 24 Stunden. Ähnlich gestaltete sich der Vorlagengebrauch in der Gruppe der Männer. Der geringste Vorlagengebrauch ergab sich für männliche Patienten zwischen dem 31. und 50. Lebensjahr. Diese Patienten bedurften nur noch einer Vorlage pro 24 Stunden.

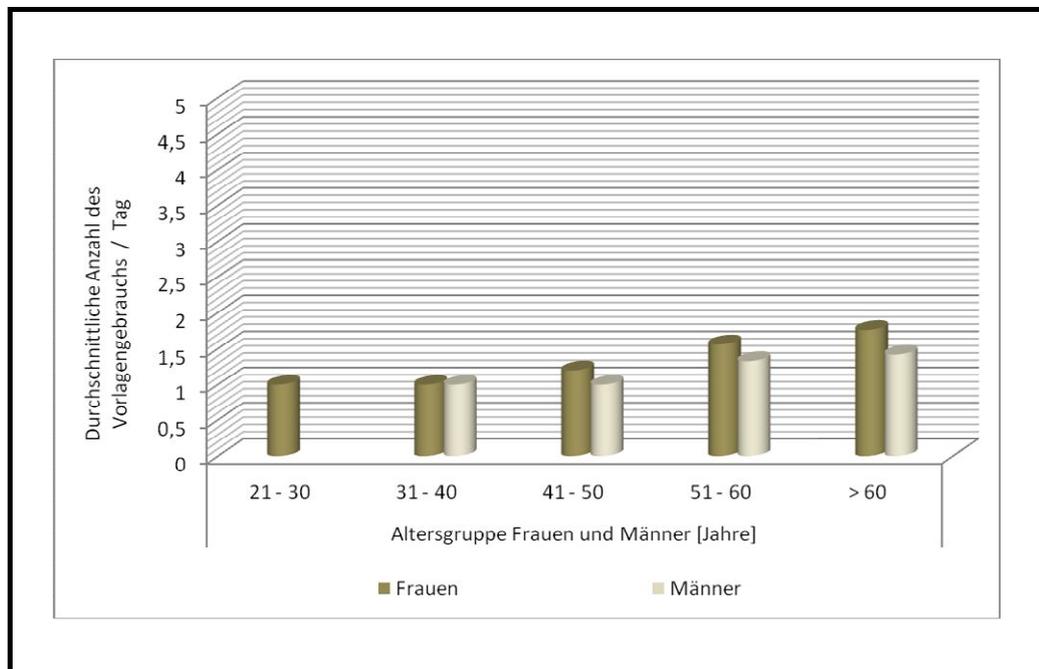


Abb.10: Geschlechtsspezifische postoperative Anzahl des Vorlagengebrauchs verschiedener Altersgruppen

4.6.3. Postoperative Restharnbestimmung

Bei jedem Patienten wurde im Rahmen der postoperativen Verlaufskontrollen der Restharn bestimmt. Dabei ergab sich postoperativ für das Gesamtkollektiv ein durchschnittlicher Restharn von $49,6 \pm 4,1$ ml. Die Abbildung elf stellt die geschlechtsspezifische postoperative Restharnbestimmung verschiedener Altersgruppen dar. In der Gruppe der Frauen zeigte sich ein durchschnittlicher Restharn von $45,5 \pm 3,3$ ml. In der Gruppe der Männer betrug der Restharn im Mittel $53,8 \pm 9,2$ ml. Der höchste durchschnittliche Restharnwert wurde mit 65,2 ml in der Gruppe der 41-50 Jährigen Männer, der niedrigste Restharnwert mit 40 ml in der Gruppe der 21-30 Jährigen Frauen ermittelt.

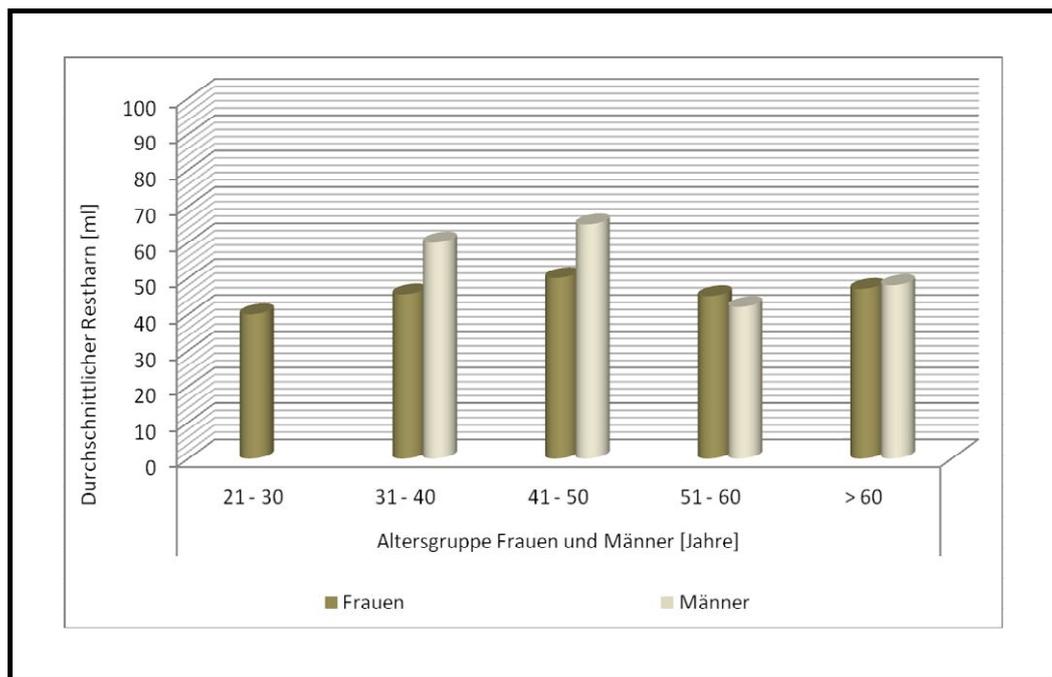


Abb.11: Geschlechtsspezifische postoperative Restharnbestimmung verschiedener Altersgruppen

Ergebnisse

4.7.1. Vergleich prä- und postoperative Miktionsfrequenz

Postoperativ konnte im Vergleich zu präoperativ eine deutliche Reduktion der Miktionsfrequenz um 50% verzeichnet werden. So betrug die durchschnittliche Miktionsfrequenz postoperativ $5,2 \pm 0,4$ Miktionen pro 24 Stunden, präoperativ derweil $10,4 \pm 0,5$ Miktionen pro 24 Stunden. In der Abbildung 12 sind die mittlere prä- und postoperative Miktionsfrequenz, unterteilt nach Altersgruppen, im Vergleich dargestellt. Besonders auffallend, ist die Verbesserung in der Altersgruppe der 41-50 Jährigen Männer und Frauen. Postoperativ ergab sich in dieser Alterskohorte eine Reduktion der durchschnittlichen Miktionsfrequenz um 51 Prozent, von 11,3 Miktionen pro 24 Stunden präoperativ auf 5,7 Miktionen pro 24 Stunden postoperativ. Auch in der Altersgruppe der über 60 jährigen Männer und Frauen halbierte sich die durchschnittliche Miktionsfrequenz von 10,3 auf 5,8 Miktionen pro 24 Stunden, was einer Reduktion um 56% entspricht.

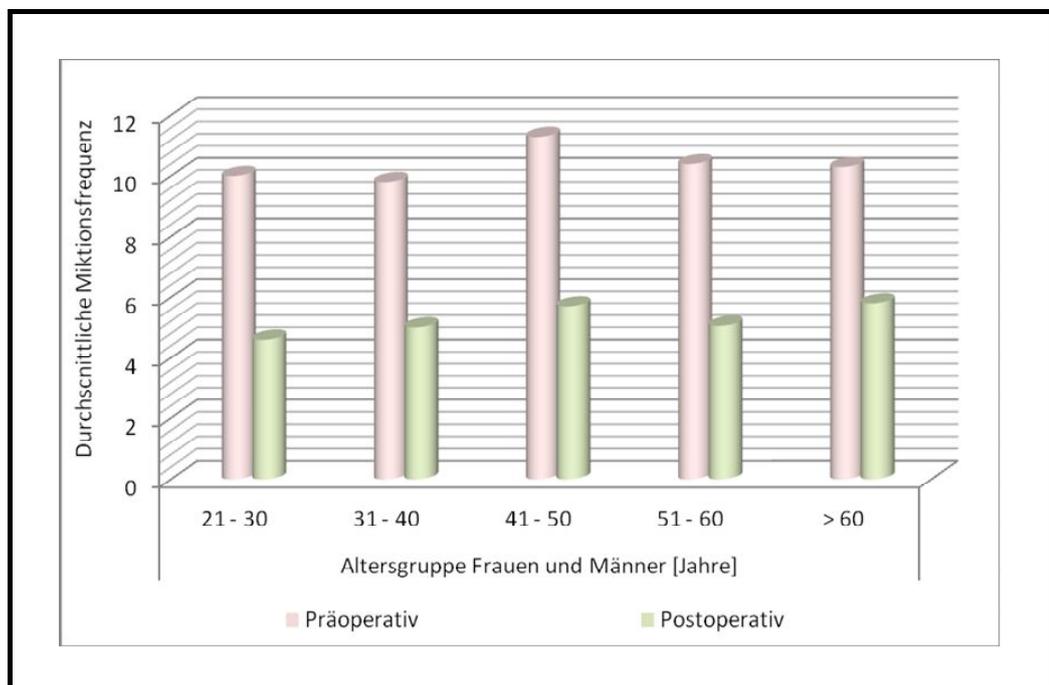


Abb.12: Vergleich prä- und postoperative Miktionsfrequenz verschiedener Altersgruppen

4.7.2. Vergleich prä- und postoperativer Vorlagengebrauch

Postoperativ konnte im Vergleich zu präoperativ eine deutliche Reduktion des Vorlagengebrauches um 67% verzeichnet werden. So betrug der durchschnittliche Vorlagengebrauch postoperativ $1,2 \pm 0,3$ (Spannweite 0-2) Vorlagen pro 24 Stunden, präoperativ derweil $3,6 \pm 1,0$ (Spannweite 1-6) Vorlagen pro 24 Stunden. In der Abbildung 13 sind der mittlere prä- und postoperative Vorlagengebrauch, unterteilt nach Altersgruppen, im Vergleich dargestellt. In der Altersgruppe der 21-40 Jährigen Männer und Frauen wurden präoperativ noch durchschnittlich drei Vorlagen pro 24 Stunden benötigt. Durch den Eingriff konnte der Vorlagengebrauch in dieser Gruppe auf ein Drittel reduziert werden. Ebenso deutlicher fand sich eine Verbesserung in der Altersgruppe der 41-50 Jährigen. Hier konnte der Vorlagengebrauch von durchschnittlich 3,5 auf 1,1 Vorlagen pro 24 Stunden um 68,6 % gesenkt werden. Auch bei den > 60 jährigen Männern und Frauen konnte der Vorlagengebrauch um 57,5% reduziert werden.

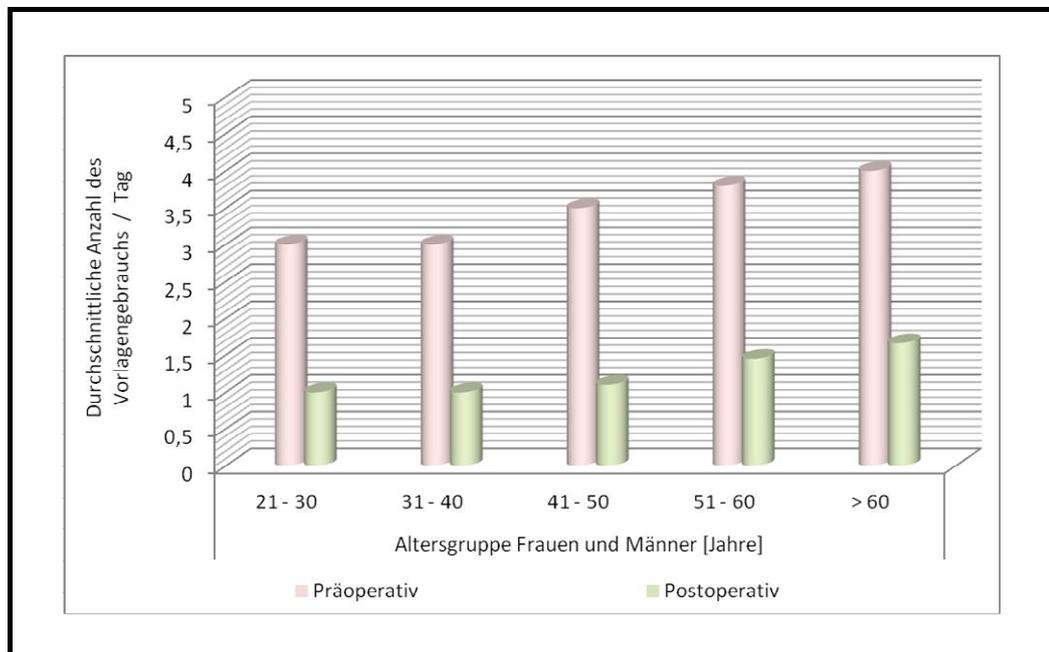


Abb.13: Vergleich prä- und postoperativer Vorlagengebrauch verschiedener Altersgruppen

4.7.3. Vergleich prä- und postoperativer Restharn

Postoperativ zeigte sich im Vergleich zu präoperativ, trotz der muskelrelaxierenden Wirkung des Botulinumtoxins, keine signifikante Änderung oder Verschlechterung des Restharnes. Für das Gesamtkollektiv betrug der durchschnittliche prä- und postoperative Restharn mit $50,7 \pm 1,6$ ml (Spannweite 20-90 ml) und $48,3 \pm 6,3$ ml (Spannweite 0-70 ml) annähernd denselben Wert. Lediglich in der Gruppe der 31-50 Jährigen Männer und Frauen lag der durchschnittliche Restharnwert postoperativ mit $55,1 \pm 2,3$ ml über dem präoperativen mit $49,8 \pm 1,4$ ml gemessenen Wert.

Zusammengefasst fand sich durch die muskelrelaxierende Wirkung des Botulinumtoxins nicht nur eine deutliche Reduktion der täglichen Miktionsfrequenz, sondern auch der Harninkontinenzepisoden, wie in Abbildung 15 und Tabelle zwei dargestellt.

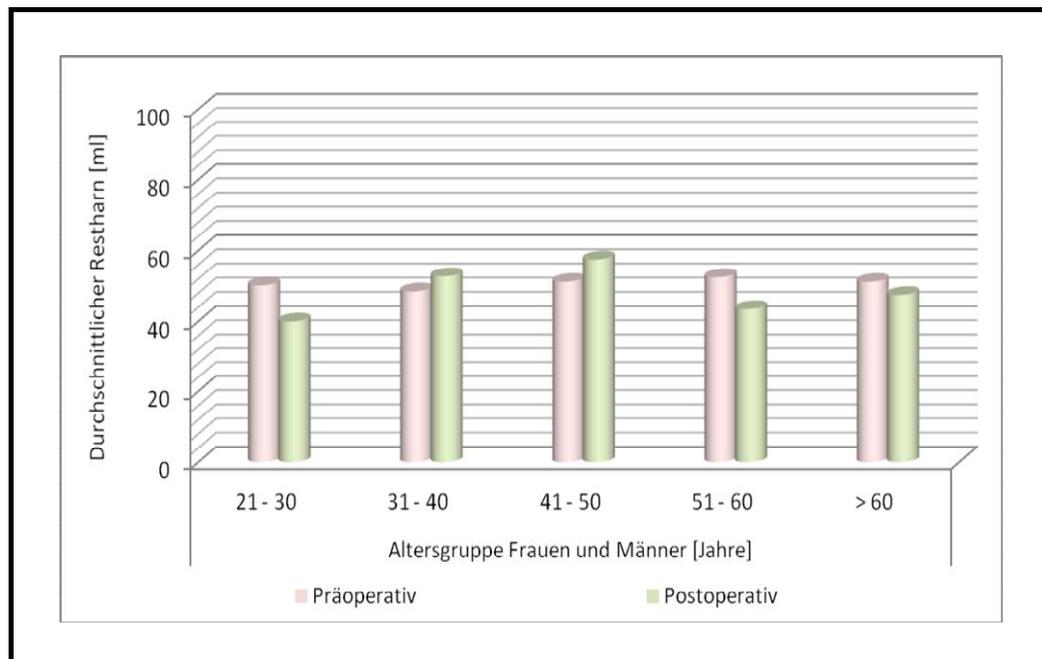


Abb.14: Vergleich prä- und postoperativer Restharn verschiedener Altersgruppen

Ergebnisse

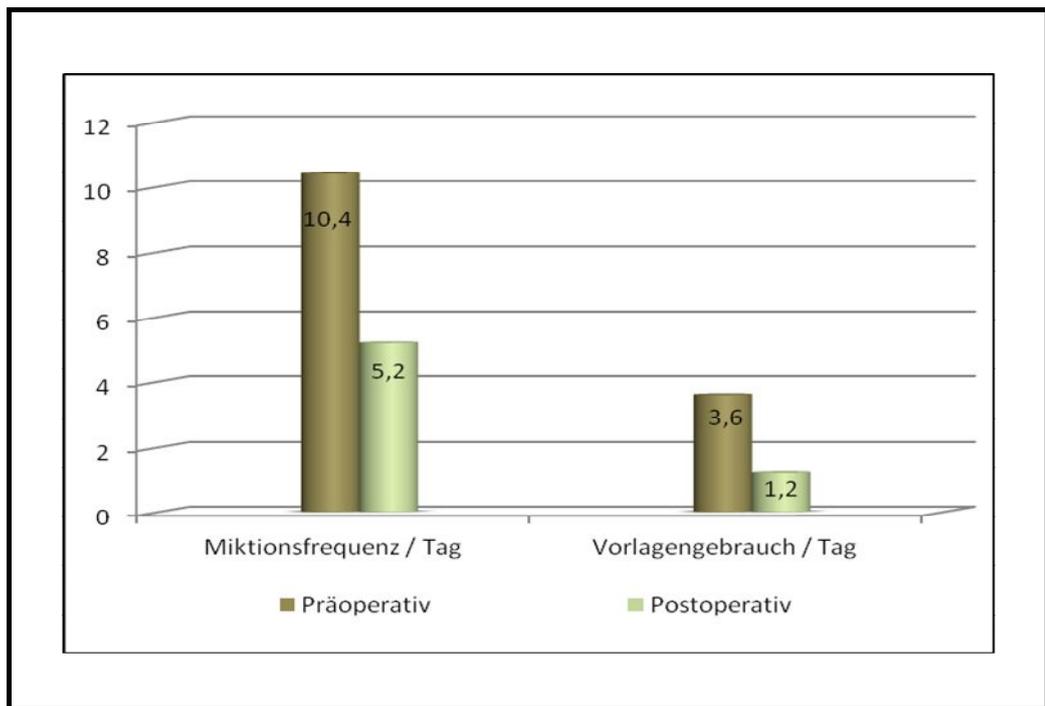


Abb.15: Vergleich prä- und postoperative(r) Miktionsfrequenz und Vorlagengebrauch

Tab.2: Vergleich prä- und postoperative Parameter

	Präoperative Parameter	Postoperative Parameter	p-Wert
Miktionsfrequenz/d	10,4 ± 0,5*	5,2 ± 0,4*	0,026
Vorlagengebrauch/d	3,6 ± 1,0*	1,2 ± 0,3*	0,033
Restharn [ml]	50,7 ± 1,6*	48,3 ± 6,3*	1,0998

* Mittelwert ± Standardabweichung [t-Test, p < 0,05]

4.8. Dauer und Wiederholung des Eingriffs

Für die Gesamtpopulation betrug die mittlere Dauer des Eingriffs $17,1 \pm 1,9$ Minuten (Spanweite 14-21 Minuten). Dabei ergaben sich keine wesentliche Geschlechts-Unterschiede, wie in Tabelle 3 dargestellt. In der Gruppe der Frauen betrug die durchschnittliche Eingriffsdauer $17,1 \pm 1,8$ Minuten (14-21), in der Gruppe der Männer $17,4 \pm 2,1$ Minuten (15-20). Bei 26 der 51 Patienten (51%) wurde die Botulinumtoxininjektion einmalig wiederholt. Der durchschnittliche Abstand zwischen den beiden Eingriffen betrug $10,6 \pm 1,8$ Monate (8-14). Bei sieben der 26 Patienten (27%) erfolgte eine zweite Wiederholung der Botulinumtoxininjektion. Das hierbei ermittelte Intervall zwischen der ersten und zweiten Wiederholung lag bei durchschnittlich $12,6 \pm 0,2$ Monaten (12-13). Eine dritte Wiederholung des Eingriffes erfolgte nur bei 3 der 7 Patienten (43%). Die dritte Wiederholung erfolgte durchschnittlich $11,7 \pm 0,9$ (10-13) Monate nach dem zweiten Eingriff. Die mittlere Dauer der Wiederholungseingriffe betrug $17,1 \pm 1,8$ Minuten (Spanweite 15-21 Minuten). Die genauere Verteilung Korrelation zwischen der Anzahl an Patienten und den Injektionsintervalle wird in Abbildung 16 dargestellt. Bei keinem Patienten traten intra-/ postoperativ Komplikationen auf.

Tab. 3: Übersicht der Injektionsintervalle nach Geschlechterverteilung und Dauer des Eingriffs

	1. Botox-Injektion	2. Botox-Injektion	3. Botox-Injektion	4. Botox-Injektion
Anzahl der Patienten [n]	51	26	7	3
Anteil der Frauen [n]	39	19	7	3
Anteil der Männer [n]	12	7	0	0
Dauer [min]	$17,1 \pm 1,9^*$	$16,4 \pm 1,7^*$	$16,6 \pm 1,4^*$	$16,5 \pm 1,1^*$
Intervall zwischen 2 Eingriffen [Monaten]		$10,6 \pm 1,8^*$	$12,3 \pm 0,2^*$	$11,7 \pm 0,9^*$
* Mittelwert \pm Standardabweichung				

Ergebnisse

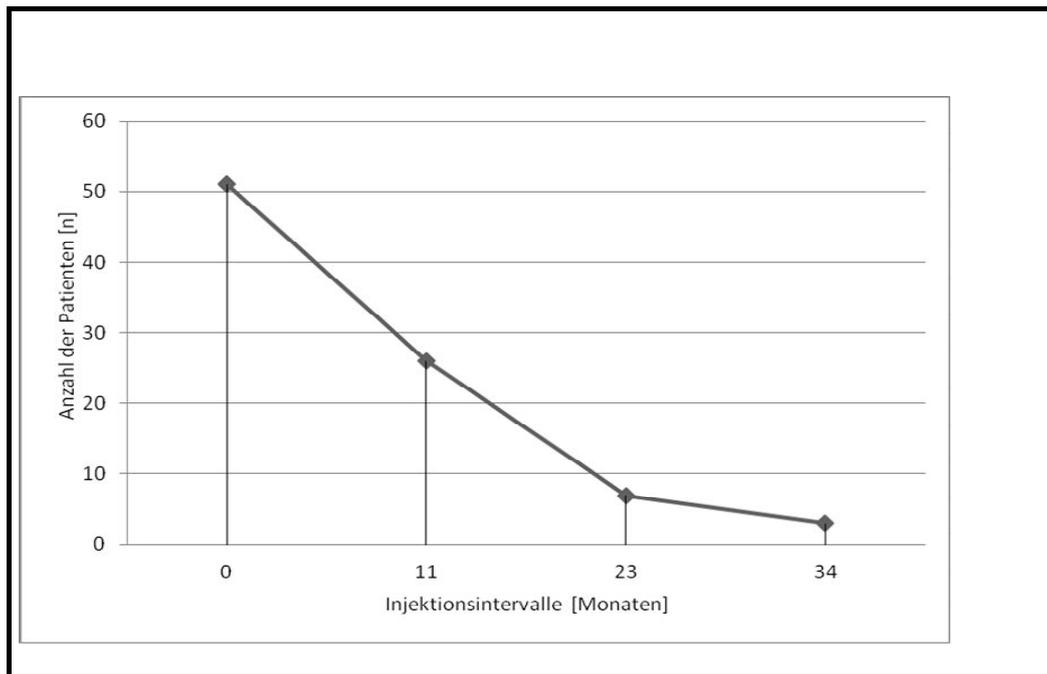


Abb.16: Korrelation zwischen der Anzahl an Patienten und Injektionsintervalle

4.9. Fragebogen zur Patientenzufriedenheit

Von den 51 angeschriebenen Patienten haben 50 den Fragebogen ausgefüllt zurückgesendet. Daraus ergibt sich eine Antwortbeteiligung von 98%.

Frage 1:

Die erste Frage thematisierte die Qualität der erhaltenen Behandlung, wobei die Ziffer eins für „sehr schlecht“ und die Ziffer vier für „sehr gut“ steht. Der durchschnittliche Wert des Gesamtkollektivs betrug $3,3 \pm 0,44$. Insgesamt befanden 100% der Befragten die Behandlung als „gut“ oder „sehr gut“, wobei 74% der Patienten die Behandlung als „gut“ und 26% der Patienten die Behandlung als „sehr gut“ beurteilten. Geschlechtsspezifische Unterschiede fanden sich nicht (s. Tab.4). In der Abbildung 17 ist die Patientenbewertung der Behandlungsqualität graphisch dargestellt.

Ergebnisse

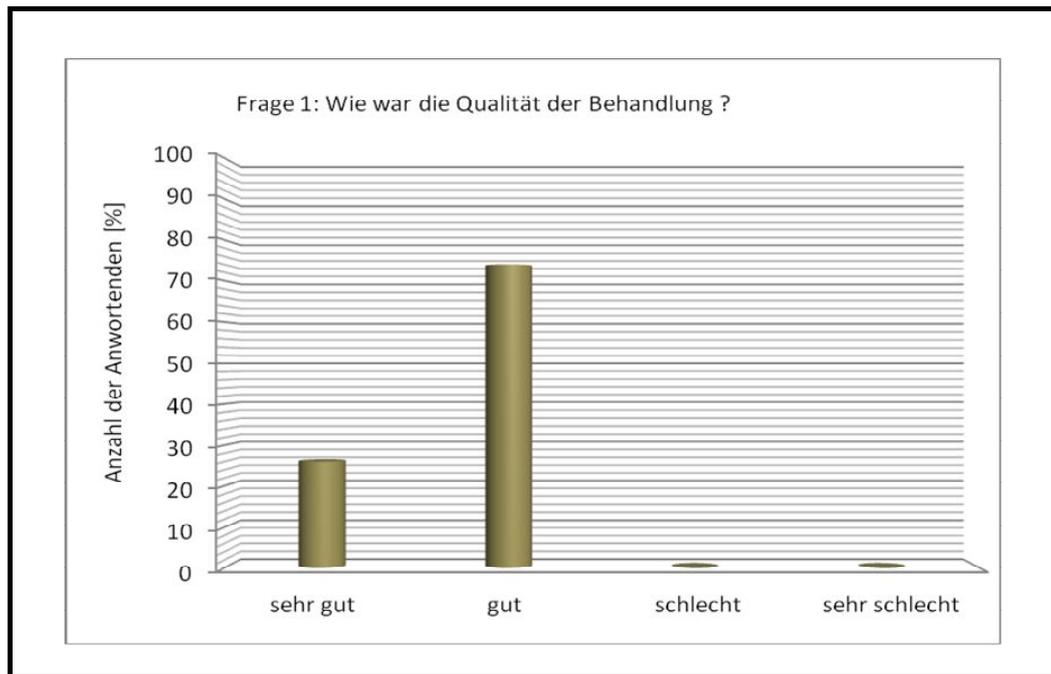


Abb.17: Patientenbewertung der Behandlungsqualität

Tab.4: Geschlechtsspezifische Patientenbewertung der Behandlungsqualität

Antworten zu Frage 1	Anzahl der Befragten [n]	Sehr gut (%)	Gut (%)	Schlecht (%)	Sehr schlecht (%)
Frauen	38	10/38 (26,3)	28/38 (73,7)	0	0
Männer	12	3/12 (25)	9/12 (75)	0	0

Frage 2:

Die zweite Frage thematisiert, ob die Behandlung dem Patientenwunsch entsprach. Die Antwortmöglichkeiten reichen von Ziffer eins „überhaupt nicht“ bis Ziffer vier „auf jeden Fall“. Der durchschnittliche Wert des Gesamtkollektivs betrug $3,6 \pm 0,5$. Alle Patienten antworteten

Ergebnisse

auf diese Frage mit „auf jeden Fall“ oder mit „mäßig/fast“, wobei 63,5% der Patienten angaben, dass sie „auf jeden Fall“ die Behandlung erhalten haben, die sie sich gewünscht hatten. Nur 36,5% der Befragten antworteten, dass die Behandlung „mäßig/fast“ ihrem Wunsch entsprach. Auch bei Frage zwei fanden sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede (s. Tab.5). In der Abbildung 18 ist die Patientenbewertung des Behandlungswunsches graphisch dargestellt.

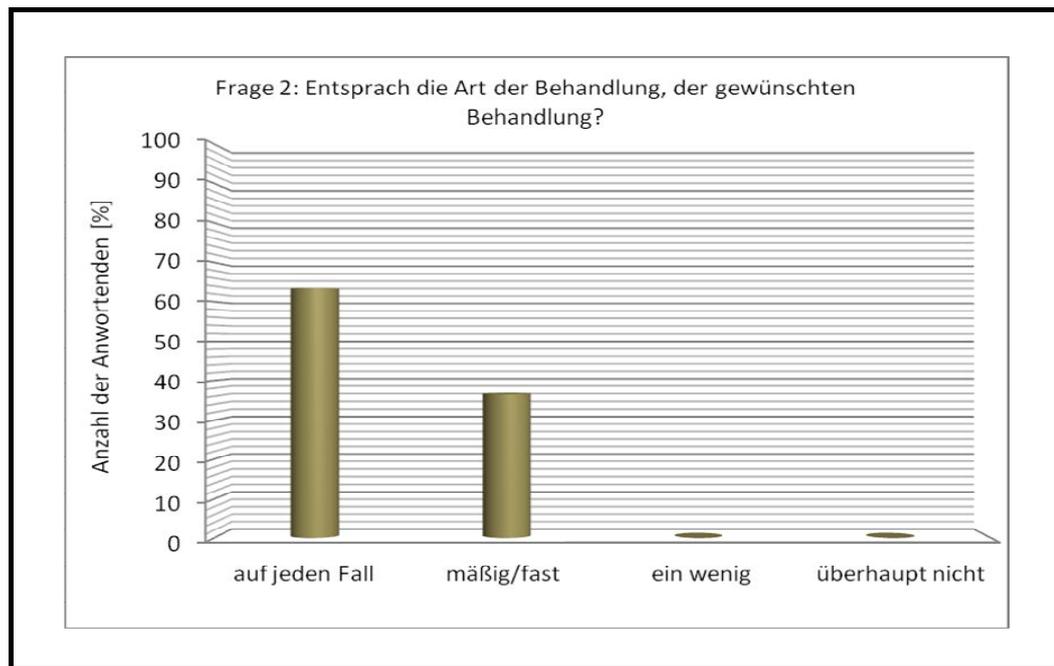


Abb.18: Patientenbewertung, ob die Behandlung dem Patientenwunsch entsprach

Tab.5: Geschlechtsspezifische Patientenbewertung, ob die Behandlung dem Patientenwunsch entsprach

Antworten zu Frage 2	Anzahl der Befragten [n]	Auf jeden Fall (%)	Fast/mäßig (%)	Ein wenig (%)	Überhaupt nicht (%)
Frauen	38	26/38 (68,4)	12/38 (31,6)	0	0
Männer	12	7/12 (58,3)	5/12 (41,7)	0	0

Ergebnisse

Frage 3:

Die dritte Frage thematisiert, inwieweit die Behandlung die Anforderungen der Patienten erfüllt hat. Die Antwortmöglichkeiten reichen von Ziffer eins „fast alle“ bis Ziffer vier „keine“. Der durchschnittliche Wert des Gesamtkollektivs betrug $3,3 \pm 0,5$. Insgesamt befanden 100% der Befragten, dass durch die Behandlung „fast alle“ bzw. „die meisten“ ihrer Anforderungen erfüllt wurden, wobei 26% der Patienten angaben, dass „fast alle“ und 74% der Patienten angaben, dass zumindest „die meisten“ ihrer Anforderungen erfüllt wurden. Auch bei Frage drei fanden sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede (s. Tab.6). In der Abbildung 19 ist die Patientenbewertung, inwieweit die Behandlung die Anforderungen der Patienten erfüllte, graphisch dargestellt.

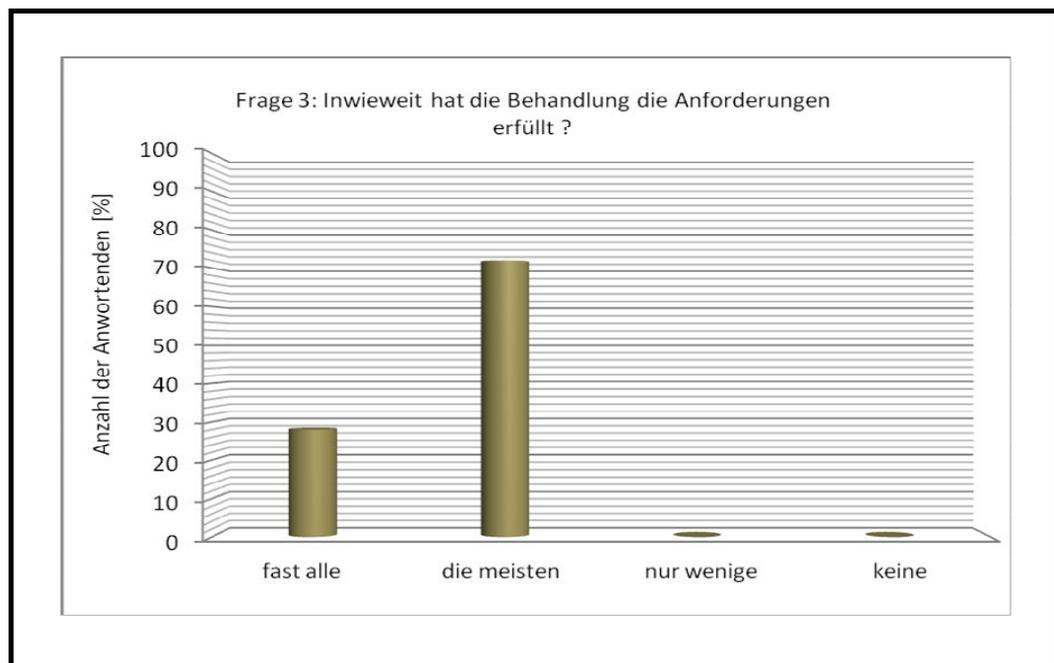


Abb.19: Patientenbewertung, ob die Behandlung den Patientenanforderungen entsprach

Ergebnisse

Tab.6: Geschlechtsspezifische Patientenbewertung, ob die Behandlung den Patientenanforderungen entsprach

Antworten zur Frage 3	Anzahl der Befragten [n]	Fast alle (%)	Meisten (%)	Nur wenig (%)	Keine (%)
Frauen	38	11/38 (28,9)	27/38 (71,1)	0	0
Männer	12	3/12 (25)	9/12 (75)	0	0

Frage 4:

Die vierte Frage thematisiert, inwieweit die die Behandlung geholfen hat, besser mit der Erkrankung zurecht zu kommen. Die Antwortmöglichkeiten reichen von Ziffer eins „sehr gut“ bis Ziffer vier „überhaupt nicht“. Der durchschnittliche Wert des Gesamtkollektivs betrug $3,2 \pm 0,4$. Insgesamt gaben 38,2% bzw. 53,7% der Patienten an, durch die Behandlung „sehr gut“ bzw. „gut“ mit Ihrer Erkrankung zurecht zu kommen. Weniger als 10% empfanden die Krankheitsbewältigung durch die Behandlung nur als „teilweise“. Geschlechtsspezifische Unterschiede fanden sich bezüglich der Angaben „sehr gut“ und „gut“ (s. Tab.7). So gaben 50% der Männer an, „sehr gut“ durch die Behandlung mit ihrer Erkrankung zurecht zukommen, wobei diese Meinung nur 26,3% der Frauen teilten. Im Umkehrschluss gaben wiederum 65,8% der Frauen an, „gut“ durch die Behandlung mit ihrer Erkrankung zurecht zukommen, was im Vergleich nur 41,7% der Männer genauso empfanden. In der Abbildung 20 ist die Patientenbewertung hinsichtlich der Krankheitsbewältigung graphisch dargestellt.

Ergebnisse

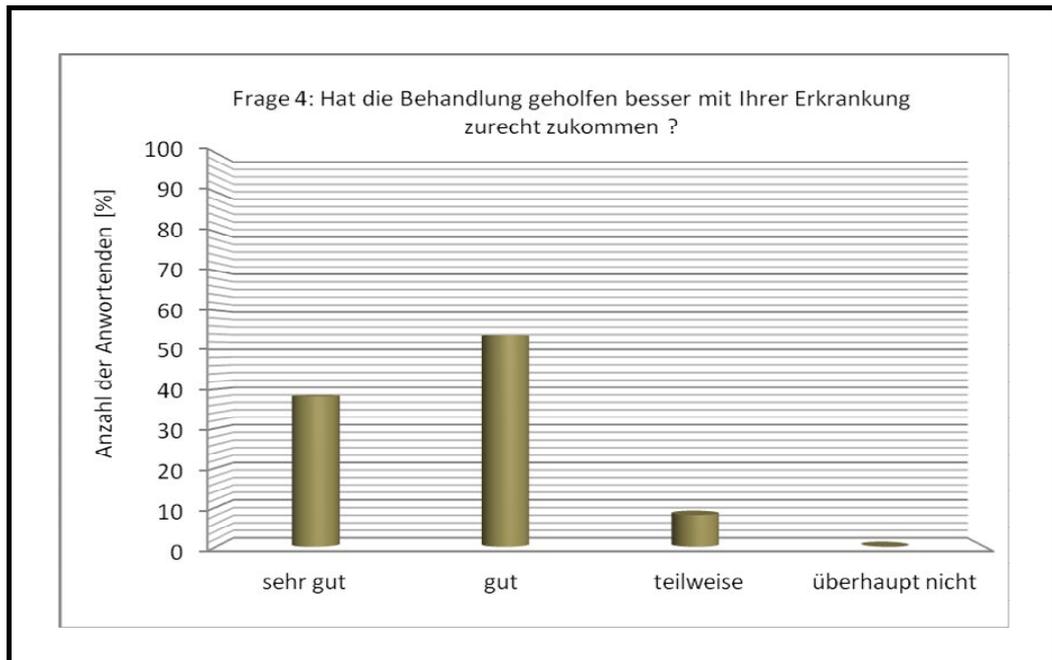


Abb.20: Patientenbewertung hinsichtlich der Krankheitsbewältigung

Tab.7: Geschlechtsspezifische Patientenbewertung hinsichtlich der Krankheitsbewältigung

Antworten zur Frage 4	Anzahl der Befragten [n]	Sehr gut (%)	Gut (%)	Teilweise (%)	Überhaupt nicht (%)
Frauen	38	10/38 (26,3)	25/38 (65,8)	3/38 (7,9)	0
Männer	12	6/12 (50)	5/12 (41,7)	1/12 (8,3)	0

Frage 5:

Die fünfte Frage thematisiert, wie zufrieden die Patienten mit dem Behandlungsverlauf waren. Die Antwortmöglichkeiten reichen von Ziffer eins „sehr zufrieden“ bis Ziffer vier „nicht zufrieden“. Der durchschnittliche Wert des Gesamtkollektivs betrug $3,2 \pm 0,6$. Insgesamt gaben 24% bzw. 72% der Patienten an, mit dem Behandlungsverlauf „sehr zufrieden“ bzw.

Ergebnisse

„zufrieden“ gewesen zu sein. Nur 4% der Patienten waren mit dem Behandlungsverlauf „mäßig zufrieden“. Geschlechtsspezifische Unterschiede fanden sich bei Beantwortung dieser Frage nicht (s Tab.8). In der Abbildung 21 ist die Patientenbewertung hinsichtlich des Behandlungsverlaufes graphisch dargestellt.

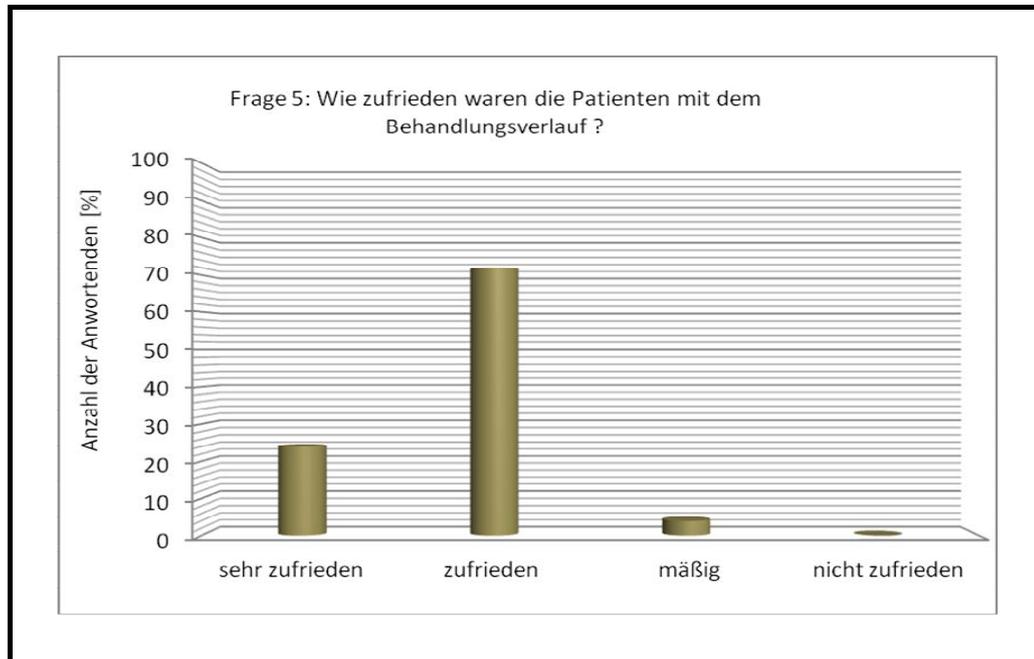


Abb.21: Patientenbewertung hinsichtlich des Behandlungsverlaufes

Tab.8: Geschlechtsspezifische Patientenbewertung hinsichtlich des Behandlungsverlaufes

Antworten zu Frage 5	Anzahl der Befragten [n]	Sehr zufrieden (%)	zufrieden (%)	mäßig (%)	nicht zufrieden (%)
Frauen	38	9/38 (23,7)	27/38 (71,1)	2/38 (5,2)	0
Männer	12	3/12 (25)	8/12 (66,7)	1/12 (8,3)	0

Ergebnisse

Frage 6:

Die sechste Frage thematisiert, wie zufrieden die Patienten bezüglich der gesamten Therapie waren. Die Antwortmöglichkeiten reichen von Ziffer eins „sehr zufrieden“ bis Ziffer vier „nicht zufrieden“. Der durchschnittliche Wert des Gesamtkollektivs betrug $3,3 \pm 0,46$. Insgesamt gaben 100% der Befragten an, bezüglich der gesamten Therapie „sehr zufrieden“ bzw. „zufrieden“ zu sein, wobei 44,9% der Patienten „sehr zufrieden“ und 55,1% der Patienten „zufrieden“ waren. Geschlechtsspezifische Unterschiede fanden sich ähnlich Frage vier (s. Tab.9). So gaben 58,3% der Männer an, „sehr zufrieden“ mit der gesamten Behandlung zu sein, wobei diese Meinung nur 31,6% der Frauen teilten. Im Umkehrschluss gaben wiederum 68,4% der Frauen an, „zufrieden“ mit der gesamten Behandlung gewesen zu sein, was im Vergleich nur 41,7% der Männer genauso empfanden. In der Abbildung 22 ist die Patientenbewertung hinsichtlich der Zufriedenheit mit der gesamten Therapie graphisch dargestellt.

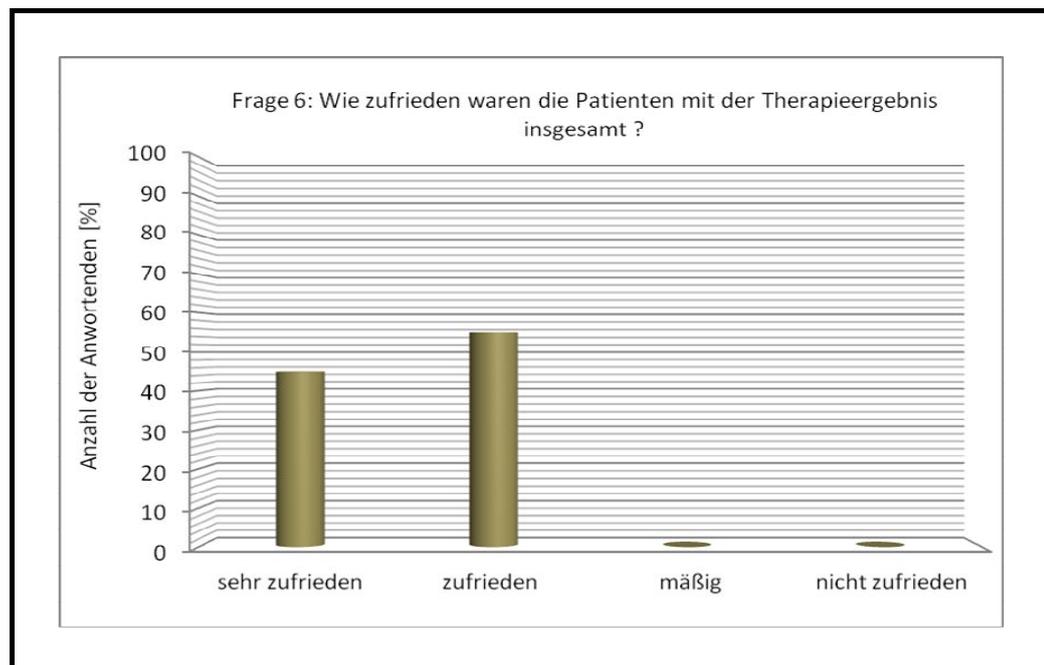


Abb.22: Patientenbewertung hinsichtlich der gesamten Therapie

Ergebnisse

Tab.9: Geschlechtsspezifische Patientenbewertung hinsichtlich der gesamten Therapie

Antworten zu Frage 6	Anzahl der Befragten [n]	Sehr zufrieden (%)	zufrieden (%)	mäßig (%)	Nicht zufrieden (%)
Frauen	38	12/38 (31,6)	26/38 (68,4)	0	0
Männer	12	7/12 (58,3)	5/12 (41,7)	0	0

Frage 7:

Die siebte Frage thematisiert, ob die Patienten die erhaltene Therapie einem Bekannten weiterempfehlen würden. Die Antwortmöglichkeiten reichen von Ziffer eins „auf jeden Fall“ bis Ziffer vier „nein“. Der durchschnittliche Wert des Gesamtkollektivs betrug $3,7 \pm 0,5$. In der Abbildung 23 ist die Patientenbewertung hinsichtlich der Weiterempfehlung der Behandlung graphisch dargestellt.

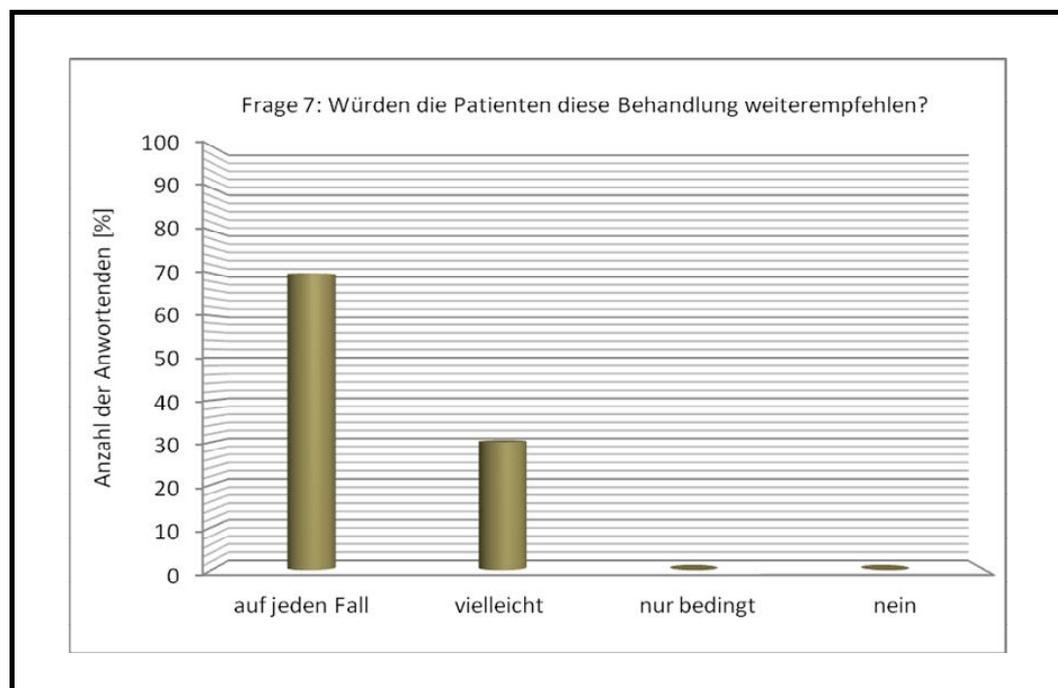


Abb.23: Patientenbewertung über die Weiterempfehlung der Behandlung

Ergebnisse

Insgesamt befanden 100% der Befragten, dass sie die erhaltene Therapie „auf jeden Fall“ bzw. „vielleicht“ weiterempfehlen würden, wobei 66,3% der Patienten diese „auf jeden Fall“ und 33,7% der Patienten diese „vielleicht“ weiterempfehlen würden. Geschlechtsspezifische Unterschiede fanden sich bei Beantwortung dieser Frage nicht (s. Tab.10).

Tab.10: Geschlechtsspezifische Patientenbewertung über die Weiterempfehlung der Behandlung

Antworten zu Frage 7	Anzahl der Befragten [n]	Auf jeden Fall (%)	vielleicht (%)	Nur bedingt (%)	nein (%)
Frauen	38	25/38 (65,8)	13/38 (34,2)	0	0
Männer	12	8/12 (66,7)	4/12 (33,3)	0	0

Frage 8:

Die achte Frage thematisiert, ob sich die Patienten erneut für die erhaltene Therapie entscheiden würden. Die Antwortmöglichkeiten reichen von Ziffer eins „auf jeden Fall“ bis Ziffer vier „nein“. Der durchschnittliche Wert des Gesamtkollektivs betrug $3,7 \pm 0,5$. Insgesamt gaben 100% der Befragten an, dass sie sich „auf jeden Falle“ bzw. „vielleicht“ wieder für die erhaltene Therapie entscheiden würden, wobei sich 66% der Patienten „auf jeden Fall“ und 34% der Patienten „vielleicht“ wieder hierfür entscheiden würden. Geschlechtsspezifische Unterschiede fanden sich umgekehrt proportional zur Beantwortung der Fragen vier und sechs (s. Tab.11). So gaben diesmal 73,7% der Frauen an, sich „auf jeden Fall“ wieder für die erhaltene Therapie zu entscheiden, wobei diese Meinung immerhin 58,3% der Männer teilten. Im Umkehrschluss gaben wiederum 41,7% der Männer an, sich „vielleicht“ wieder für die Therapie zu entscheiden, was im Vergleich nur 26,3% der Frauen genauso empfanden. In der Abbildung 24 ist die Patientenbewertung hinsichtlich einer erneuten Entscheidung für die Behandlung graphisch dargestellt.

Ergebnisse

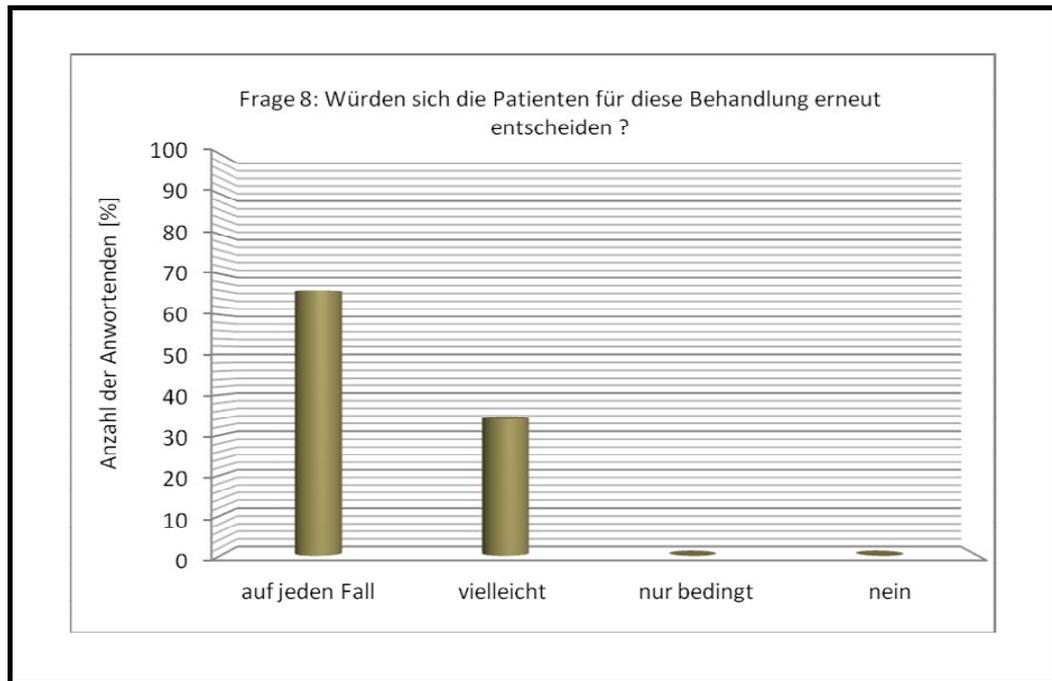


Abb.24: Patientenbewertung hinsichtlich einer erneuten Behandlungsentscheidung

Tab.11: Geschlechtsspezifische Patientenbewertung hinsichtlich einer erneuten Behandlungsentscheidung

Antworten zu Frage 8	Anzahl der Befragten [n]	Auf jeden Fall (%)	Vielleicht (%)	Nur bedingt (%)	Nein (%)
Frauen	38	28/38 (73,7)	10/38 (26,3)	0	0
Männer	12	7/12 (58,3)	5/12 (41,7)	0	0

4.9. Kings Health Questionnaire – Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität

Die Antwortrate in der Studiengruppe lag bei 98%. Von den versandten 51 Fragebögen wurden 50 zurückgesendet. Die Auswertung des Fragebogens erfolgte auf Grundlage des KHQ- Scores, welcher von 0 (am besten) bis 100 (sehr schlecht) reicht.

Die erste Frage beinhaltet eine generelle Einschätzung der Gesundheit (K1). Für das Gesamtkollektiv betrug der Mittelwert dieses Scores 21,5 (Spannweite 0-25), was einen guten Gesundheitszustand nach erfolgter Therapie implementiert. Die zweite Frage thematisiert den Einfluss der Harninkontinenz auf das Leben der Betroffenen (K2). Ähnlich wie bei Frage eins betrug der Mittelwert des Scores für das Gesamtkollektiv niedrige 21,3 (Spannweite 0-33). Hier erschließt sich, dass der Einfluss der Harninkontinenz auf das Leben der Betroffenen nach erfolgter Therapie eher gering ist. Der Fragekomplex drei erfasst die Einschränkungen der Alltagsaktivitäten durch die Krankheit (K3). Dabei wird sowohl auf das Ausmaß der Beeinträchtigung im Bereich Haushalt, als auch auf die alltäglichen Aktivitäten außerhalb der Häuslichkeit eingegangen. Für das Gesamtkollektiv betrug der Mittelwert des Scores K3 15,3 (Spannweite 0-33). Auch hier zeigt sich, dass die Einschränkungen der Alltagsaktivitäten nach erfolgter Therapie gering sind. In den Fragekomplexen K4 und K5 werden körperliche und soziale Einschränkungen durch die Krankheit thematisiert. Für das Gesamtkollektiv betragen die Mittelwerte der Scores K4 bzw. K5 jeweils 13,3 (Spannweite 0-33) bzw. 8,9 (Spannweite 0-11). Im Vergleich zu Fragekomplex drei, welcher nach Einschränkungen der Alltagsaktivitäten allgemein frug, sind die körperlichen und sozialen Einschränkungen nach erfolgter Therapie somit noch geringer. Auch die Fragekomplexe K6, K7 und K8, welche die persönlichen Beziehungen, den Gefühlszustand sowie Schlaf und Energie erfragen, zeigten für das Gesamtkollektiv nach erfolgter Therapie äußerst niedrige Mittelwerte von K6: 11,9 (Spannweite 0-12), K7: 7,8 (Spannweite 0-22) und K8: 13,3 (Spannweite 0-33). Erfragt wurden im Speziellen die Auswirkungen auf die Beziehung zum Partner, auf das Sexualleben sowie auf den emotionalen Zustand, ob infolge der Harninkontinenz ein deprimierter, ängstlicher oder nervöser Gefühlszustand besteht. Die niedrigen Mittelwerte K6-K8 zeigen eine deutlich geringe Auswirkung der Harninkontinenz nach erfolgter Therapie auf. Der wiederum letzte Fragenkomplex thematisiert den Umgang des Betroffenen mit der Harninkontinenz sowie einzelne Symptomen der urologischen Dysfunktion (K9). Für das Gesamtkollektiv betrug der Mittelwert 21,5 (Spannweite 0-33), was auf eine geringe Notwendigkeit in Bezug auf den

Ergebnisse

Umgang mit der Harninkontinenz bzw. der urologischen Dysfunktion nach erfolgter Therapie hinweist. Zusammengefasst nimmt die Symptomatik der überaktiven Harnblase bzw. die Harninkontinenz nach erfolgter Therapie mit Botulinumtoxin einen deutlich kleineren Stellenwert ein (s. Tab12).

Tab.12: Zusammenfassung des King's health Fragebogens (KHQ)

Themengebiete	Anzahl der Fragen	KHQ-Score (Mittelwert ± Standartabweichung)	Spannweite
Allgemeiner Gesundheitszustand (K1)	1	21,5 ± 8,7	0-25
Inkontinenzbelastung (K2)	1	21,3 ± 15,9	0-33
Einschränkungen im Alltag (K3)	2	15,3 ± 9,9	0-33
Körperliche Einschränkungen (K4)	2	13,3 ± 12,1	0-33
Soziale Einschränkungen (K5)	3	8,9 ± 4,4	0-11
Persönliche Beziehungen (K6)	2	11,9 ± 7,5	0-12
Gefühlszustand (K7)	3	7,8 ± 5,6	0-22
Schlaf/Energie (K8)	2	13,3 ± 7,5	0-33
Umgang mit Inkontinenz (K9)	4	21,5 ± 9,7	0-33

5. Diskussion

Die Botulinumtoxine gehören zu den stärksten Neurotoxinen und werden mit klinisch vorteilhaften Ergebnissen zur Therapie nicht nur bei verschiedenen neurologischen Störungen, sondern urologischerseits auch bei Blasenfunktionsstörungen verwendet. Man unterscheidet beim Botulinumtoxin mehrere Molekül-Subgruppen. Botulinumtoxin Typ A ist für die Behandlung der idiopathischen überaktiven Harnblase (idiopathic overactive bladder, iOAB) zugelassen. Die idiopathische OAB stellt zwar kein lebensbedrohliches, jedoch ein Lebensqualität-einschränkendes gesundheitliches Problem für den Betroffenen dar. Die Ziele der Behandlung der idiopathischen OAB sind eine Verringerung der Miktionsfrequenz, eine Reduzierung der Harninkontinenz sowie eine Verbesserung der Lebensqualität. Zwar lässt sich die idiopathische OAB mittels oraler Antimuskarinika behandeln, jedoch sprechen nicht alle OAB-Patienten auf diese Medikamente an bzw. können diese Medikamente auch deutliche Nebenwirkungen hervorrufen (z. Bsp. Mundtrockenheit, Obstipation, Akkomodationsstörungen etc.). Eine Reihe von Medikamenten wird im Rahmen der Behandlung der idiopathischen OAB eingesetzt, wobei für Oxybutunin (Dridase®) die meisten Nebenwirkungen dokumentiert sind. Weitere klassische Präparate unter den Antimuskarinika sind Butylscopolamin (Buscupan®), Trospium (Spasmex®), Propiverin (Mictonorm®), Tolterodin (Detrusitol®), Fesoterodin (Toviaz®), Darifenacin (Emselex®) und Solifenacin (Vesikur®). Für Patienten mit nur unzureichendem Therapieeffekt oder Nebenwirkungen unter oralen Antimuskarinika stellt die transurethrale Injektion von Botulinumtoxin eine effiziente lokale Therapiealternative dar. Die Injektion ist ein minimal-invasives Verfahren und wird in der Regel in Maskennarkose oder in Lokalanästhesie ambulant durchgeführt. Einziges Problem bleibt in vielen Fällen die Kostenerstattung durch die gesetzlichen Krankenkassen, trotz dessen, dass Botulinumtoxin seit 2013 ein für die Behandlung der idiopathischen OAB zugelassenes Präparat ist [68].

Unsere systematische Studie diskutiert daher nochmals mit Nachdruck, inwieweit die Therapie mit Botulinumtoxin A bei Patienten mit idiopathischer OAB zu einer Linderung der Symptome Pollakisurie, Nykturie, imperativer Harndrang und/oder Dranginkontinenz beiträgt und somit zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt. Die vorliegende Untersuchung zeigt eine signifikante Verbesserung dieser Parameter.

Diskussion

Im klinischen Alltag findet Botulinumtoxin Typ A, ein Serotyp des Botulinumtoxins, am häufigsten Verwendung. Botulinumtoxin Typ A wurde zunächst unter dem Markennamen Botox lizenziert. Daneben gibt es noch eine Reihe anderer Botox-Präparate [69-71]. In der vorliegenden Untersuchung fand ausschließlich Botulinumtoxin Typ A Anwendung.

5.1. Alter, BMI und Geschlecht

Die Lebenszeitprävalenz der idiopathischen überaktiven Harnblase liegt in der Gruppe der über 40-Jährigen für Männer bei 15,6% und für Frauen bei 17,4%; für beide Geschlechter zusammen bei durchschnittlich 16,6%. Dies ergab eine multizentrische Studie, welche Daten aus sechs europäischen Ländern (Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Schweden und Spanien) analysierte [72]. In unserer Untersuchung lag das durchschnittliche Alter der Patienten bei $63,5 \pm 13,9$ Jahren. Wie auch in der Literatur fanden sich keine geschlechtsspezifischen Altersunterschiede. So waren die Frauen durchschnittlich $63,84 \pm 15,3$, die Männern durchschnittlich $62,5 \pm 8,7$ Jahre alt. Die Prävalenz der idiopathischen OAB nimmt mit dem Lebensalter zu.

Die Prävalenz der idiopathischen überaktiven Harnblase korreliert ebenso positiv mit dem Körpergewicht des bzw. der Betroffenen. So findet sich in der Literatur ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten von OAB-Symptomen und dem Körpergewicht. Eine Gewichtsreduktion um zirka 10% ergibt dabei eine Verbesserung der OAB-Symptomatik um 50% [73]. Auch in unserer Untersuchung zeigte sich ein gesamtheitlich übergewichtiges Patientenkollektiv. Der durchschnittliche BMI unserer Patientenkohorte betrug $27 \pm 3,9$ kg/m².

Das Geschlecht stellt einen weiteren wichtigen Gesichtspunkt für die Prävalenz der idiopathischen überaktiven Harnblase dar, denn generell sind Frauen von dieser Art der Blasenfunktionsstörung häufiger betroffen als Männer. Inwieweit dies durch anatomische bzw. hormonelle Altersveränderungen der Frau oder durch die Offenheit gegenüber dem medizinischen System bedingt ist, bleibt offen. Wie in der Literatur fand sich auch in unserer Untersuchung ein höherer Frauenanteil [74]. So repräsentierten in unserem Patientenkollektiv Frauen mit 76,5% die Mehrheit, während der Männeranteil lediglich bei 23,5% lag.

5.2. Optimale Dosierung der Botulinumtoxininjektion

Mehrere randomisierte placebokontrollierte Studien konnten den positiven Nutzen der Botulinumtoxininjektion in der Behandlung der neurogenen und idiopathischen OAB aufzeigen. Stohrer et al. [75] berichteten bereits 1999 von der Behandlung der neuronal bedingten Detrusorüberaktivität. Fowler und Kollegen [76] schlossen sich mit ihrer randomisierten Doppelblindstudie, welche sie im März 2012 veröffentlichten, an. Ihre 40-seitige Abhandlung basiert dabei auf der Analyse von insgesamt 313 Patienten mit idiopathischer OAB, in einem Zeitraum von Juli 2005 bis Juni 2008. Die Patienten von Fowler et al. erhielten fünf unterschiedliche Dosisseinheiten (50E, 100E, 150E, 200E oder 300E). Im Ergebnis zeigte sich, dass die Patienten bei einer Dosis von 100 Einheiten Botulinumtoxin am effektivsten mit einer Minderung der OAB-Symptome profitierten. Im Vergleich zu 100 Einheiten stellt die Applikation von 200 Einheiten oder mehr keinen höheren Mehrwert dar. Auch Werner et al. [77] konnten dies in ihrer Untersuchung bestätigen. Die Kollegen verwendeten zur Applikation 100 Einheiten Botulinumtoxin Typ A. Dmochowski et al. [78] wiederum verwendeten in ihrer randomisierten Doppelblindstudie ähnlich wie bei Stohrer und Kollegen [75] unterschiedliche Botulinumtoxin-Dosierungen (50E, 100E, 150E, 200E oder 300E) sowie ein Placebo. Auch ihre Untersuchung konnte zeigen, dass Dosisseinheiten von 100E eine länger andauernde Wirksamkeit bei der Behandlung der idiopathischen überaktiven Harnblase, bei zugleich bestem Wirkungs-Nutzen Profil innehaben. Die Gabe einer niedrigeren Dosis im Sinne von 100E kann dementsprechend bevorzugt werden, da Patienten von der geringeren Dosis gleichwertig profitieren.

Im Rahmen unserer Untersuchung haben wir an der in der Literatur empfohlenen Dosisseinheiten von 100 Einheiten Botulinumtoxin Typ A festgehalten. Jeder Patient bzw. Patientin erhielt diese Dosis in den Musculus detrusor injiziert. Hierdurch sank die tägliche Miktionsfrequenz postoperativ um durchschnittlich 50% (Vergleich prä- und postoperative Miktionsfrequenz pro 24 Stunden $p=0,026$), die Anzahl der postoperativ benötigten Vorlagen pro 24 Stunden um durchschnittlich 67% (Vergleich prä- und postoperative Vorlagengebrauch pro 24 Stunden $p=0,033$). Hinsichtlich der Restharnsituation fand sich derweil im Vergleich prä-/postoperativ kein signifikanter Unterschied. Die Restharnbildung wird durch die Botulinumtoxininjektion in den Musculus detrusor nicht beeinflusst. Die Reduktion der Miktionsfrequenz sowie des Vorlagengebrauches korreliert darüber hinaus mit einer Verbesserung der Lebensqualität des Betroffenen (siehe hierzu auch Abschnitt 5.5). So

Diskussion

bestätigt auch unsere Untersuchung, dass 100 Einheiten Botulinumtoxin Typ A effizient zur Behandlung der idiopathischen OAB geeignet sind.

5.3. Art der Verabreichung des Botulinumtoxins

Die Art der transurethralen Verabreichung des Botulinumtoxins variiert stark. Bei der Verwendung eines starren Urethrozystokops ist der Aktionsradius anatomisch bedingt eingeschränkt. Die Harnblasenvorderwand wird in diesem Falle in der Regel ausgespart [79]. Durch die Verwendung eines flexiblen Urethrozystokops erhält man während der Applikation einen größeren Aktionsradius. Das Botulinumtoxin lässt sich hierdurch auch im Bereich der Harnblasenvorderwand problemlos applizieren. Ein flexibles Urethrozystoskop ist daher Instrument der Wahl bei der ambulanten transurethralen Botulinumtoxin-injektion in Lokalanästhesie.

Mehrheitlich wird das Botulinumtoxin in den in der Literatur nachzulesenden Studien direkt in den Musculus detrusor injiziert. Lediglich in einer Untersuchung wurde die Botulinumtoxininjektion suburothelial durchgeführt, um die Vorteile hinsichtlich seiner vermuteten Auswirkungen auf afferente sensorische Nerven zu evaluieren [80]. Jedoch fand sich keine Überlegenheit für die suburotheliale Injektion, so dass allgemein die intramuskuläre Botulinumtoxininjektion empfohlen wird. Lediglich betreffs der intradetrusoralen Injektion im Bereich des Trigonums bestehen weiterhin Unklarheiten, da das Trigonum über ein ausgeprägtes submuköses sensorisches Nervengeflecht verfügt. Daher wird postuliert, dass Injektionen im Bereich des Trigonums, vor allem bei einer Anwendung am wachen, lokalanästhesierten Patienten zum Auftreten von Schmerzen bzw. durch die Relaxation der Ureterostien auch zu einem vesikoureteralen Reflux führen könnten [81]. Gegenüberliegend wird genau aus dieser theoretischen Überlegung heraus das Trigonum als Injektionsort mit bedacht, da Botulinumtoxin zumindest in experimentellen Untersuchungen auch auf afferente sensorische Nervenfasern hemmend einwirkt, und dieser antinozizeptive Effekt bei der Injektion im Bereich des Trigonums genutzt werden könnte [82]. Zermann et al. injizierten das Botulinumtoxin unter Einbeziehung des Trigonums und des Harnblasenbodens. Im Ergebnis zeigten 57% der Patienten eine Reduktion der Miktionsfrequenz sowie eine Vergrößerung der Blasenkapazität. Das Auftreten von Schmerzen nach Botulinumtoxininjektion wurde in ihrer Untersuchung nicht beobachtet [83]. Eine vergleichende Studie, Botulinumtoxininjektion mit

Diskussion

Aussparung des Trigonums vs. unter Einbeziehung des Trigonums, findet sich in der Literatur jedoch nicht.

In der vorliegenden Untersuchung erfolgte die transurethrale Botulinumtoxininjektion in der Regel in einer Generalanästhesie (Maskennarkose), unter Verwendung eines starren Urethrozystoskop sowie unter Aussparung des Trigonums. Bei jedem Patienten erfolgten 20 Injektionen à 5 Einheiten in den Musculus detrusor. Ein vesikoureteraler Reflux oder Schmerzen während der Miktion bzw. suprasymphysär wurden postoperativ ebenso wenig beobachtet wie ein vermehrter Restharn. Auch fanden sich, natürlich der lokalen Applikation geschuldet, keine systemischen Nebenwirkungen, wie Mundtrockenheit, Obstipation, Akkomodationsstörungen oder eine allgemeine Muskelschwäche.

5.4. Dauer und Wiederholung des transurethralen Eingriffs

Nach einigen Monaten wird durch proteolytische Inaktivierung des Botulinumtoxins und durch die Bildung neuer neuronaler Fusionsproteine die Synapse wieder voll funktionsfähig und der vor Monaten injizierte Zielmuskel ist wieder zur Kontraktion befähigt. Eine Wiederholung des transurethralen Eingriffes ist erforderlich.

In einer Untersuchung von Del Popolo et al. [84] wurde Botulinumtoxin Typ A in unterschiedlichen Dosierungen von 500 bis 1000 Einheiten angewandt. Die Studie umfasst eine Kohorte von 199 Patienten. Insgesamt wurden 590 Injektionen bei 199 Patienten durchgeführt. Hiervon erhielten 49 Patienten mindestens fünf transurethrale Injektionen. Eine signifikante Verbesserung der urodynamischen Parameter konnten bei bis zu sieben Injektionen beobachtet werden. Mit jeder Injektion konnte im Vergleich zur Ausgangslage ein signifikanter Rückgang des Vorlagenverbrauchs beobachtet werden.

Eine aktuellere Studie von Karsenty et al. [85] berichtet gar über einen anhaltenden Therapieeffekt, der sich durch die Wiederholung der Botoxbehandlung einstellt. Dazu wurden die Daten von 17 Patienten untersucht, die mindestens zwei Wiederholungen der Botulinumtoxininjektionen erhalten hatten. Das zwischen den Behandlungen liegende Intervall, welches zu einer nachhaltigen Wirksamkeit bezüglich der Behandlung der Dranginkontinenz führte, lag zwischen 7,6 und 9,1 Monaten (zirka 36 Wochen). In einer anderen Untersuchung von Giannantoni et al. [86] wird ebenfalls von der anhaltenden

Diskussion

Wirksamkeit des Botulinumtoxin durch wiederholte Injektion berichtet. Auch hier beträgt das Intervall zwischen den Injektionen 36 Wochen. Auch Grosse et al. [87] zeigen in ihrer Studie, dass wiederholte Botulinumtoxininjektionen ebenso effektiv sind, wie die erste Behandlung. Sie beobachteten keine Resistenzen. In einer weiteren Studie von Karsenty et al. [88] wurde die wiederholte Injektion bei 17 Patienten, die jeweils zwischen drei und neun Re-Injektionen erhielten, untersucht. Sie fanden, dass die wiederholten Injektionen in ihrer Wirksamkeit wie die erste Injektion zu einer Verbesserung der Harninkontinenz beitrugen. Wiederholte Injektionen hatten keinen negativen Effekt auf die Compliance des Patienten und führten auch nicht zu lokalen oder systemischen Nebenwirkungen. Auch existieren keine Berichte vom Auftreten einer autonomen Dysreflexie während der Verabreichung. In der Literatur wird lediglich ein Patient beschrieben, bei dem nach Botulinumtoxininjektion in den Musculus detrusor eine allgemeine muskuläre Schwäche aufgetreten ist [89]. Die Rate der unerwünschten Nebenwirkungen scheint bei der transurethralen Botulinumtoxininjektion äußerst gering zu sein, jedoch ist eine genauere Schlussfolgerung aus der Literatur aufgrund der zu geringen Anzahl an Studienpatienten und der unterschiedlichen Studiendesigns schwierig. Bekannt ist auch, dass Botulinumtoxin prinzipiell antigen wirken kann. Aufgrund dieser Antigenität entwickelte eine kleine Anzahl von Patienten nach wiederholten Injektionen eine Immunantwort, mit konsekutiver Bildung von Botulinumtoxin-neutralisierenden Antikörpern. Um die Gefahr der Bildung von Resistenzen zu minimieren, empfehlen die meisten Experten daher gegenwärtig ein Injektionsintervall von mindestens drei Monaten sowie die Vermeidung einer zu geringen Dosis [90]. Die neuere Formulierung von Botulinumtoxin nach 1998 reduzierte die Entstehung dieser Resistenzen [91]. Auch findet sich in der Literatur ein Fallbericht, bei dem die Therapie nach Entwicklung einer Resistenz gegenüber Botulinumtoxin Typ A mit Botulinumtoxin Typ B fortgesetzt wurde [92]. Die unterschiedlichen Zielproteine für diese Toxine können die fortwährende Wirksamkeit nach der Entwicklung einer Resistenz gegen einen Serotyp erklären. Jedoch kann die Anwesenheit von kreuzreaktiven Antikörpern diesen Nutzen reduzieren.

In der vorliegenden Untersuchung, mit einem Gesamtkollektiv von n 51 Patienten, wurde die Botulinumtoxininjektion bei 51% der Patienten (26/51) einmalig wiederholt. Eine zweite Wiederholung des Eingriffs erfolgte bei 27% der Patienten (7/26), eine dritte Wiederholung der Injektion bei 43% der Patienten (3/7). Das durchschnittliche Intervall zwischen den Re-Injektionen betrug 11 Monate. Bei keinem Eingriff wurden intraoperative Komplikationen dokumentiert. Bei keinem Patienten traten postoperativ Komplikationen auf.

Diskussion

Die Frage wann und wie oft bei Patienten die Botulinumtoxininjektion in den Musculus detrusor vorgenommen werden sollte, kann nicht abschließend beantwortet werden. So bestehen unterschiedliche Optionen, akademischen und individuellen Ursprungs. Die erste Möglichkeit ist die Wiederholung des transurethralen Eingriffes nach einer vorgegebenen Zeitspanne von etwa acht bis neun Monaten, basierend auf den Literaturdaten über die Dauer der Wirkung des Botulinumtoxins im urogenitalen Trakt. Die zweite Möglichkeit besteht darin, erst bei einem Wirkverlust, welcher individuell sehr unterschiedlich sein kann, wieder Botulinumtoxin zu re-injizieren. Bei letztgenannter Möglichkeit ergeben sich sehr unterschiedliche Intervalle bezüglich der Wiederholung des Eingriffes. Nicht ratsam ist eine Wiederholung der Injektion bei mangelnder Compliance der Patienten oder lediglich eingeschränkter Symptomverbesserung. Im Ergebnis unserer Untersuchung berichtete die Mehrheit der Befragten über ein positives therapeutisches Outcome, wobei 44,9% der Patienten mit der Behandlung insgesamt „sehr zufrieden“ waren. Auch würden sich 66% der Patienten erneut für die Therapie mit Botulinumtoxin entscheiden (siehe hierzu auch Abschnitt 9.5).

5.5. Patientenzufriedenheit und Lebensqualität

Die Erfahrungen der Patienten stellen, neben der Patientensicherheit und der klinischen Wirksamkeit, einen zentralen Aspekt bei der Evaluierung einer Behandlungsmethode dar [93]. Die Erfahrungsberichte der Patienten, Fragebögen zur Patientenzufriedenheit, einschließlich einer Zielsetzung und Erwartungen der Patienten an die Therapie, sind notwendig, um den Patienten über mögliche Vor- und Nachteile einer eventuellen Therapie mit Botulinumtoxin A aufzuklären [94].

In der vorliegenden Untersuchung erfolgte die Evaluierung der Lebensqualität von Patienten mit idiopathischer überaktiver Harnblase unter Botulinumtoxintherapie. Unsere Untersuchung beinhaltet ausschließlich Patienten mit idiopathischer OAB, welche nicht adäquat auf Antimuskarinika ansprachen. Die Behandlung mit Botulinumtoxin führte dabei nicht nur zu einer Reduktion von Miktionsfrequenz und Vorlagengebrauch, sondern auch zu einer Verbesserung der krankheitsspezifischen und allgemein gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Insgesamt 74% der behandelten Patienten befanden die Behandlung als „gut“ und 26% sogar als „sehr gut“.

Diskussion

Die Zufriedenheit der Patienten lässt sich anhand einer Reihe von Faktoren bestimmen. Dazu gehört die Frage inwieweit sich die Harninkontinenz unter der Therapie verbessert hat bzw. ob die Erwartungen, welche die Patienten zu Beginn der Therapie an diese Behandlung gestellt haben, erfüllt wurden. All diese Faktoren nehmen großen Einfluss auf die Zufriedenheit der Patienten am Ende der Therapie, wobei eine Verbesserung der objektiven Parameter nicht unbedingt mit der subjektiven Zufriedenheit der Patienten korrelieren muss. Daher stellt die Behandlung von Patienten mit idiopathischer OAB stets eine Herausforderung dar. Die Prioritäten in der Behandlung der konservativ therapie-refraktären idiopathischen überaktiven Harnblase sollten daher nicht nur eine Verbesserung von Miktionsfrequenz und Vorlagengebrauch, sondern auch die speziellen Bedürfnisse und Präferenzen des Patienten mit einbeziehen. In unserer Untersuchung gaben 74% der Patienten an, dass „die meisten“ ihrer prä-therapeutischen Erwartungen durch die erfolgte Behandlung erfüllt wurden, während 26% sogar angaben, dass „fast alle“ Erwartungen hierdurch erfüllt werden konnten.

Auswirkungen auf den Lebensalltag der Patienten, ihr physisches und psychisches Wohlbefinden sowie ihr Schlafverhalten waren ebenfalls Inhalt der vorliegenden Untersuchung. Diese Befragung erfolgte mittels des Kings Health Questionnaire und ergab ebenso eine deutliche Verbesserung für alle Themengebiete. Auch bedeutet das Tragen von Inkontinenzvorlagen für viele Patientinnen und Patienten eine große Einschränkung in deren Lebensalltag und ihren sozialen Kontakten. Der Wunsch „trocken“ zu werden und die „Harninkontinenz in den Griff zu bekommen“, stellt für viele Patienten ein übergeordnetes therapeutisches Ziel dar. Daher wurde gefragt, inwieweit die Patienten nach der Botulinumtoxininjektion besser mit ihrer OAB-Symptomatik zurechtkommen. Hinsichtlich der Krankheitsbewältigung antworteten 53,7% der Patienten mit ihrer Erkrankung „gut“ und 38,2% der Patienten mit Ihrer Erkrankung „sehr gut“ zurecht zukommen. Die Injektion von 100 Einheiten Botulinumtoxin in den Musculus detrusor scheinen auch betreffs der Patientenzufriedenheit für die Behandlung der idiopathischen OAB äußerst effizient zu sein [95]. Auch Ghalayini et al. [96] verglichen in ihrer Untersuchung die Zufriedenheit von Patienten vor und nach der transurethralen Botulinumtoxininjektion. Mehr als 80% der behandelten Patienten waren zufrieden oder sehr zufrieden mit der erhaltenen Therapie. Auch die Studie von Rapp et al. [97] konnte dies bestätigen. In ihrem Fragebogen zur Auswirkung der Harninkontinenz hatte sich der Score nach sechs Monaten signifikant verbessert. Auch jüngere Studien verzeichneten eine signifikante Verbesserung der Patientenzufriedenheit bei OAB-Patienten unter Botulinumtoxininjektions-Therapie [98,99]. In der vorliegenden Untersuchung gaben 66% der Patienten an, dass sie die erwünschte Behandlung erhalten haben. Über 90%

Diskussion

der Patienten berichteten sogar, dass für sie diese Therapieform zur längerfristigen Bewältigung der Symptome in Betracht ziehen würden.

Entgegen der Erwartungen, zeigte sich auch bei suboptimaler Wirkung des Botulinumtoxins keine Einschränkung der Gesamtzufriedenheit. So bewerteten auch Patienten, bei denen die Therapie nicht den erhofften Erfolg hatte, die Qualität der erhaltenen Behandlung dennoch als gut. Dies verdeutlicht den Aspekt, dass das subjektive Empfinden der Patienten getrennt von den objektiven klinischen Ergebnissen evaluiert werden sollte. Auch bedarf es einer deutlichen Unterscheidung zwischen der Zufriedenheit bezüglich der Behandlung selbst und der subjektiven Wahrnehmung innerhalb der zu behandelnden Einrichtung. Dies erfolgt jedoch in den wenigsten Studien und auch in der vorliegenden Untersuchung erfolgte diesbezüglich keine strikte Unterscheidung.

Die Gründe für das Absetzen einer Behandlung mit Botulinumtoxin sind bisher nur in einer kleineren Anzahl an Studien untersucht worden. So berichten Dowson et al. [100] in ihrer Studie mit über 100 Patienten, dass die Abbruchraten unter Botulinumtoxin nach der ersten und zweiten Injektion 25% und 22% betragen. Der häufigste Grund für den Abbruch war mangelnde Wirksamkeit. In einer retrospektiven Studie von Mohee et al. [101] wurden die Daten von 268 Patienten mit neurogener OAB über 7 Jahre hinweg ausgewertet, wobei 63,8% der Patienten die Behandlung nach 60 Monaten abbrachen. Die Gründe für den Abbruch waren meist auf eine Harnwegsinfektion oder auf den intermittierenden Selbstkatheterismus der Harnblase zurückzuführen. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten, welche die Behandlung abgebrochen hatten, befanden sich auch weiterhin in fach-urologischer Kontrolle, wobei sich 54% der Patienten für eine konservative Behandlung ihrer OAB-Symptomatik, 21,7% der Patienten für eine sakrale Neuromodulation und 13,4% der Patienten für einen größeren operativen Eingriff (Blasenaugmentation oder Harnableitung) entschieden. In der vorliegenden Untersuchung brach keiner der Patienten die fach-urologische Behandlung ab. Bei 26 der 51 Patienten (51%) wurde die Botulinumtoxininjektion einmalig wiederholt.

Durch unser Studiendesign ergeben sich einige Limitationen der vorliegenden Untersuchung. So erfolgte die Datensammlung retrospektiv. Wir bezogen uns hierbei auf das Patientengut der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie des Universitätsklinikums Halle (Saale). Darüber hinaus gab es eine signifikante Zeitspanne zwischen Behandlung und Auswertung, da es sich hier um eine Evaluierung der Patientenzufriedenheit handelt. Zudem wurden Fragebögen per Post versandt und es erfolgte kein „face-to-face-Interview“. Wir hatten strenge Ausschlusskriterien. Hierzu zählte die ausschließliche Aufnahme von Patienten mit einer

Diskussion

idiopathischen überaktiven Harnblase. Eine Detrusorhyperaktivität in der urodynamischen Voruntersuchung, Blasenfunktionsstörung neurogener Genese, anatomische Anomalien oder andere Erkrankungen, die eine Blasenfunktionsstörung generieren könnten, sind von uns bei der Selektion der Patienten ausgeschlossen worden. Auch erfolgte kein Vergleich zu Patienten mit einer oralen antimuskarinergen Medikation, da die Therapie mit Botulinumtoxin erst nach einem erfolgten konservativen Therapieversuch in Betracht gezogen wird.

5.6. Kosten-Nutzen-Effizienz

Um die Kosten einer Behandlung abschätzen zu können, reicht es in der Regel nicht aus, nur die Kosten eines Medikaments zu berücksichtigen. Vielmehr müssen auch Kosten betrachtet werden, die sich zum Beispiel durch Kontrolluntersuchungen, die Behandlung von Nebenwirkungen oder durch stationäre Aufenthalte ergeben [102]. Die Kosten für die Behandlung mit Botulinumtoxin Typ A enthalten die Kosten von Botulinumtoxin Typ A (100E Ampulle: 400 Euro) und die Kosten der Operation. Die zwischen den einzelnen Behandlungen liegenden Intervalle betragen in der vorliegenden Untersuchung durchschnittlich 11 Monate. Während dieser Intervalle fanden keine weiteren Facharztbesuche beim Urologen statt. Unter der Therapie mit Botulinumtoxin Typ A zeigte sich darüber hinaus postoperativ eine signifikante Reduktion der Miktionsfrequenz und des Vorlagengebrauches um 50% ($p < 0,02$) bzw. 67% ($p < 0,03$). Dadurch entfallen längere konservative medikamentöse Therapien. Darüber hinaus werden auch der Vorlagengebrauch und die damit einhergehenden Kosten gesenkt. Zusammenfassend ist die Behandlung der idiopathischen OAB mittels Botulinumtoxin nicht nur kosteneffizienter, sondern auch frei von systemischen Nebenwirkungen, wie zum Beispiel bei einer Einnahme von Antimuskarinika. Die vorliegende Untersuchung konnte des Weiteren neben einer signifikanten Reduktion der Miktionsfrequenz und des Vorlagengebrauches auch eine deutliche Steigerung der Lebensqualität aufzeigen. Die Kosten-Nutzen-Bilanz verhält sich daher für Botulinumtoxin äußerst positiv. Trotz der Zulassung von Botulinumtoxin zur Behandlung der idiopathischen OAB durch die BfArM im Januar 2013 und der herausragend guten Studienergebnisse, gestaltet sich die Anwendung von Botulinumtoxin im klinischen Alltag oft schwierig. So bleibt nicht selten die Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen strittig. Was in Anbetracht der obigen Ergebnisse bleibt, ist die

Zusammenfassung

fortwährender Vehemenz von Patient und Arzt Botulinumtoxin zur Behandlung der idiopathischen OAB erhalten bzw. anwenden zu dürfen.

6. Zusammenfassung

Botulinumtoxin ist ein in der Natur vorkommendes Gift und ein hochwirksames Neurotoxin. In den letzten Jahren hat dieses Neurotoxin als „Botox“ vor allem durch seinen Einsatz in der kosmetischen Industrie an Popularität gewonnen. Tatsächlich wird Botulinumtoxin nicht alleinig für die ästhetische Behandlung, sondern auch im medizinischen Bereich zur Behandlung schwerster Krankheiten eingesetzt.

Die Wertigkeit von Botulinumtoxin zur Therapie von Erkrankungen des unteren Harntraktes hat in den letzten Jahren stark zugenommen. So stellt Botulinumtoxin eine äußerst effektive Therapiemöglichkeit zur Behandlung der neurogenen, als auch der idiopathischen überaktiven Harnblase (nOAB, iOAB) dar. Für die Behandlung der idiopathischen OAB kommt Botulinumtoxin jedoch erst nach erfolgter konservativer Therapie mittels oraler Antimuskarinika in Betracht. Zeigen diese nicht den gewünschten therapeutischen Erfolg bzw. treten unter oraler Medikation nicht tolerierbare Nebenwirkungen (Mundtrockenheit, Obstipation, Akkomodationsstörungen) auf, kann eine Botulinumtoxininjektion in den Musculus detrusor in Betracht gezogen werden. Die Botulinumtoxininjektion ist dabei ein minimal-invasives Verfahren. Die Wirkung des Botulinumtoxins tritt recht rasch ein und benötigt zirka ein bis zwei Wochen bis zum vollständigen Wirkeintritt.

Die hier vorliegende Untersuchung evaluiert anhand zweier Fragebögen, inwieweit die Behandlung mit Botulinumtoxin Typ A die Lebensqualität der Patienten und die allgemeine Patientenzufriedenheit beeinflusst. Darüber hinaus werden objektiven Parameter, wie Miktionsfrequenz und Vorlagengebrauch, untersucht. Grundlage der vorliegenden Arbeit waren die Daten von 51 Patienten, die im Zeitraum von 2005 bis 2013 aufgrund einer idiopathischen überaktiven Harnblase in der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie des Universitätsklinikums Halle (Saale) behandelt wurden. Alle Patienten erhielten jeweils 100 Einheiten Botulinumtoxin Typ A. Zu den Einschlusskriterien gehören das Vorliegen einer diagnostisch gesicherten iOAB mit vorangegangener antimuskariniger Therapie.

Zusammenfassung

Nach der Botulinumtoxininjektion trat eine signifikante Verbesserung der Symptome der überaktiven Harnblase auf. Die Tagesmiktionsfrequenz sank von $10,4 \pm 0,5$ auf $5,2 \pm 0,4$ ($p=0.026$), der Vorlagengebrauch von $3,6 \pm 1,0$ auf $1,2 \pm 0,3$ ($p=0.033$). In der vorliegenden Studie wird der positive Nutzen von Botulinumtoxin Typ A betreffs der Patientenzufriedenheit und der Lebensqualität sehr deutlich aufgezeigt. So gaben 72%, 24% und 4% der Patienten an, mit dem Behandlungsverlauf „zufrieden“, „sehr zufrieden“ bzw. „mäßig zufrieden“ zu sein. 66% der Patienten würden sich erneut für die Behandlung mit Botulinumtoxin entscheiden. Auch traten im Rahmen der Behandlung mit Botulinumtoxin keine systemischen Nebenwirkungen auf. Eine einzelne Behandlung zeigt darüber hinaus eine bemerkenswerte Wirksamkeit, mit einem therapeutischen Effekt von bis zu einem Jahr. Botulinumtoxin Typ A stellt als Zweitlinientherapie der iOAB eine äußerst effiziente Therapiemöglichkeit dar. Zudem bietet die längerfristige Behandlung eine vielversprechende Kosten-Nutzen Bilanz.

Literatur

Literaturverzeichnis

1. Kreyden OP, Geiges ML, Böni R, Burg G (2000) Botulinum toxin: from poison to drug. A historical review. *Hautarzt* 51:733-737.
2. Lamb A (2001) Biological weapons: the facts not the fiction. *Clin Med* 1:502–504.
3. Scott AB (1980) Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 87:1044–1049.
4. Schurch B, Stohrer M, Kramer G, Schmid .M, Gaul G, Hauri D (2000) Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: A new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 164:692-697.
5. Medication Guide of BOTOX (onabotulinumtoxinA) vom 2011 unter: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/103000s5232lbl.pdf [Stand: 15.02.2016]
6. BOTOX® zur Behandlung der „Reizblase“ zugelassen unter: <http://www.presseportal.de/pm/56484/2409713> [Stand: 04.02.2013].
7. Neue Therapieoption - Botox® bei überaktiver Blase zugelassen unter: <http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/urologischekrankheiten/harninkontinenz/article/830959/neue-therapieoption-botox-ueberaktiver-blase-zugelassen.html?sh=2&h=1449315167> [Stand: 08.02.2013].
8. Schantz EJ, Johnson EA (1992) Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. *Microbiol Rev* 56:80–99.
9. Kreyden OP, Geiges ML, Böni R, Burg G (2000) Botulinum toxin: from poison to drug. A historical review, *Hautarzt* 51:733-737.
10. Moore AP, Naumann M: Handbook of botulinum toxin treatment. Wiley-Blackwell, 2003, pp. 3.
11. Erbguth FJ (2004) Historical notes on botulism, *Clostridium botulinum*, botulinum toxin, and the idea of the therapeutic use of the toxin. *Mov Disord* 8:2-6.

Literatur

12. Michael B. Chancellor, Christopher P. Smith: Botulinum Toxin in Urology. Springer, Berlin-Heidelberg, 2011, pp. 14
13. Ting PT, Freiman A (2004) The story of Clostridium botulinum: from food poisoning to Botox. Clin Med 4:258-261.
14. Moore P, Naumann M: Handbook of botulinum toxin treatment. Wiley-Blackwell, 2003, pp. 4.
15. Erbguth FJ (2008) From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. J Neural Transm. 115:559-565.
16. Klein AW (1996) Cosmetic therapy with botulinum toxin, Anecdotal memoirs. Dermatol Surg 22:757–9.
17. Carruthers J, Carruthers A (1992) Treatment of Glabellar Frown Lines with C. Botulinum-A Exotoxin. J. Dermatol. Surg Oncol. 18:17–21.
18. Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, Pagel JM, Goldish GD (1988): Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. J Urol 139: 919–922.
19. Eisenbrand G, Schreier P: RÖMPP Lexikon Lebensmittelchemie. 2. Aufl. Thieme-Verlag, 2006, S. 148–149.
20. Barash JR, Arnon SS (2014) A Novel Strain of Clostridium botulinum That Produces Type B and Type H Botulinum Toxins. J Infect Dis 209:183-191.
21. Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS (2000) Pharmacology of botulinum toxin. J Am Acad Dermatol 43:249–259.
22. Park JH, Choi E, Park H, Lee YH (2012) A direct inhibitory effect of botulinum toxin type A on antral circular muscle contractility of guinea pig. Yonsei Med J.53:968-973.
23. Dolly JO, Aoki KR (2006) The structure and mode of action of different botulinum toxins. Eur J Neurol 13: 1–9.
24. Borodic GE, Ferrante R, Pearce LB, Smith, K (1994) Histologic assessment of dose-related diffusion and muscle fiber response after therapeutic botulinum A toxin injections. Mov Disord 9: 31-9.

Literatur

25. Smith CP, Chancellor MB (2004) Emerging role of botulinum toxin in the management of voiding dysfunction. *J Urol* 171:2128-37.
26. Abele M, Ceballos-Baumann A: *Bewegungsstörungen*. 2. Aufl. Georg Thieme Verlag, 2005, S. 156–171.
27. Albanese A (2011) Terminology for preparations of botulinum neurotoxins: what a difference a name makes. *JAMA* 305:89–90.
28. Seyler TM, Smith BP, Marker DR, Ma J, Shen J, Smith TL, Mont MA, Kolaski K, Koman LA (2008) Botulinum neurotoxin as a therapeutic modality in orthopaedic surgery: more than twenty years of experience *J Bone Joint Surg Am* 4: 133–145.
29. Kahl S, Kähler G, Dormann A: *Interventionelle Endoskopie*. Lehrbuch und Atlas. Elsevier, Urban&Fischer, 2006, S. 249.
30. Aoki KR, Childers MK. Pharmacology in Pain Relief. In *The Use of Botulinum Toxin Type A in Pain Management A Clinician's Guide*. 2nd ed. Academic Information Systems Inc, 2002, pp. 23–26.
31. Ramachandran M, Eastwood DM (2006) Botulinum toxin and its orthopaedic applications. *J Bone Joint Surg Br* 88:981-987.
32. Aumüller G, Aust G, Doll A, Engele J, Kirsch J, *Duale Reihe Anatomie*. 1. Aufl. Georg Thieme Verlag, 2006, S. 774-777.
33. Tanagho EA, Smith DR (1966) The anatomy and function of the bladder neck. *Br J Urol* 38:54-71.
34. Benninghoff A, Drenckhahn D, *Anatomie: Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie*. Band 1. 16. Aufl. Urban & Fischer Verlag, München Jena 2002, S 794-789.
35. de Groat WC, Yoshimura N (2015) Anatomy and physiology of the lower urinary tract. *Handb Clin Neurol* 130:61-108.

Literatur

36. Chapple C (2011) Overview on the lower urinary tract. *Handb Exp Pharmacol* 202:1-14.
37. Rahnama'i MS, Van Koevinge GA and Van Kerrebroeck PE (2013) Overactive Bladder Syndrome and the Potential Role of Prostaglandins and Phosphodiesterases: An Introduction. *Nephrourol Mon* 5:934-945.
38. Palmtag H, Goepel M, Heidler H: *Urodynamik.2.Aufl.* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York 2003. S 12-13.
39. Palmtag H, Goepel M, Heidler H: *Urodynamik.2.Aufl.* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York 2003. S 13-15.
40. Gekle M, Wischmeyer E, Gründer S, Petersen M, Schwab A: *Taschenlehrbuch Physiologie 1. Aufl.* Thieme, Stuttgart, 2010, S 504-505.
41. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck Ph, Victor A, Wein A (2002) The Standardisation of Terminology of Lower Urinary Tract Function: Report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 21: 167–178.
42. Griffith D, Derbyshire S, Stenger A, Resnick N (2005) Brain Control of normal and overactive bladder. *J Urol* 174:1862-1867.
43. Liberman JN, Hunt TL, Stewart WF, Wein A, Zhou Z, Herzog AR, Lipton RB, Diokno AC (2001) Health-related quality of life among adults with symptoms of overactive bladder: results from a U.S. community-based survey. *Urology* 57:1044-1050.
44. Brown JS, Subak LL, Gras J, Brown BA, Kuppermann M, Posner SF (1998) Urge incontinence: the patient's perspective. *J Womens Health* 7:1263-1269.
45. Veit-Rubin N, Meyer S, Ahtari C (2015) Overactive bladder syndrome-a public health challenge. *Rev Med Suisse.* 11:2016-2021.

Literatur

46. Jayarajan J, Radomski SB (2014) Pharmacotherapy of overactive bladder in adults: a review of efficacy, tolerability, and quality of life. *Res Rep Urol* 6: 1–16.
47. Scheiner D, Perucchini D, Fink D (2006) Die überaktive Blase: Behandlungsmöglichkeiten und Grenzen der Botoxtherapie. *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch* 46:88–95.
48. Chapple C, Khullar V, Nitti VW, Frankel J, Herschorn S, Kaper M, Blauwet MB, Siddiqui E (2015) Efficacy of the β 3-adrenoceptor Agonist Mirabegron for the Treatment of Overactive Bladder by Severity of Incontinence at Baseline: A Post Hoc Analysis of Pooled Data from Three Randomised Phase 3 Trials. *Eur Urol* 67:11-14.
49. Schneider T, Marschall-Kehrel D, Hanisch JU, Michel MC (2010) Do gender, age or lifestyle factors affect responses to antimuscarinic treatment in overactive bladder patients? *Int J Clin Pract* 64:1287-1293.
50. Khullar V, Sexton CC, Thompson CL, Milsom I, Bitoun CE, Coyne KS (2014) The relationship between BMI and urinary incontinence subgroups: results from EpiLUTS. *Neurourol Urodyn* 33:392-399.
51. Höfner K (2003) Therapie der überaktiven Blase mit Antimuskarinika. *Urologe A* 42:793.
52. Bridgeman MB, Friia NJ, Taft C, Shah M (2013) Mirabegron: β 3-adrenergic receptor agonist for the treatment of overactive bladder. *Ann Pharmacother* 47:1029-1038.
53. Andersson KE, Arner A (2004) Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 84:935-986.
54. Kanai A, Wyndaele JJ, Andersson KE, Fry C, Ikeda Y, Zabbarova I, De Wachter S. (2011) Researching bladder afferents-determining the effects of $\beta(3)$ -adrenergic receptor agonists and botulinum toxin type-A. *Neurourol Urodyn* 30:684-691.
55. Thuroff JW, Abrams P, Andersson KE, Artibani W, Chapple CR, Drake MJ, Hampel C, Neisius A, Schroder A, Tubaro A (2011) EAU guidelines on urinary incontinence. *Eur Urol* 59:387–400.
56. Shenot PJ, Mark JR (2013) Intradetrusor onabotulinumtoxinA injection: how I do it. *Can J Urol* 20:6649-6655.

Literatur

57. Allergan I. Botox: highlights of prescribing information vom 2016 Unter: http://www.allergan.com/assets/pdf/botox_pi.pdf [Stand: 14.02.2016].
58. de Paiva A, Meunier FA, Molgo J, Aoki KR, Dolly JO (1999) Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:3200–3205.
59. Martinek J, Siroky M, Plottova Z, Bures J, Hep A, Spicak J (2003) Treatment of patients with achalasia with botulinum toxin: a multicenter prospective cohort study. *Dis Esophagus*. 16: 204–209.
60. Schmid DM, Roy S, Sulser T, Scheiner D (2008) Prospects and limitations of treatment with botulinum neurotoxin type A for patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. *BJU Int* 102:7–10.
61. Visco AG, Brubaker L, Richter HE, Nygaard I, Paraiso MF, Menefee SA, Schaffer J, Lowder J, Khandwala S, Sirls L, Spino C, Nolen TL, Wallace D, Meikle SF (2012) Anticholinergic Therapy vs. OnabotulinumtoxinA for Urgency Urinary Incontinence. *N Engl J Med* 367:1803–1813.
62. Corcos J, Beaulieu S, Donovan J, Naughton M, Gotoh M (2002) Quality of life assessment in men and women with urinary incontinence. *J Urol* 168: 896-905.
63. Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V, Salvatore S (2011) Correlation of three validated questionnaires for assessment of outcomes following surgical treatment of stress urinary incontinence in women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 157:226-229.
64. Kelleher CJ, Pleil AM, Reese PR, Burgess SM, Brodish PH (2004) How much is enough and who says so? *BJOG* 111:605-612.
65. Stöhrer M, Blok B, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Del Popolo G, Kramer G, Pannek J, Radziszewski P, Wyndaele JJ. (2009) EAU Guidelines on Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction. *Eur Urol* 56: 81–88.

Literatur

66. Rosier PF, Gajewski JB, Sand PK, Szabo L, Capewell A, Hosker GL (2010) Executive summary: The International Consultation on Incontinence 2008--Committee on: "Dynamic Testing"; for urinary incontinence and for fecal incontinence. Part 1: Innovations in urodynamic techniques and urodynamic testing for signs and symptoms of urinary incontinence in female patients. *Neurourol Urodyn* 29:140-145.
67. Schmelz HU, Sparwasser C, Weidner W: *Fachwissen Urologie, Differenzierte Diagnostik und Therapie*. 3. Aufl. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York 2014. S 626-630.
68. Ackermann KH (2017) Botox®-Behandlungen – immer noch keine Kassenleistung?. *Uro*. 56:367–368
69. Harper M, Fowler CJ, Dasgupta P (2004) Botulinum toxin and its applications in the lower urinary tract. *BJU Int* 93:702–706.
70. Maria G, Cadeddu F, Brisinda D, Brandara F, Brisinda G (2005) Management of bladder, prostatic and pelvic floor disorders with botulinum neurotoxin. *Curr Med Chem* 12:247–265.
71. Grosse J, Kramer G, Stohrer M (2005) Success of repeat detrusor injections of botulinum A toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. *Eur Urol* 47:653–659.
72. Schumacher S (2006) Epidemiologie und Pathophysiologie der überaktiven Blase. *Urologe* 5: 822–825.
73. Perucchini D: *Overactive Bladder. Fragen und Antworten*, 1 Aufl. Unimed-Verlag. Bremen 2008.
74. Denys P, Le Normand L, Ghout I, Costa P, Chartier-Kastler E, Grise P, Hermieu JF, Amarengo G, Karsenty G, Saussine C, Barbot F (2012) Efficacy and safety of low doses of onabotulinumtoxinA for the treatment of refractory idiopathic overactive bladder: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled dose-ranging study. *Eur Urol* 61:520-529.
75. Schurch B, Stöhrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D (2000) Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 164:692-697.

Literatur

76. Fowler CJ, Auerbach S, Ginsberg D, Hale D, Radziszewski P, Rechberger T, Patel VD, Zhou J, Thompson C, Kowalski JW (2012) OnabotulinumtoxinA improves health-related quality of life in patients with urinary incontinence due to idiopathic overactive bladder: a 36-week, double-blind, placebo-controlled, randomized, dose-ranging trial. *Eur Urol* 62:148-157.
77. Werner M, Schmid DM, Schussler B (2005) Efficacy of botulinum-A toxin in the treatment of detrusor overactivity incontinence: a prospective nonrandomized study. *Am J Obstet Gynecol* 192:1735–1740.
78. Dmochowski R, Chapple C, Nitti VW, Chancellor M, Everaert K, Thompson C, Daniell G, Zhou J, Haag-Molkenteller C (2010) Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA for idiopathic overactive bladder: a double-blind, placebo controlled, randomized, dose ranging trial. *J Urol* 184:2416-22.
79. Kuo HC (2004) Urodynamic evidence of effectiveness of botulinum A toxin injection in treatment of detrusor overactivity refractory to anticholinergic agents. *Urology* 63:868–872.
80. Kuo HC (2006) Therapeutic effects of suburothelial injection of botulinum a toxin for neurogenic detrusor overactivity due to chronic cerebrovascular accident and spinal cord lesions. *Urology* 67:232–236.
81. Reitz A, Stöhrer M, Kramer G, Del Popolo G, Chartier-Kastler E, Pannek J, Burgdörfer H, Göcking K, Madersbacher H, Schumacher S, Richter R, von Tobel J, Schurch B (2004) European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol* 45:510–515.
82. Harper M, Popat RB, Dasgupta R, Fowler CJ, Dasgupta P (2003) A minimally invasive technique for outpatient local anaesthetic administration of intradetrusor botulinum toxin in intractable detrusor overactivity. *BJU Int* 92: 325–326.
83. Zermann DH, Ishigooka M, Schmidt RA (2001) Trigonum and bladder base injection of botulinum toxin A (BTX) in patients with severe urgency-frequency syndrome refractory to conservative medical treatment and electrical stimulation. *Neurourol Urodyn* 20:412–413.
84. Del Popolo G, Filocamo MT, Li Marzi V, Macchiarella A, Cecconi F, Lombardi G, Nicita G (2008) Neurogenic detrusor overactivity treated with English botulinum toxin A: 8-year experience of one single centre. *Eur Urol* 53:1013–1020.
85. Karsenty G, Reitz A, Lindemann G, Boy S, Schurch B (2006) Persistence of therapeutic effect after repeated injections of botulinum toxin type A to treat incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Urology* 68:1193–1197.

Literatur

86. Giannantoni A, Mearini E, Di Stasi SM, Costantini E, Zucchi A, Mearini L, Fornetti P, Del Zingaro M, Navarra P, Porena M (2004) New therapeutic options for refractory neurogenic detrusor overactivity. *Minerva Urol Nefrol* 56:79–87.
87. Grosse J, Kramer G, Stohrer M. (2005) Success of repeat detrusor injections of botulinum A toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. *Eur Urol* 47:653–659.
88. Karsenty G, Reitz A, Lindemann G, Boy S, Schurch B (2006) Persistence of therapeutic effect after repeated injections of botulinum toxin type A to treat incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Urology* 68:1193-1197.
89. Wyndaele JJ, Van Dromme SA (2002) Muscular weakness as side effect of botulinum toxin injection for neurogenic detrusor overactivity. *Spinal Cord* 40:599–600.
90. Maria G, Cadeddu F, Brisinda D, Brandara F, Brisinda G (2005) Management of bladder, prostatic and pelvic floor disorders with botulinum neurotoxin. *Curr Med Chem* 12:247–265.
91. Rackley R, Abdelmalak J (2004) Urologic applications of botulinum toxin therapy for voiding dysfunction. *Curr Urol Rep* 5:381–388.
92. Reitz A, Schurch B. (2004) Botulinum toxin type B injection for management of type A resistant neurogenic detrusor overactivity. *J Urol* 171:804–805.
93. Hori S, Patki P, Attar KH, Ismail S, Vasconcelos JC, Shah PJ (2009) Patients' perspective of botulinum toxin-A as a long-term treatment option for neurogenic detrusor overactivity secondary to spinal cord injury. *BJU Int* 104: 216–220.
94. Nitti VW, Kopp Z, Lin AT, Moore KH, Oefelein M, Mills IW (2010) Can we predict which patient will fail drug treatment for overactive bladder? A think tank discussion. *Neurourol Urodyn* 29:652-657.
95. Chen JL, Chen CY, Kuo HC (2009) Botulinum toxin A injection to the bladder neck and urethra for medically refractory lower urinary tract symptoms in men without prostatic obstruction. *J Formos Med Assoc* 108:950-956.
96. Ghalayini IF, Al-Ghazo MA (2007) Intradetrusor injection of botulinum-A toxin in patients with idiopathic and neurogenic detrusor overactivity: urodynamic outcome and patient satisfaction. *Neurourol Urodyn* 26: 531–536.

Literatur

97. Rapp DE, Lucioni A, Katz EE, O'Connor RC, Gerber GS, Bales GT (2004) Use of botulinum-A toxin for the treatment of refractory overactive bladder symptoms: an initial experience. *Urology* 63: 1071–1075.
98. Sussman D, Patel V, Del Popolo G, Lam W, Globe D, Pommerville P (2013) Treatment satisfaction and improvement in health-related quality of life with onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn* 32: 242–249.
99. Popat R, Apostolidis A, Kalsi V, Gonzales G, Fowler CJ, Dasgupta P (2005) A comparison between the response of patients with idiopathic detrusor overactivity and neurogenic detrusor overactivity to the first intradetrusor injection of botulinum-A toxin. *J Urol* 174: 984–989.
100. Dowson C, Watkins J, Khan MS, Dasgupta P, Sahai A (2012) Repeated botulinum toxin type A injections for refractory overactive bladder: medium-term outcomes, safety profile, and discontinuation rates. *Eur Urol* 61: 834–839.
101. Mohee A, Khan A, Harris N, Eardley I (2013) Long-term outcome of the use of intravesical botulinum toxin for the treatment of overactive bladder (OAB). *BJU Int* 111:106–113.
102. Die Analyse von „Effizienzgrenzen“: Methode zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten unter:
https://www.iqwig.de/download/Allgemeinverstaendliche_Zusammenfassung_Kosten_und_Nutzen_in_der_Medizin.pdf [Stand: 18.04.2013].

Thesen

Nach Auswertung, Analyse und Diskussion der Daten werden folgende Thesen aufgestellt:

1. Die oft langfristige Therapie der idiopathischen OAB sowie mögliche Nebenwirkungen der Behandlung, stellen für die Compliance der Patienten eine Herausforderung dar.
2. Eine Langzeit-Pharmakotherapie gestaltet sich aufgrund von Unverträglichkeit und Kontraindikationen teils schwierig.
3. Die Applikation von Botulinumtoxin Typ A in die Harnblase führte bei Patienten mit einer idiopathischen OAB zu einer signifikanten Verbesserung der Miktionsfrequenz und zu einer klinisch signifikanten Verbesserung der OAB-Symptome.
4. Dosisseinheiten von 100 Einheiten Botulinumtoxin haben sich bei der Therapie der idiopathischen OAB etabliert.
5. Die tranurethrale Injektion von Botulinumtoxin Typ A ist eine minimalinvasive transurethrale Operation, mit nur geringen Nebenwirkungen.
6. Durch die Behandlung mit Botulinumtoxin Typ A konnte postoperativ keine signifikante Veränderung des Restharns festgestellt werden.
7. Der Einsatz oral verabreichter Antimuskarinika kann durch die Therapie mit Botulinumtoxin Typ A reduziert werden.
8. Eine Wiederholung der transurethraler Injektion von Botulinumtoxin Typ A ist möglich und gleichermaßen effektiv.
9. Die Therapie mit Botulinumtoxin Typ A verbessert die Lebensqualität der Patienten signifikant.
10. Die Behandlung mit Botlinumtoxin Typ A verfügt über eine äußerst effiziente Kosten-Nutzen Bilanz.

Anlage 1

Untersuchung zur Patientenzufriedenheit und Lebensqualität unter Botulinumtoxintherapie

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

momentan führen wir eine Untersuchung zur „Patientenzufriedenheit und Lebensqualität unter Botulinumtoxintherapie“ durch. Wir möchten daher um Ihre Mithilfe bitten.

Diesem Schreiben beigelegt sind 2 Fragebögen, durch die wir uns einen Eindruck vom Ausmaß Ihrer aktuellen Beschwerden sowie der Wirksamkeit der Botox-Behandlung verschaffen wollen. Die Bearbeitung der Fragebögen nimmt circa 5 bis 10 Minuten in Anspruch. Ein frankierter Rückumschlag ist natürlich beigelegt.

All Ihre Angaben werden selbstverständlich anonym behandelt und ausschließlich zum Zweck der Untersuchung verwendet und nicht an Dritte weitergegeben.

Bitte nehmen Sie sich die Zeit, um uns mit Ihren Antworten zu unterstützen.

Wir bedanken uns ganz herzlich für Ihre Teilnahme.

Mit freundlichen Grüßen,

Anlage 2

Fragebogen zur Patientenzufriedenheit				
1. Wie bewerten Sie die Qualität der Behandlung, die Sie erhalten haben?	1 sehr schlecht	2 schlecht	3 gut	4 sehr gut
2. Haben Sie die Art der Behandlung bekommen, die Sie erwünscht haben?	1 überhaupt nicht	2 ein wenig	3 mäßig	4 auf jeden Fall
3. Inwieweit hat unser Programm ihre Anforderungen erfüllt?	1 keine	2 nur wenige	3 meisten	4 fast alle
4. Hat die Behandlung Ihnen geholfen besser mit Ihrer Erkrankung zurecht zu kommen?	1 überhaupt nicht	2 teilweise	3 gut	4 sehr gut
5. Wie zufrieden waren Sie mit dem Behandlungsverlauf / -Ablauf?	1 nicht zufrieden	2 mäßig	3 zufrieden	4 sehr zufrieden
6. Wie zufrieden waren Sie insgesamt mit der Therapie, sowie dem Ergebnis dieser ?	1 nicht zufrieden	2 mäßig	3 zufrieden	4 sehr zufrieden
7. Wenn ein bekannter von Ihnen das gleiche problem hat, würden Sie diese Behandlung empfehlen?	1 nein	2 nur bedingt	3 vielleicht	4 auf jeden Fall
8. Würden Sie sich wieder für diese Art der Behandlung entscheiden?	1 nein	2 nur bedingt	3 vielleicht	4 auf jeden Fall

Anlage 3

FRAGEBOGEN ZUR ERFASSUNG DER LEBENSQUALITÄT (THE KING'S HEALTH QUESTIONNAIRE)

	sehr gut	gut	mittelmäßig	schlecht	sehr schlecht
1. Wie würden Sie zurzeit Ihren Gesundheitszustand beschreiben?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

	überhaupt nicht	ein wenig	mäßig	stark
2. Wie sehr wirkt sich Ihrer Meinung nach Ihr Blasenproblem auf Ihr Leben aus?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>

Nachfolgend sind einige tägliche Aktivitäten aufgeführt, die durch Blasenprobleme beeinträchtigt werden können. Wie sehr beeinträchtigt Sie Ihr Blasenproblem? Wir bitten Sie, jede Frage zu beantworten.

Einschränkung in den täglichen Aktivitäten

	Überhaupt nicht	ein wenig	mäßig	stark
3a. In welchem Ausmaß beeinträchtigt Sie Ihr Blasenproblem bei Ihren Aufgaben Haushalt (z.B. Putzen, Einkaufen, usw)?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
3b. Beeinträchtigt Ihr Blasenproblem Ihre berufliche Arbeit oder Ihre üblichen täglichen Aktivitäten außerhalb des Hauses?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>

Körperliche und soziale Einschränkungen

	überhaupt nicht	ein wenig	mäßig	stark
4a. Beeinträchtigt Ihr Blasenproblem Ihre körperlichen Aktivitäten (z.B. Spazieren, Laufen, Sport, Gymnastik usw.)?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
4b. Beeinträchtigt Ihr Blasenproblem Ihre Fähigkeit zu reisen?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
4c. Schränkt Sie Ihr Blasenproblem im Kontakt mit anderen Menschen ein?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
4d. Schränkt Ihr Blasenproblem Ihre Fähigkeiten ein, Freunde zu treffen/zu besuchen?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>

Persönliche Beziehungen

	nicht zutreffend	Überhaupt nicht	ein wenig	mäßig
5a. Beeinträchtigt Ihr Blasenproblem Ihre Beziehung zu Ihrem Partner/Ihrer Partnerin?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
5b. Beeinträchtigt Ihr Blasenproblem Ihr Sexualleben?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
5c. Beeinträchtigt Ihr Blasenproblem Ihr Familienleben?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>

Gefühlszustand

	überhaupt nicht	ein wenig	mäßig	stark
6a. Fühlen Sie sich wegen Ihres Blasenproblems deprimiert?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
6b. Sind Sie wegen Ihres Blasenproblems ängstlich oder nervös?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
6c. Sind Sie wegen Ihres Blasenproblems ängstlich oder nervös?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>

Schlaf / Energie

	nie	manchmal	oft	immer
7a. Beeinträchtigt Ihr Blasenproblem Ihren Schlaf?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
7b. Fühlen Sie sich wegen Ihres Blasenproblems erschöpft / müde?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>

Umgang mit Inkontinenz

	nie	manchmal	oft	immer
8a. Tragen Sie Einlagen, um trocken zu bleiben?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
8b. Achten Sie darauf, wieviel Flüssigkeit Sie trinken?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
8c. Müssen Sie die Unterwäsche wechseln, weil sie Nass wurde?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
8d. Haben Sie Angst unangenehm zu riechen?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
8e. Ist Ihnen Ihr Blasenproblem peinlich?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>

Wie sehr beeinträchtigen Sie diese Probleme?

Überaktive Blase	ein wenig	mäßig	stark
Sehr oft zur Toilette gehen zu müssen?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Nachts aufstehen zu müssen, um Wasser zu lassen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Ein starker und schwer unterdrückbarer Drang, Wasser zu lassen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Unwillkürlicher Harnabgang verbunden mit einem starken Drang Wasser zu lassen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Nächtliches Bettnässen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Unwillkürlicher Harnabgang beim Geschlechtsverkehr	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Häufige Harnwegsentzündungen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Blasenschmerzen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Schwierigkeiten beim Wasserlösen	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Haben Sie weitere Blasenprobleme, wenn ja, welche?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

Danksagung

Für die Überlassung des Themas danke ich dem Direktor der Urologischen Universitätsklinik und Poliklinik der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg Prof. Dr. Fornara. Gleichzeitig danke ihm und Frau Dr. Mühlstädt, für die wertvollen Hinweise und Anregungen sowie die mir erwiesene Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich beim gesamten Team der Klinik für Urologie des UK Halle bedanken.

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig verfasst habe, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe und alle wörtlichen oder sinngemäß übernommenen Textstellen als solche kenntlich gemacht habe.

Ich habe nur diesen einen Antrag auf Eröffnung des Promotionsverfahrens eingereicht und keinen Antrag an einer anderen Universität oder Hochschule gestellt.

Halle, den 22. 02. 2018

Shahidul Mischner