

Aus der Klinik für Neurologie
(Direktorin: Prof. Dr. med. D. Berg)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Charakterisierung von urologischen Störungen bei Hereditärer Spastischer Paraplegie

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Egle Viktoria Beckinger
aus Kaunas in Litauen

Kiel 2018

1. Berichterstatterin:	Prof. Dr. Susanne A. Schneider
2. Berichterstatter/Berichterstatterin:	Prof. Dr. Carsten Maik Naumann
Tag der mündlichen Prüfung:	19.09.2019
Zum Druck genehmigt, Kiel, den	24.04.2019
	gez.: Prof. Dr. Johann Roider
	(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abbildungsverzeichnis.....	VI
1. Einleitung	1
<i>1.1. Klinische Charakteristika und Manifestation der Hereditären Spastischen Paraplegie</i>	<i>3</i>
<i>1.2. Urologische Störungen bei HSP – frühe Beschreibungen und Stand der Forschung</i>	<i>4</i>
<i>1.3. Rating Skalen zur Erfassung der autonomen Mitbeteiligung und die urologische Lebensqualität</i>	<i>6</i>
<i>1.4. Patientenzufriedenheit</i>	<i>7</i>
<i>1.5. Ziele und Fragestellung der Arbeit.....</i>	<i>8</i>
2. Studienteilnehmer, Material und Methoden	10
<i>2.1. Die Rekrutierung der Studienteilnehmer</i>	<i>10</i>
<i>2.2. Anamnese</i>	<i>10</i>
2.2.1. Standardisierte Anamnese zu urologischen Störungen bei HSP	11
2.2.2. Schwere der Inkontinenz und urologische Lebensqualität.....	11
2.2.3. Autonome Dysfunktion anhand SCOPA-AUT	12
2.2.4. Patientenzufriedenheit mit ärztlicher Beratung.....	13
<i>2.3. Statistische Auswertung</i>	<i>13</i>

3. Ergebnisse	14
3.1 Demografische Daten: Patientenzahlen und Responstrate	14
3.2 Deskriptive Statistik der Kohorte: Alter, Geschlecht, Erkrankungsalter –und dauer.....	14
3.3. Charakterisierung von HSP-Symptomen	18
3.3.1. Erstsymptome: motorisch oder urologisch	18
3.3.2. Häufige belastende Symptome	20
3.4. Charakterisierung von urologischen Symptomen.....	21
3.4.1. Die häufigsten Formen urologischer Symptome	21
3.4.2. Erfassung der Schwere der Inkontinenz mittels ICIQ-SF	22
3.4.3. Zusammenhang zwischen dem Erkrankungsalter bei motorischer und urologischer Erstsymptomatik.....	23
3.4.4. Beratung der Patienten durch verschiedene Fachdisziplinen	24
3.4.5. Therapie der urologischen Symptome	26
3.4.6. Botulinumtoxin als Therapie-Option	27
3.4.7. Patientenzufriedenheit mit der Beratung bezüglich der urologischen Symptome	27
3.5. Genetische Einflüsse.....	30
3.5.1. Vorkommen und Häufigkeit verschiedener genetischer Mutationen	30
3.5.2. Einfluss der Genetik auf Krankheitsdauer- und beginn.....	31
3.5.3. Einfluss der Genetik auf urologische Symptomatik.....	32
3.6. Lebensqualität.....	33
3.6.1. Test ICIQ-LUTSqol: urologische Lebensqualität	33
3.6.2. Einfluss des Geschlechts auf die Lebensqualität.....	34
3.6.3. Einfluss von Erkrankungsalter und –dauer auf die Lebensqualität.....	35

3.6.4. Einfluss der urologischen Symptomatik auf die Lebensqualität	36
3.6.5. Lebensqualität und autonome Dysfunktion anhand des SCOPA-AUT Tests.....	36
4. Diskussion	37
5. Zusammenfassung.....	50
6. Literaturverzeichnis.....	51
7. Anhang.....	57
8. Danksagung	81
9. Veröffentlichungen.....	83

Abkürzungsverzeichnis

AAA	ATPases associated with different cellular activities
AML	Amyotrophe Lateralsklerose
ATPase	Adenosintriphosphatase
Abb.	Abbildung
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
DSD	Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie
engl.	englisch
et al.	<i>et alii</i>
e.V.	eingetragener Verein
gez.	gezeichnet
HRQol	Health Related Quality of Life
HSP	Hereditäre Spastische Paraplegie
ICIQ-LUTSqol	International Consultation on Incontinence Questionnaire Lower Urinary Tract Symptoms Quality of Life
ICIQ-SF	International Consultation on Incontinence Questionnaire – ShortForm
k. D.	keine Daten
M.	Musculus
männl.	männlich
Max.	Maximum
Min.	Minimum
mUS	mit urologischer Symptomatik
N.	Nervus
n. a.	nicht angegeben
Nr.	Nummer
oUS	ohne urologische Symptomatik
Pkte.	Punkte

PVR	post-voiding residual (Restharn)
s.	siehe
SCOPA-AUT	Scale for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic Symptoms
sog.	sogenannt
SPG	Spastische Paraplegie Gen
Tab.	Tabelle
Tel.	Telefonnummer
u. a.	unter anderem
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
usw.	und so weiter
vs.	<i>versus</i> , im Vergleich zu
weibl.	weiblich
z. B.	zum Beispiel

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Übersicht Stand der Forschung.....	6
Tab. 2: Übersicht Alter und Erkrankungsdauer.....	16
Tab. 3: Übersicht demografischer und klinischer Patientendaten.....	18
Tab. 4: Erstsymptome.....	19
Tab. 5: Beratung.....	25
Tab. 6: Therapie urologischer Symptome.....	26
Tab. 7: Übersicht klinischer Daten.....	32
Tab. 8: Übersicht Testergebnisse und genetischer Befund.....	33
Tab. 9: Übersicht Testergebnisse Geschlecht.....	35
Tab. 10: Zusammenfassung der Ergebnisse der vorliegenden Studie in Gegenüberstellung mit Resultaten vergleichender Studien.	39

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Flussdiagramm Teilnehmerübersicht.....	14
Abb. 2: Patientenalter.....	15
Abb. 3: Krankheitsdauer.....	17
Abb. 4: Häufigkeitsverteilung der Symptome.	21
Abb. 5: Häufigkeiten der urologischen Manifestationen.....	22
Abb. 6: Korrelation des Erkrankungsalters.....	24
Abb. 7: Grad der Zufriedenheit.....	28
Abb. 8: Anzahl der aufgesuchten Ärzte bezüglich einer urologischen Symptomatik.	29
Abb. 9: Übersicht genetische Diagnostik und Befund.	30

1. Einleitung

Das als Hereditäre Spastische Paraplegie (HSP), Hereditäre Spastische Spinalparalyse, oder auch als Strümpell-Lorrain-Syndrom bezeichnete Krankheitsbild gehört zur Gruppe der hereditären neurodegenerativen Erkrankungen. Die Erstbeschreibung geht zurück auf den Leipziger Neurologen Adolf von Strümpell (1880) [1] und den französischen Arzt Maurice Lorrain (1898), die zum Ende des 19. Jahrhunderts erstmals systematisch ein gehäuftes familiäres Auftreten von spastischer Tonuserhöhung, Lähmungen und begleitender Reflexsteigerung im Bereich der unteren Extremität als Ausdruck einer Pyramidenbahnschädigung als Hauptcharakteristikum des neurologischen Syndroms untersucht und beschrieben haben [2]. Ursache dieser Erkrankungsgruppe ist die langsam fortschreitende Degeneration und Demyelinisierung der langen Axone insbesondere der motorisch innervierenden lateralen kaudalen Pyramidenbahn (Tractus corticospinalis) mit progressivem degenerativem Zellverlust [3]. Aufsteigende Fasern der sensiblen Hinterstränge (Tractus spinocerebellaris, Tractus spinobulbaris und Fasciculus gracilis) können ebenfalls betroffen sein [3, 4]. Eine verringerte Anzahl der Pyramidenzellen (Betz'sche Riesenzellen) in der 5. Schicht des primär-motorischen Kortex wurde ebenfalls beschrieben [3].

Der Krankheits- und Symptombeginn ist in jedem Alter möglich. Die Krankheitsprogredienz (der Grad und die Geschwindigkeit der Zunahme der Symptome) kann sich sehr variabel entwickeln. Es gibt relativ statische Verläufe ohne merkliche Verschlechterung über Jahrzehnte demgegenüber aber auch rasch progredient verlaufende Fälle. Nach langsam fortschreitender Symptomzunahme kann sich oftmals auch ein „funktionelles Plateau“ mit einem Sistieren des Krankheitsfortschritts einstellen [3]. Erkrankungsformen mit Gangstörungen, die bereits im frühen Kindesalter erstmals auftreten (z.B. bei der genetischen Subform SPG3A), zeigen meist einen milden nicht-progressiven Verlauf. Hingegen verschlechtert sich die motorische Symptomatik bei Patienten, deren Symptombeginn erst im Erwachsenenalter auftritt, meist kontinuierlich über viele Jahre [3]. Die Prävalenz liegt je nach Quelle schätzungsweise bei etwa 2 bis 10 Fällen pro 100.000 Einwohner [5, 6], somit gehört die HSP zu den sogenannten seltenen Erkrankungen.

Die HSP zeigt sich sowohl ätiologisch (genetisch), als auch klinisch sehr heterogen. Es können eine Vielzahl verschiedener Gene von Mutationen betroffen sein. Der Ursprung der HSP liegt nicht in einem einzigen beschriebenen Pathomechanismus, sondern entsteht vielmehr aus einem Zusammenspiel vieler verschiedener Störungen auf molekularer Ebene, welcher in einer corticospinal betonten Neurodegeneration resultiert (3). Bislang sind mehr als 80 verschiedene Genloci (SPG 1-80) bekannt [7] und mindestens 56 mutierte Genprodukte identifiziert worden [3, 4]. Der Erbgang kann hierbei autosomal-dominant, autosomal-rezessiv, X-chromosomal-rezessiv oder selten auch mitochondrial (maternal) verlaufen oder *de novo* entstehen [2, 8].

Die autosomal dominante HSP macht mit 70 bis 80% den größten Anteil der Erkrankungen aus [9]. In diesem Fall ist mit ca. 50% das *SPAST*-Gen (SPG 4) am häufigsten betroffen, welches für das Protein Spastin kodiert [10, 11]. Es sind mehr als 200 verschiedene Mutationen im *SPAST*-Gen identifiziert worden. Spastin ist ein Mikrotubuli-trennendes Enzym (Gruppe der ATPasen) und ist beteiligt an intrazellulären Strukturen und Prozessen, wie z. B. dem axonalem Transport, der Morphologie des Endoplasmatischen Retikulums und der Dynamik des Mikrotubuli-Systems. Folglich wird bei der HSP-SPG4 ein *loss-of-function* Model zur Erklärung der Mutationsart herangezogen [12].

Klinisch stehen bei der HSP klassischerweise die motorischen Symptome im Vordergrund. Beginn der Symptomatik ist typischerweise bilateral in den unteren Extremitäten und breitet sich im Verlauf progredient nach kranial aus. Früh kommt es zu spastischen Gangstörungen. Die oberen Extremitäten sind zumeist nicht oder kaum betroffen, was sich auch in den Diagnosekriterien widerspiegelt [13]. Daneben entwickelt die Mehrzahl der Patienten auch urologische Symptome [14]. Dabei gibt es bislang kaum wissenschaftliche Daten darüber, wie häufig urologische Störungen bei HSP-Patienten tatsächlich auftreten, in welchem Ausmaß Patienten unter den Symptomen leiden, ob sich genetische Subtypen der HSP hierbei unterscheiden und wie die Patientenzufriedenheit mit der ärztlichen Beratung ist. Es ist daher das Ziel der vorliegenden Dissertation, urologische Störungen bei HSP-Patienten systematisch zu charakterisieren und Implikationen für die Therapie und für weitere Forschung aufzuzeigen.

1.1. Klinische Charakteristika und Manifestation der Hereditären Spastischen Paraplegie

Konventionell wird die HSP seit der Beschreibung von A. Harding in zwei Kategorien unterteilt [15]: In Abhängigkeit der klinischen Ausprägung wird die reine (unkomplizierte) Form von der komplizierten Form unterschieden. Bei der reinen Form beschränkt sich die spastische Tonuserhöhung der Muskulatur (bilateral und symmetrisch) auf die untere Extremität. Die am meisten betroffenen Muskeln sind in der Regel der M. iliopsoas, M. quadriceps femoris und M. tibialis anterior [4]. Außerdem können gesteigerte Muskeleigenreflexe, ein positives Babinski-Zeichen und Muskelschwäche [15] in Kombination mit Blasenstörungen auftreten, sowie bei manchen Patienten eine verminderte Pallästhesie [16]. Die Kraft und Geschicklichkeit der oberen Extremität sowie das Schluck- und Sprechvermögen bleiben dabei in der Regel unversehrt [14]. Bei der komplizierten Form hingegen treten zusätzlich weitere neurologische oder nicht-neurologische Symptome auf, wie z.B. eine Demenz, Epilepsie, zerebelläre Ataxie, extrapyramidalmotorische Störungen (Parkinsonismus, Dystonie), Taubheit, Ichtyosis. Zu den weiteren möglichen Manifestationen zählen mentale Retardierung, Retinopathie, Amyotrophie, Polyneuropathie und Skelettanomalien. Bei Obduktionen von betroffenen Patienten fiel häufig ein schmales Corpus Callosum auf, außerdem ist eine Atrophie des N. opticus oder des Zerebellums möglich [4, 13, 15]. Grundsätzlich lässt sich feststellen, dass das Alter und der Verlauf bei Symptombeginn, die Progredienz und der Grad der Behinderung eine große intra- und interfamiliäre Variabilität zeigen [17].

Bisher existieren noch keine kausalen Therapieansätze für HSP-Patienten. Es gibt zum jetzigen Zeitpunkt keine Behandlung, die die degenerativen Vorgänge an den betroffenen Nerven verhindern oder reversibel machen könnte [18]. Die Behandlung erfolgt daher bislang rein symptomatisch und zielt auf die Milderung der Symptome und die Verbesserung von Kraft und Gleichgewicht mittels physiotherapeutischer Maßnahmen ab. Dabei richtet sich die Therapie nach der subjektiv empfundenen Beeinträchtigung der Patienten. Eine gezielte Physiotherapie wirkt symptomlindernd, insbesondere Hydrotherapie (Schwimmen) wirkte sich laut einer Studie von Zhang et al. positiv auf die

Ganggeschwindigkeit bei HSP-Patienten aus [19]. Als weitere Option kommen orale spasmolytische Medikamente, wie z. B. Tizanidin, Dantrolen oder Anticholinergika zum Einsatz, um eine Linderung der motorischen Symptome zu erreichen [14]. Darüber hinaus kommen intramuskuläre Botulinumtoxin-Injektionen oder intrathekale Baclofen-Gaben als Behandlungsmöglichkeiten in Betracht [20, 21]. Jedoch vermögen diese Behandlungsmaßnahmen nicht, die Krankheitsprogredienz im Rahmen der fortschreitenden Neurodegeneration aufzuhalten.

1.2. Urologische Störungen bei HSP – frühe Beschreibungen und Stand der Forschung

Klassischerweise stehen bei der HSP die motorischen Symptome im Vordergrund. Allerdings heben verschiedene Autoren erstmals im Jahre 1973 [22] und 1980 [23] hervor, dass HSP-Patienten auch urologische Symptome aufweisen. Tatsächlich zeigen weitere aktuelle Studien von Braschinsky et al. und Salinas [13, 24] aber auf, dass ca. 50-75% aller HSP-Patienten von urologischen Störungen betroffen sind, welche bisher noch nicht ausführlich wissenschaftlich untersucht worden sind. So ergab eine Literaturrecherche bei PubMed mit den Suchwörtern „hereditary spastic paraplegia“ in Kombination mit „bladder“ oder „urinary“ eine Anzahl von insgesamt lediglich 45 Artikeln, wobei jedoch viele davon HSP allgemein beschreiben und sich nicht näher mit urologischen Störungen bei HSP-Patienten befassen.

Hervorzuheben sind hierbei drei relevante Studien, die den Aspekt der urologischen Symptomatik mit HSP-Patienten in Beziehung bringen: Die Arbeiten von Braschinsky et al. (Estland, 2010) [24], Fourtassi et al. (Frankreich, 2012)[25] und jüngst von Jousain et al. (Frankreich, 2016)[26].

Diese sollen im Folgenden kurz zusammengefasst werden (siehe auch Tab. 1 und 10):

Braschinsky et al. untersuchte seine HSP-Kohorte (n=49) mittels standardisierter Interviews. Außerdem wurden urodynamische Messungen durchgeführt und Restharn (engl. post-void residual; Abkürzung PVR) mit Hilfe des „BladderScan“ bestimmt. Es fand

sich eine Prävalenz der urologischen Symptomatik von 77,6%. Die drei häufigsten festgestellten urologischen Beschwerden beinhalteten Inkontinenz (69,4%), Entleerungsstörungen (59,2%) und erhöhte Miktionsfrequenz (55,1%). 42,9% der Patienten gaben anamnestisch eine Cystitis an. Außerdem wurde, wie auch in der vorliegenden Arbeit, die Genetik der Patienten im Hinblick auf etwaige Unterschiede bezüglich der Ausprägung der urologischen Symptomatik bei SPG4-positiven und SPG4-negativen Patienten untersucht. Dabei fand sich kein signifikanter Unterschied der Gruppen in Bezug auf Prävalenz, Art oder Ausprägung der urologischen Symptome [24].

Fourtassi et al. (n=29) werteten in ihrer Studie retrospektiv diverse urodynamische Befunde (u.a. Uroflowmetrie, Zystometrie, PVR-Messung) von HSP-Patienten aus. Dabei wurden in absteigender Reihenfolge folgende häufige Harnblasenfunktionsstörungen ermittelt: Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie (DSD) (65,5%), Sphinkter-Hypertonie (58,6%) und Detrusor-Überaktivität (51,7%). Zu den weiteren relevanten urologischen Befunden bei den Probanden der Studie gehörten Harndrang (72,4%), häufige Miktionsfrequenz (65,5%) und Inkontinenz (55,2%). 44,8% der Patienten gaben stattgehabte Harnwegsinfekte an [25]. Parameter wie Genetik, Patientenzufriedenheit oder Lebensqualität waren nicht Gegenstand dieser Studie.

Joussain et al. untersuchten in ihrer HSP-Kohorte (n=33) retrospektiv klinische, urodynamische und radiologische Patientendaten. Folgende häufige urologische Symptome wurden ermittelt: Harndrang (85%), Entleerungsstörungen (85%) und Nykturie (56%). Desweiteren wurden uro-nephrologische Komplikationen wie febrile Harnwegsinfekte (25%), Urolithiasis (21%), Hydronephrosis (8%) und Nierenversagen (17%) beschrieben [26].

	Braschinsky et al. (Estland 2010)	Fourtassi et al. (Frankreich 2012)	Joussain et al. (Frankreich 2016)
Anzahl der Probanden	49	29	33
Methoden	Interview, Restharnmessung	Auswertung urodynamischer Befunde	Auswertung urodynamischer Befunde
häufigste ermittelte urologische Symptome	<ul style="list-style-type: none"> - Inkontinenz (69,4%) - Entleerungsstörung (59,2%) - erhöhte Miktionsfrequenz (55,1%) 	<ul style="list-style-type: none"> - Harndrang (72,4%) - erhöhte Miktionsfrequenz (65,5%) - Inkontinenz (55,2%) 	<ul style="list-style-type: none"> - Harndrang (85%) - Entleerungsstörung (85%) - Nykturie (56%)
weitere Befunde	genetische Subgruppen (SPG4)	Harnblasenfunktionsstörungen	Nephrologische Komplikationen

Tab. 1: Übersicht Stand der Forschung.

Zusammenfassung und Übersicht der drei relevanten aktuellen Studien zum Thema „Harnblasenstörungen bei HSP“.

In keiner der drei Publikationen wurden Daten zur Patientenzufriedenheit, Lebensqualität oder autonomen Dysfunktion erhoben. Somit soll die vorliegende Studie das Thema „urologische Störungen bei HSP“ näher betrachten und ergänzen. Sie verhält sich komplementär zu den vorherigen Arbeiten, indem sie vorherige Befunde zur Prävalenz, Ausprägung und einer möglichen genetischen Komponente urologischer Symptomatik bei HSP-Patienten anhand einer deutschen Kohorte überprüft und die Analyse zudem um zwei Dimensionen erweitert: die (wahrgenommene) Lebensqualität der HSP-Patienten mit urologischen Störungen und ihre Zufriedenheit mit der ärztlichen Betreuung.

1.3. Rating Skalen zur Erfassung der autonomen Mitbeteiligung und die urologische Lebensqualität

Für die Einschätzung und Erfassung einer möglichen autonomen Dysfunktion, also einer Einschränkung der vegetativen Funktionen, kann der in der Parkinson-Diagnostik häufig

verwendete Scale for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic Symptoms (SCOPA-AUT) Fragenkatalog herangezogen werden, der verschiedene Organsysteme abdeckt und dabei vegetative Einschränkungen erfragt (Genauerer siehe Abschnitt 2.2.2 und 2.2.3).

Die subjektiv empfundene Lebensqualität kann durch urologische Störungen, abhängig von deren Ausprägung und Grad, stark eingeschränkt werden [27]. Verschiedene Bereiche des Alltags können dabei betroffen sein, z. B. gehören Beruf, Aktivitäten im Haushalt, familiäre und soziale Beziehungen zu den Ebenen, auf denen Patienten besonders eingeschränkt sein können [28].

Es existieren unterschiedliche Tests, die dazu dienen, den Grad der Inkontinenz und die urologische Lebensqualität zu untersuchen. Zwei davon fanden in der vorgelegten Dissertation Verwendung.

Zum einen eignet sich der *International Consultation on Incontinence Questionnaire – Short Form* (ICIQ-SF) für die Erfassung der objektiven Schwere der Inkontinenz anhand vier Fragen (siehe Anhang). Der hierbei ermittelte Score gibt einen Aufschluss darüber, ob und inwieweit die Patienten von Inkontinenz betroffen sind.

Zum anderen wurde der *International Consultation on Incontinence Questionnaire - Lower Urinary Tract Symptoms Quality of Life* (ICIQ-LUTSqol) verwendet (s. Anhang). Dies ist ein urologisch symptomspezifischer Fragebogen, der mithilfe von 20 Fragen den Leidensdruck und die multidimensionale Beeinträchtigung der Lebensqualität im Alltag erfasst.

1.4. Patientenzufriedenheit

Patientenzufriedenheit beschreibt die Zufriedenheit von Patienten mit den Leistungen, die sie im Gesundheitssystem in Anspruch nehmen und erhalten. Darunter fällt z. B. die Zufriedenheit mit einer ärztlichen Aufklärung, einer durchgeführten Behandlung oder einer Therapiemaßnahme und deren Erfolg oder Misserfolg. Die empfundene Zufriedenheit eines Patienten in Interaktion mit einem Arzt oder einer Ärztin ist grundsätzlich eine sehr subjektive Wahrnehmung, jedoch spielen verschiedene Determinanten eine Rolle, die die Patientenzufriedenheit beeinflussen. Zu diesen definierten Determinanten gehören u. a. Menschlichkeit, technische Kompetenz, Informationsgehalt, bürokratische Prozesse, Kosten, Zugänglichkeit, Kontinuität der Behandlung und der Behandlungserfolg [29].

Daneben sind auch Kriterien wie die Erfahrung, das Alter und das Geschlecht der behandelnden Fachperson von Relevanz [30, 31]. Aus der Summe der Erfahrungen im Rahmen dieser verschiedenen Faktoren und nicht zuletzt auch aus den zuvor gebildeten Erwartungen des Patienten bildet sich schlussendlich die erlebte Zufriedenheit [32]. In Abhängigkeit zur Patientenzufriedenheit steht die Compliance der Patienten mit den angesetzten Therapiemaßnahmen, sowie das klinische Outcome [31]. Vor diesem Hintergrund ist es für das medizinische Fachpersonal eine persistierende Herausforderung die Patientenzufriedenheit im Hinblick auf die Qualität der medizinischen Versorgung zu verbessern [33].

Obwohl es bekannt ist, dass urologische Störungen eine starke Beeinträchtigung der Lebensqualität und eine Minderung des Wohlbefindens auf vielen verschiedenen Ebenen bei Patienten hervorrufen können [27], wurde dennoch bisher nicht erforscht, wie zufrieden HSP-Patienten mit der ärztlichen Behandlung ihrer urologischen Störungen sind. Auch die aktuellen Studien, die sich mit der Thematik der urologischen Störungen befassen, z.B. Braschinsky et al. [24], Fourtassi et al. [25] und Jousain et al. [26], machen keine Aussagen zur Patientenzufriedenheit.

Im Hinblick auf die urologisch betroffenen HSP-Patienten ist nun besonders von Interesse, ob sie Hilfe suchen, an welches Fachpersonal sie sich wenden und wie sie die Behandlung ihrer urologischen Symptome durch unterschiedliche Fachdisziplinen bewerten. Dieser Aspekt soll in der vorliegenden Dissertation ausführlich untersucht werden. Entsprechende Erkenntnisse können für eine bessere Behandlung von Bedeutung sein und sind ein Gegenstand dieser Studie.

1.5. Ziele und Fragestellung der Arbeit

Ungeachtet der Tatsache, dass urologische Störungen bei HSP-Patienten sehr häufig vorkommen, sind sie bisher noch unzureichend erforscht. Diese Dissertation hat daher zum Ziel, urologische Symptome bei HSP-Patienten näher zu charakterisieren. Dabei werden insbesondere die folgenden Fragen untersucht:

1. Auf welche Weise manifestieren sich urologische Störungen bei Hereditärer Spastischer Paraplegie? Welche Symptome beklagen die Patienten?
2. In welchem Zusammenhang stehen urologische Störungen mit anderen klinischen Parametern? Gibt es eine Korrelation zwischen den genetischen Subtypen der HSP und dem Vorkommen und der Art von urologischen Symptomen?
3. Welchen Einfluss haben urologische Störungen auf die Lebensqualität von HSP-Patienten?
4. Wie ist die Patientenzufriedenheit mit Blick auf die Behandlung urologischer Störungen?

2. Studienteilnehmer, Material und Methoden

2.1. Die Rekrutierung der Studienteilnehmer

In der vorliegenden Dissertation wurden 71 Studienteilnehmer mittels standardisierten Fragebögen befragt. Einschlusskriterium für die Teilnahme der Patienten an der Studie war die klinische Diagnose einer HSP. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte auf postalischem Weg sowie auch via E-Mail und begann im November 2012. Zum einen konnten HSP-Patienten durch Recherche von Patientenakten (Jahre 2001-2012) der Neurologischen Klinik des Universitätskrankenhauses Schleswig-Holstein, Campus Kiel, identifiziert werden. Zum anderen wurden Patienten über die HSP-Selbsthilfegruppe Deutschland e.V. (www.hsp-selbsthilfegruppe.de) kontaktiert. Insgesamt erfolgte die Rekrutierung und Datenerhebung von 39 Patienten auf dem Briefweg und von 32 Patienten via E-Mail.

Alle Probanden erhielten ein persönliches Anschreiben und eine Aufklärung über die Modalitäten der Studie begleitend zum Anamnesebogen und Fragebogen (s. Anhang). Die Probanden nahmen freiwillig und mit schriftlichem Einverständnis teil. Ein positives Votum der Kieler Ethikkommission zur Durchführung dieser Studie lag vor.

2.2. Anamnese

Neben einer allgemeinen Befragung zum Krankheitsverlauf der HSP, mit besonderem Fokus auf nicht-motorische Symptome, erhielten alle Studienteilnehmer einen ausführlichen Fragenteil zu urologischen Störungen. Dieser Fragebogen wurde eigens für diese Dissertation entworfen und enthielt insgesamt 70 Unterpunkte. Darin enthalten waren 20 Fragen zum allgemeinen Krankheitsverlauf der HSP (Teil I: Allgemein, Fragen Nr. 1-20), 24 Fragen speziell zur urologischen Symptomatik (Teil II: Urologisch, Fragen Nr. 21-44) und 26 Fragen, die gezielt autonome Dysfunktionen erfassten (Teil III: SCOPA-AUT, Fragen Nr. 45-70).

2.2.1. Standardisierte Anamnese zu urologischen Störungen bei HSP

Allen Teilnehmern wurden Fragen im Rahmen einer erweiterten allgemeinen Anamnese gestellt (Teil I, Fragen Nr. 1-20, siehe Anhang). Es wurden Angaben zur Person, Alter und Zeitpunkt der Diagnosestellung, sowie die Dauer der Erkrankung in Jahren erfragt. Daneben wurde nach dem Erstsymptom der HSP und den am meisten belastenden Symptomen ihrer Erkrankung gefragt. Außerdem wurde das Vorhandensein und der Zeitpunkt des Auftretens von urologischen Störungen (auch in Zusammenhang zur Erstmanifestation der motorischen Symptome der HSP) sowie die etwaig durchgeführte genetische Diagnostik und Therapie erhoben. Explizit wurde nach dem Bekanntheitsgrad und einer potentiell stattgefundenen Therapie ihrer Blasenstörung mit Botulinumtoxin gefragt.

2.2.2. Schwere der Inkontinenz und urologische Lebensqualität

Im urologischen Teil (Teil II, Fragen Nr. 21-44, siehe Anhang) des Fragebogens wurden zwei standardisierte urologische Tests kombiniert. Zum einen wurde zunächst der *International Consultation on Incontinence Questionnaire – Short Form*, kurz ICIQ-SF, verwendet (Fragen Nr.21-24). Dieser Fragebogen besteht aus 4 Einzelfragen und dient als diagnostisches Hilfsmittel zur Beurteilung einer Harninkontinenz. Dabei werden Parameter erfragt, die sich auf Frequenz (sechs Antwortmöglichkeiten in aufsteigender Reihenfolge von „niemals“ bis „ständig“), Quantität (vier Antwortmöglichkeiten von „kein Harnverlust“ bis „eine große Menge Harn“) und auslösende Faktoren (z.B. „Harnverlust bei Husten oder Niesen“, „Harnverlust vor dem Erreichen der Toilette“) der Harninkontinenz beziehen [34]. Jeder Antwortmöglichkeit wird ein bestimmter Punktwert zugeordnet: „niemals“ und „kein Harnverlust“ entsprechen dabei null Punkten, „ständiger Harnverlust“ entspricht fünf Punkten und „eine große Menge Harn“ entspricht sechs Punkten. Daneben wird die empfundene durch die Harninkontinenz entstandene Belastung im alltäglichen Leben mittels einer Skala von null („überhaupt nicht belastet“) bis 10 („schwerwiegend belastet“) eingeschätzt. So umfasst der aus den Antworten dieser vier Fragen berechnete ICIQ-Summen-Score einen Wert zwischen 0 - 21 Punkten als Maß für die Schwere einer Harninkontinenz. Eine hohe Gesamtpunktzahl entspricht einem hohen Grad der Inkontinenz. Zum anderen bildeten die Fragen Nr. 25-44 den in der vorliegenden Arbeit

benutzten *International Consultation on Incontinence Questionnaire - Lower Urinary Tract Symptoms Quality of Life*, kurz ICIQ-LUTSqol. Dies ist ein Selbstbeurteilungsinstrument mit konkreten Fragen zum Leidensdruck, der durch die urologischen Störungen ausgelöst wird. Hierbei wurde die individuelle Beeinträchtigung bei 19 verschiedenen Bereichen und Aktivitäten im Alltag (z.B. Tätigkeiten im Haushalt, Beruf, körperliche Aktivität, Mobilität, soziale Kontakte, Partnerschaft, Sexualeben, Familienleben, psychische Anspannung) auf einer Skala von ein bis vier Punkten abgefragt. Dabei stand ein Punkt für „überhaupt nicht“ beeinträchtigt, zwei Punkte bedeuteten „ein wenig“, drei Punkte „mäßig“ und vier Punkte waren mit einer „sehr“ großen Beeinträchtigung gleichzusetzen. Außerdem wurde auf einer Skala von null bis 10 Punkten die jeweilige Belastung im Hinblick auf diese Alltagsaktivität ermittelt. Hierbei bedeuten null Punkte „überhaupt nicht“ belastet und 10 Punkte entsprechen einer sehr großen Belastung (s. Anhang). Insgesamt können so minimal 19 und maximal 276 Punkte erzielt werden. Je höher die erreichte Punktzahl, desto stärker ist die Lebensqualität des Patienten vermindert. Je weniger Punkte erreicht werden, umso besser wird die urologische Lebensqualität vom jeweiligen Patienten wahrgenommen.

2.2.3. Autonome Dysfunktion anhand SCOPA-AUT

Teil III des Fragebogens (Teil III, Frage Nr.45-70, siehe Anhang) enthält den *Scale for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic Symptoms*, kurz SCOPA-AUT. Er ist ein international anerkanntes validiertes Instrument zur Einschätzung von vegetativen Einschränkungen bei der Parkinsonerkrankung. Um das Ausmaß dieser autonomen Dysfunktionen zu erfassen, wurde der SCOPA-AUT Fragebogen entwickelt, welcher autonome Beeinträchtigungen in verschiedenen Organsystemen erfragt.

Der Fragebogen besteht aus insgesamt 26 Einzelfragen, welche sich in Untergruppen zusammenfassen lassen. Diese Untergruppen umfassen neben dem urologischen Bereich (6 Items) den gastrointestinalen Bereich (7 Items), den kardiovaskulären Bereich (3 Items), den thermoregulatorischen Bereich (4 Items), den pupillomotorischen Bereich (1 Item), sowie den Bereich für sexuelle Funktionsstörungen (3 Items für die männlichen Patienten und 2 Items für die weiblichen Patienten). Jede dieser Einzelfragen wurde durch eine Abschätzung der Häufigkeit der Symptome beantwortet. Die Patienten konnten auf einer

Skala angeben, wie häufig die verschiedenen in den Fragen beschriebenen Symptome bei ihnen auftreten. Als Antwortmöglichkeiten stehen „nie“ (0), „manchmal“ (1), „regelmäßig“ (2) oder „immer“ (3) zur Auswahl, welchen in aufsteigender Reihenfolge Punkte von 0 bis 3 zugeordnet werden. Bei den sechs urologisch bezogenen Fragen steht als Sonderantwort die Option „verwende Katheter“ zur Auswahl, welche mit drei Punkten gewertet wurde. Zur Auswertung wird ein Summenwert (0-69 Punkte) gebildet, dabei entsprechen höhere Punktwerte einer stärkeren Beeinträchtigung- der autonomen Funktionen.

2.2.4. Patientenzufriedenheit mit ärztlicher Beratung

In Frage Nr. 15 des Fragebogens (siehe Anhang) wurden die Patienten nach ihrer Inanspruchnahme von ärztlicher Beratung und der Zufriedenheit mit ihrer jeweiligen Behandlung bezüglich ihrer urologischen Problematik befragt. Mittels einer numerischen Zufriedenheitsskala mit einer anzukreuzenden Punktzahl zwischen null und maximal 10 Punkten wurde die subjektive Zufriedenheit der Patienten ermittelt. Hierbei stand null für eine Beratung, mit der sie „überhaupt nicht“ zufrieden waren, 10 Punkte bedeutete „volle Zufriedenheit“. Je höher die angegebene Punktzahl ist, desto besser wird die Erfahrung mit der ärztlichen Beratung evaluiert.

2.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe des Statistikprogrammes IBM SPSS Statistics und mit Microsoft Excel. Zunächst wurde eine Gesamttabelle der anonymisierten Patientendaten erstellt. In dieser Tabelle waren die Gesamtergebnisse und die Ergebnisse der einzelnen Fragen enthalten. Nachdem die Gesamttabelle in das Statistik-Programm SPSS übertragen worden ist, erfolgte die Berechnung der Korrelationen der einzelnen Parameter mit dem Chi-Quadrat Test nach Pearson für nicht normalverteilte Variablen und für ordinalskalierte oder nicht normalverteilte Variablen die Rangkorrelation nach Spearman. Um zwei Gruppen miteinander zu vergleichen wurde für unabhängige Parameter der T-Test verwendet. Als signifikant ist ein Testergebnis anzusehen, wenn p kleiner 0,05, sowie als hoch signifikant, wenn p kleiner als 0,01 ist.

3. Ergebnisse

3.1. Demografische Daten: Patientenzahlen und Responstrate

Insgesamt konnten 71 HSP-Patienten in die vorliegende Dissertation eingeschlossen werden. Zum einen wurden 46 Patienten der Neurologie des UKSH per Post kontaktiert, davon sendeten 23 Teilnehmer die ausgefüllten Antwortbögen zurück und nahmen an der Studie teil. Die Responstrate lag somit bei 50%. Mit Hilfe der *HSP-Selbsthilfegruppe Deutschland e.V.* konnten des Weiteren 48 Patienten eingeschlossen werden. 16 davon sendeten Ihre Antwortbögen postalisch, weitere 32 via E-Mail zurück (siehe Abb.1).

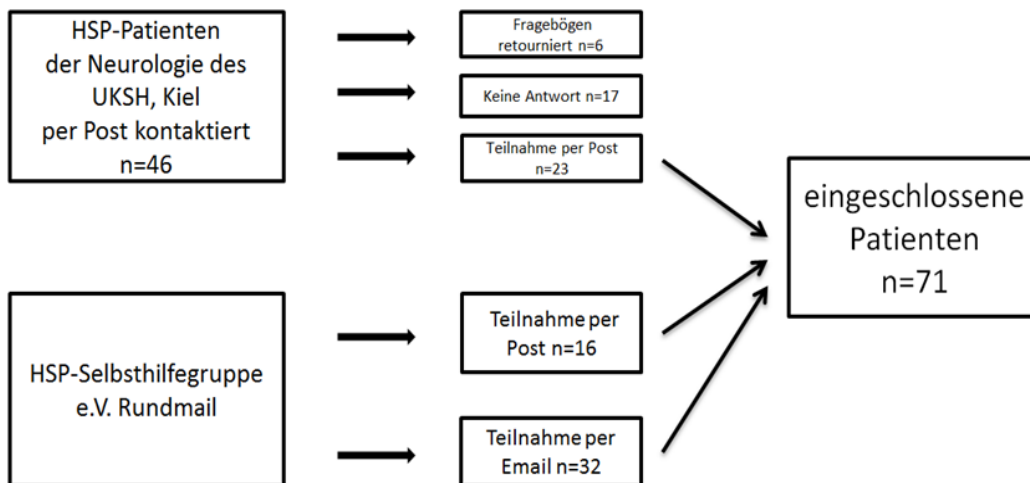


Abb. 1: Flussdiagramm Teilnehmerübersicht.

3.2. Deskriptive Statistik der Kohorte: Alter, Geschlecht, Erkrankungsalter -und dauer

Die Mehrheit der Studienteilnehmer stellte mit 76% die Gruppe der 40- bis 70-jährigen dar. Die genaue Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung ist in folgendem Histogramm in Abbildung 2 dargestellt.

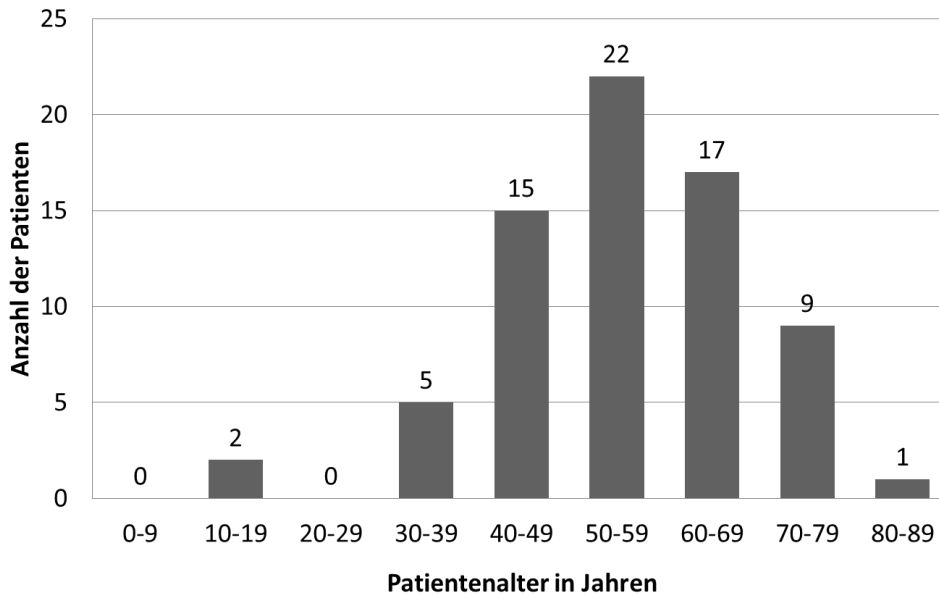


Abb. 2: Patientenalter.

x-Achse: Patientenalter in Jahren zum Zeitpunkt der Untersuchung,
y-Achse: Anzahl der Patienten in absoluten Zahlen.

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Befragung betrug im Mittel $55,4 \pm 13,9$ Jahre, mit einem Minimum von 11 und einem Maximum von 85 Jahren. Das mittlere Alter bei Beginn der motorischen Beeinträchtigung betrug in der hier beschriebenen Kohorte $35,8 \pm 15,6$ Jahre, hierbei war der jüngste Patient mit einem Jahr und der älteste Patient mit 70 Jahren erkrankt. Des Weiteren sind das mittlere Alter bei Beginn der urologischen Symptomatik, die urologische Krankheitsdauer und die Gesamtdauer der HSP-Erkrankung (definiert durch die motorische und urologische Manifestation) der Probanden in folgender Tabelle 2 dargestellt.

Alle HSP Patienten (n=71)	Alter bei Untersuchung (in Jahren)	Alter bei Beginn der motorischen Symptomatik (in Jahren)	Alter bei Beginn der urologischen Symptomatik (in Jahren)	Krankheitsdauer urologisch (in Jahren)	Krankheitsdauer gesamt (in Jahren)
Mittelwert	55,4 ± 13,9	35,8 ± 15,6	46,5 ± 22,8	14,5 ± 3,5	20,7 ± 14,3
Min.-Max.	11 – 85	1 – 70	5 – 82	1 – 64	2 – 68

Tab. 2: Übersicht Alter und Erkrankungsdauer.

Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung der Patienten, bei Beginn der motorischen und urologischen Symptomatik sowie der urologischen und der gesamten Krankheitsdauer. Betrachtet werden alle HSP-Probanden (n=71) mit Mittelwerten, Standardabweichung und der Altersspanne in absoluten Zahlen (in Jahren).

Ein Hauptkriterium zur Diagnosestellung der HSP ist die motorische Affektion der Pyramidenbahn. Auffällig ist, dass viele HSP-Patienten neben motorischen auch an urologischen Symptomen litten. Entsprechend gaben in dieser Studie drei Viertel der Patienten (74,6%) eine urologische Mitbeteiligung zusätzlich zu den motorischen Symptomen als Hauptkriterium der Erkrankung an. Es ließ sich verzeichnen, dass 75,7% (n=28) der Frauen und 73,5% (n=25) der Männer urologische Symptome aufwiesen, ungeachtet der bei ihnen jeweils vorliegenden Erstsymptome. Es fand sich kein signifikanter Unterschied in der relativen Häufigkeit der urologischen Symptome zwischen Männern und Frauen. Eine Darstellung der Krankheitsdauer (urologisch vs. motorisch) in Jahren zeigt folgende Abbildung 3.

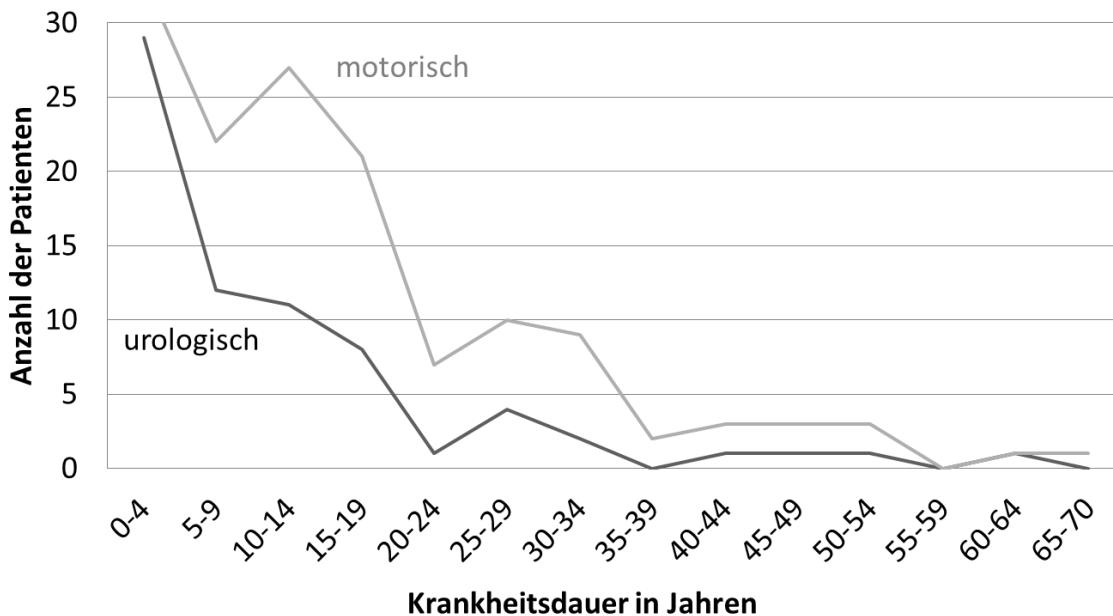


Abb. 3: Krankheitsdauer.

x-Achse: Krankheitsdauer in Jahren, y-Achse: Anzahl der Patienten in absoluten Zahlen.
 Graue Kurve: motorische Krankheitsdauer, schwarze Kurve: urologische Krankheitsdauer.

Auf der anderen Seite verneinten ein Viertel der Patienten (25,4%) eine urologische Mitbeteiligung. Dabei gab es auch hier keinen signifikanten Unterschied in der relativen Häufigkeit zwischen Männern und Frauen. 26,5% (n=9) der Männer und 24,3% (n=9) der Frauen gaben an, dass bei ihnen keinerlei urologische Symptome aufgefallen seien.

Bei einem Teil der Patienten (n=44) ließ sich eine genetische Veränderung als Ursache der HSP nachweisen, somit bestanden bei 62% der in die vorliegende Studie eingeschlossenen Probanden eine genetisch gesicherte HSP. Tabelle 3 zeigt eine Übersicht über die Geschlechterverteilung der Patienten, aufgegliedert in die mit und die ohne urologische Symptomatik bzw. abhängig der genetischen Ursache. Auf den Zusammenhang zwischen der genetischen Veränderung und der klinischen Symptomatik wird gesondert eingegangen (siehe Abschnitt 3.5).

	HSP Patienten (n=71)						
	gesamt	oUS	mUS	genetisch unauffällig	SPG4	andere genetische Unterform	keine genetische Untersuchung durchgeführt
Anzahl	71	18	53	16	34	10	11
Prozent	100	25,4	74,6	22,5	47,9	14,1	15,5
Geschlecht (m / w)	34 / 37	9 / 9	25 / 28	9 / 7	14 / 20	7 / 3	4 / 7

Tab. 3: Übersicht demografischer und klinischer Patientendaten.

Geschlecht, genetischer Befund und urologische Symptomatik in prozentualer Verteilung und absoluten Zahlen (oUS: ohne urologische Symptomatik, mUS: mit urologischer Symptomatik).

3.3. Charakterisierung von HSP-Symptomen

3.3.1. Erstsymptome: motorisch oder urologisch

Bei fast drei Viertel der Patienten (n=52; 73,2%) begann die motorische Symptomatik *vor* dem Einsetzen der urologischen Symptome. Der zeitliche Abstand zwischen der motorischen und der urologischen Erstmanifestation war dabei sehr variabel, der Mittelwert lag bei 10,4 ±9,4 Jahren. Bei manchen Patienten zeigten sich zunächst motorische Symptome und bereits ein Jahr darauf manifestierten sich auch urologische Beschwerden. Bei anderen Patienten hingegen kamen urologische Symptome erst nach mehreren Jahrzehnten hinzu. Zum Beispiel erkrankte ein Patient im Kleinkindalter von nur einem Jahr an motorischer HSP, 39 Jahre darauf traten schließlich auch urologische Störungen auf. Es berichteten 84,8% der Männer und 66,6% der Frauen von motorischen Initialsymptomen. Darunter fallen Symptome, die von den Patienten gemäß Frage Nr. 2 des Fragebogens (s. Anhang) im Freitext genannt wurden, wie z.B. „Spastik“, „Lähmungen der Beine oder Arme“, „Gangunsicherheit“, „schleifende Beine“, „Stolpern“, „Zehenspitzenengang“,

„Beinzucken“, „Fußheberschwäche“ und weitere unspezifische motorische Symptome, die als Manifestation der HSP-Erkrankung zu verstehen sind.

Auf der anderen Seite gaben sechs Patienten (vier Frauen und zwei Männer; 8,7% der Gesamtkohorte) an, zuerst eine urologische Symptomatik bemerkt zu haben. Zu den urologischen Symptomen, die von den Patienten im Freitext (Frage Nr. 2) aufgeführt wurden, zählen „Inkontinenz“, „häufiges Blasenentleeren“, „häufiger Harndrang“, „Blasenentzündungen“ und „Blasenschwäche“.

Bei 15,9% der Patienten traten der motorische und der urologische Krankheitsbeginn gleichzeitig in Erscheinung (acht Frauen und drei Männer). Folgende Tabelle 4 stellt eine Übersicht der Erstsymptome mit der Geschlechterverteilung dar. Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den männlichen und weiblichen Probanden.

	HSP Patienten (n=69)		
Erstsymptom	motorisch	urologisch	zeitgleich motorisch und urologisch
Anzahl	52	6	11
Prozent	75,4 %	8,7 %	15,9 %
Geschlecht (m / w)	28 / 24	2 / 4	3 / 8

Tab. 4: Erstsymptome.

Übersicht der jeweils nur motorischen oder urologischen oder zeitgleich aufgetretenen motorischen und urologischen Erstsymptome (gemäß Frage Nr. 2 des Fragebogens, s. Anhang) bei Patienten mit HSP. in absoluten Zahlen und in Prozentangaben mit Geschlechterverteilung. Anmerkung: zwei Probanden machten keine Angabe zu dieser Frage.

3.3.2. Häufige belastende Symptome

Frage Nr. 10 des verwendeten Fragebogens (s. Anhang) gab Patienten die Möglichkeit, etwaige weitere für sie subjektiv aktuell stark belastende Symptome im Freitext zu benennen, wobei Mehrfachnennungen möglich waren. Bemerkenswert war, dass über ein Drittel der Patienten (n=26; 36,6%) ihre urologischen Symptome, die sich unter Blasenstörungen zusammenfassen lassen, als stark belastend empfanden. Damit wurden urologische Symptome deutlich häufiger als sehr belastend empfunden als motorische Symptome.

29,6% der befragten Patienten gaben motorische Symptome an, wie z. B. „Spastik“, „Beinschwäche“ oder „langsames Gehen“. Außerdem wurden „Gleichgewichtsstörungen, Fallneigung und Stürze“ bei 14,1% der befragten Patienten beklagt. Mit 11,3% wurden „Schmerzen“ als das dritthäufigste belastende Symptom genannt. Des Weiteren folgten „Hilflosigkeit, Angst, Depression“ mit 9,9 % und „Restless Legs“ mit 7%. Jeweils 4,2% der untersuchten Probanden gaben „Stuhlinkontinenz“ und „Sprachstörungen“ als belastende weitere Symptome an. 2,8% nannten „Müdigkeit, Fatigue“ und 1,4% „Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen“ als das am meisten belastende Symptom. Eine Darstellung der häufigen belastenden Symptome zeigt folgende Abbildung 4.

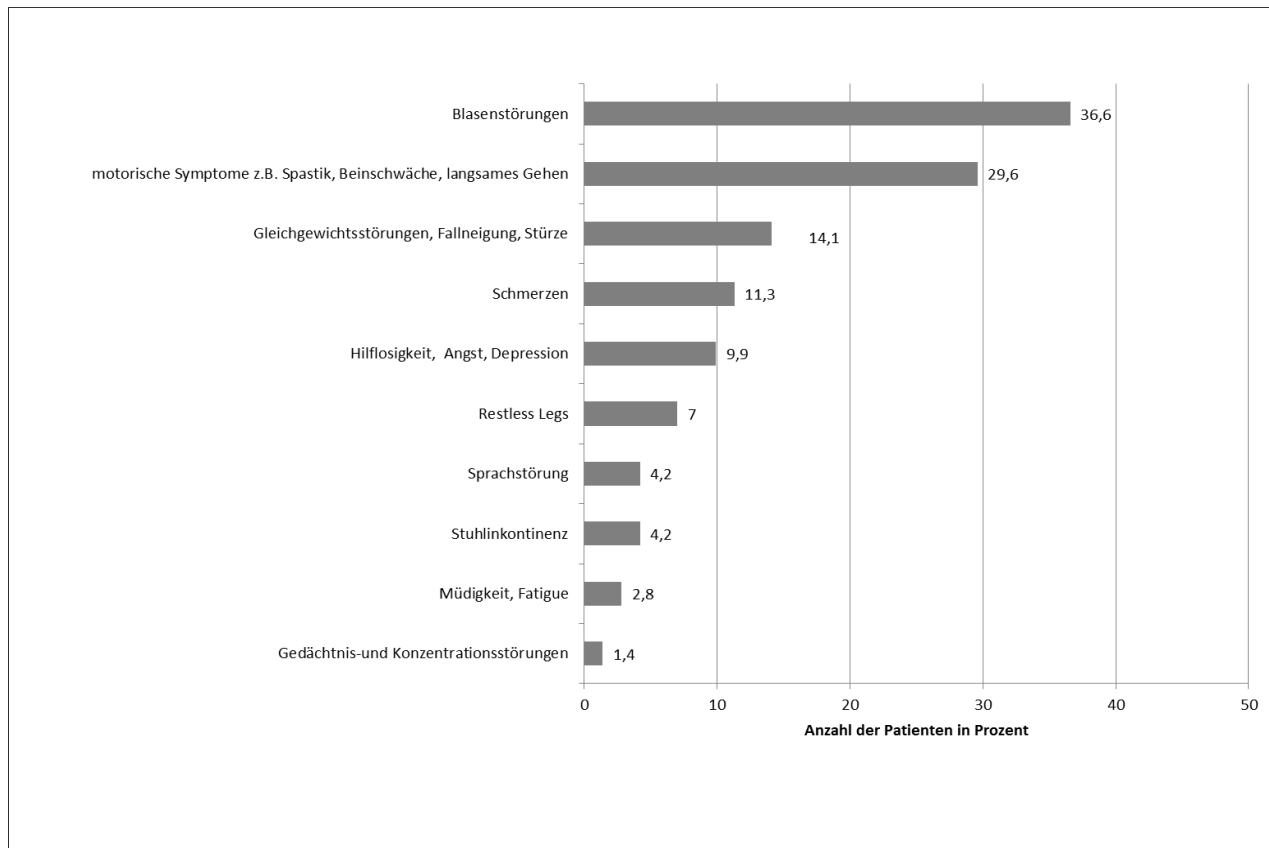


Abb. 4: Häufigkeitsverteilung der Symptome.

x-Achse: Anzahl der Patienten in Prozentangaben. Aufgetragen entlang der y-Achse sind die 10 häufigsten im Freitext genannten Symptome der Patienten gemäß Frage Nr. 10 des Fragebogens (angegebene Formulierungen sind Originaltext). Mehrfachnennungen waren hier möglich. Zur besseren Übersicht wurden die Angaben in Gruppen zusammengefasst.

3.4. Charakterisierung von urologischen Symptomen

3.4.1. Die häufigsten Formen urologischer Symptome

Nächtliches Wasserlassen war die häufigste Form von urologischen Manifestationen (gemäß Frage Nr. 8, siehe Anhang). Dies wurde von 43 der 53 Patienten (81,1%) mit urologischer Mitbeteiligung angegeben. Am zweithäufigsten wurde häufiger Harndrang erfasst (75,5%). 24,5% der Patienten nannten Blasen-Entleerungsstörungen, die mit

Restharn (9,4%) einhergehen. Daneben beklagten 24,5% häufige Miktion und 26,4% Inkontinenz. Vier weitere Patienten hatten einen Dauer-Katheter in Gebrauch. Allerdings fällt auf, dass auch 11 Patienten, die generell *keine* urologische Störung beklagten, Nykturie als Symptom beschrieben (in Frage Nr. 57, siehe Anhang). Hier findet sich ein Widerspruch bei den gemachten Angaben, dem jedoch nicht weiter nachgegangen wurde. Eine Übersicht der häufig genannten urologischen Symptome findet sich in folgender Abbildung 5.

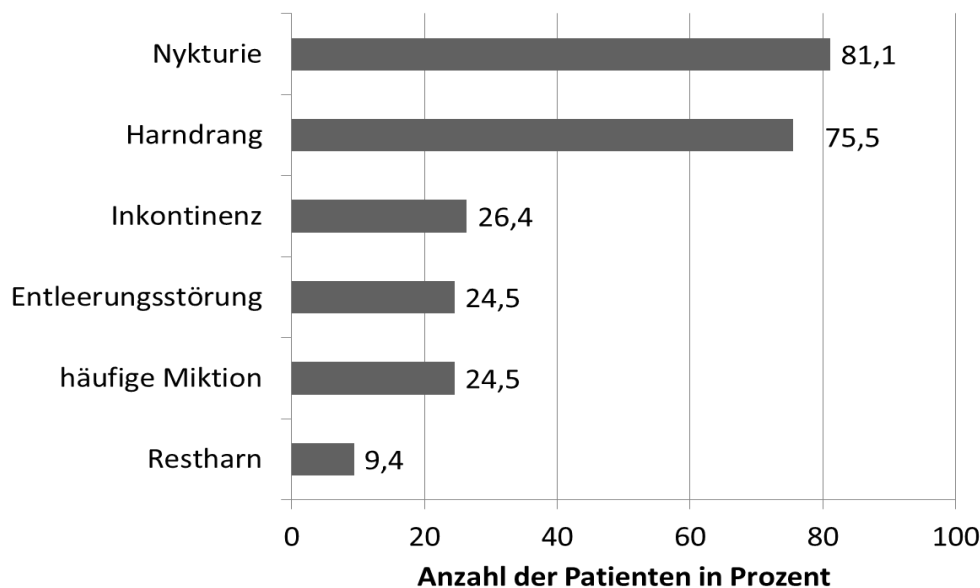


Abb. 5: Häufigkeiten der urologischen Manifestationen.

x-Achse: Anzahl der Patienten in Prozentangaben. Aufgetragen entlang der y-Achse sind die 5 am häufigsten im Freitext genannten Symptome gemäß Frage Nr. 8 des Fragebogens. Daneben das Symptom „Nykturie“ gemäß Frage Nr. 57 im SCOPA-AUT (Scale for Outcomes in Parkinson’s disease for Autonomic Symptoms) Teil des Fragebogens. Betrachtet werden nur die Patienten, die an urologischen Symptomen leiden (n=53). Mehrfachnennungen waren möglich.

3.4.2. Erfassung der Schwere der Inkontinenz mittels ICIQ-SF

Die Fragen Nr. 21-24 im urologischen II. Teil des Fragebogens erfassten die Schwere der Inkontinenz. Der mittlere ICIQ-Summen-Score bei den Patienten mit urologischen Störungen betrug $6,0 \pm 5,2$ Punkte bei männlichen (n=25) und $10,3 \pm 4,8$ Punkte bei weiblichen (n=28) Teilnehmern. Die weitere Analyse ergab einen hoch signifikanten

($p=0,004$) Zusammenhang zwischen dem weiblichen Geschlecht und der Schwere der Inkontinenz; mit anderen Worten: Frauen waren stärker von der Inkontinenz betroffen. Die Symptome Inkontinenz und häufige Miktion fanden sich bei Frauen doppelt so häufig wie bei Männern (35,7% vs. 16%; 32,2% vs. 16%). Es fand sich kein statistischer Zusammenhang zwischen dem Alter bei Erkrankungsbeginn (urologisch oder motorisch) oder der urologischen respektive motorischen Erkrankungsdauer und dem Grad der Inkontinenz gemäß ICIQ-SF.

Eine mögliche Ursache einer Inkontinenz ist die Cystitis, welche wiederum Folge einer Blasenentleerungsstörung sein kann. Sieben Männer (28% der 25 urologisch betroffenen männlichen HSP-Patienten) und fünf Frauen (17,9% der 28 urologisch betroffenen weiblichen HSP-Patientinnen) hatten eine positive Anamnese einer oder rezidivierender Cystitiden, welche bei fünf der Männer und bei allen betroffenen Frauen eine medikamentöse Therapie notwendig machte. Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen bezüglich der Anzahl der durchgemachten Blasenentzündungen.

3.4.3. Zusammenhang zwischen dem Erkrankungsalter bei motorischer und urologischer Erstsymptomatik

Die Untersuchung ergab eine hoch signifikant positive Korrelation ($p<0,01$) zwischen dem Alter bei Beginn der motorischen Symptomatik und dem Alter bei Beginn der urologischen Symptomatik (siehe Abb. 6). Die Erkrankungsdauer seit Manifestation der motorischen Symptome korrelierte jedoch nicht mit der Häufigkeit urologischer Komorbidität. Entsprechend galt auch: je älter der Patient zum Zeitpunkt der Befragung, desto länger die urologische Mitbeteiligung (urologische Erkrankungsdauer) ($p=0,025$).

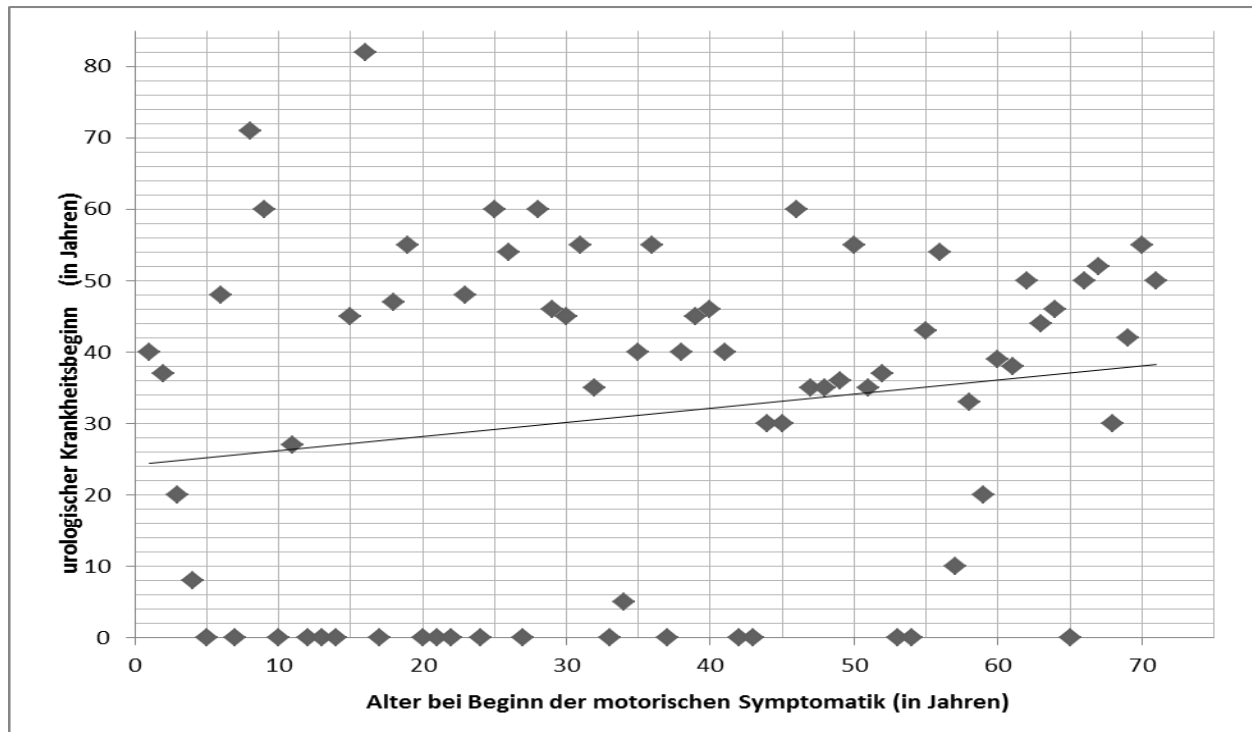


Abb. 6: Korrelation des Erkrankungsalters.

Streudiagramm, eingezeichnet ist der Korrelationskoeffizient. Darstellung des Beginns der motorischen Symptomatik (x-Achse) und des Beginns des urologischen Krankheitsbeginns (y-Achse) bei HSP Patienten. Die auf der x-Achse sich befindlichen Rauten entsprechen Patienten, die nur an motorischen Symptomen leiden und bislang keine urologischen Symptome aufweisen. Berücksichtigt sind alle Studienteilnehmer (n=71).

3.4.4. Beratung der Patienten durch verschiedene Fachdisziplinen

Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Häufigkeit und Art fachgebietsbezogener und familiärer Schnittstellen in Anspruch genommener Beratung. 88,7% (47 Personen) der urologisch mitbetroffenen Patienten nahmen eine Beratung bezüglich ihrer urologischen Störung in Anspruch. Die Mehrheit (15,1%) dieser HSP-Patienten suchte eine Beratung ausschließlich bei einem urologischen Facharzt. 13,2% gaben an, dass sie ihre Beschwerden bei ihrem Hausarzt, beim Neurologen, beim Urologen, sowie auch mit ihren Familienangehörigen besprochen haben. Hingegen suchten 11,3% der Probanden gar keinen Arzt auf und besprachen ihre Beschwerden auch nicht innerhalb der Familie, wobei jedoch fünf von sechs dieser Patienten (83,3%) gerne Rat bekommen hätten. Im Ganzen ließ sich ermitteln, dass von den betrachteten Patienten (n=53) 32,1% sich an einen Arzt

gewandt haben, 30,2% zwei Ärzte aufgesucht haben und 26,4% Rat bei drei Ärzten gesucht haben. Der urologische Facharzt wurde insgesamt von 66% der Patienten zu Rate gezogen, wobei der Neurologe und der Hausarzt von 58,5% respektive 47,2% bezüglich der urologischen Beschwerden angesprochen wurden. Die Familie spielte als Ratgeber für 22,6% der Patienten eine untergeordnete Rolle.

Anzahl HSP Patienten	Anteil HSP Patienten in Prozent	Hausarzt	Fachärzte		Familie
			Neurologe	Urologe	
8	15,1	-	-	x	-
7	13,2	x	x	x	x
7	13,2	x	x	x	-
7	13,2	-	x	x	-
6	11,3	-	-	-	-
6	11,3	-	x	-	-
5	9,4	x	-	x	-
2	3,8	x	x	-	-
2	3,8	x	-	-	x
1	1,9	-	x	-	x
1	1,9	x	x	-	x
1	1,9	x	-	x	x

Tab. 5: Beratung.

Häufigkeit und Art fachgebietsbezogener und familiärer Schnittstellen in Anspruch genommener Beratung bezüglich der urologischen Symptome der HSP Patienten in absoluten Zahlen und Prozentangaben, sortiert in abnehmender Häufigkeit. Es werden nur die Patienten betrachtet, die an urologischen Symptomen leiden (n=53).

3.4.5. Therapie der urologischen Symptome

Frage Nr. 17 (siehe Anhang) erfasste aktuelle oder stattgehabte Therapien zur Behandlung der urologischen Probleme. Dabei fällt auf: Mehr als ein Drittel (37,7%) blieben gänzlich unbehandelt. Mit oralen Medikamenten wurden 23 Patienten (43,4%) behandelt. Dabei kommen folgende Wirkstoffklassen als Behandlungsoptionen in Betracht: Anticholinergika (z. B. Oxybutynin), Muskarin-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Trospiumchlorid), Spasmolytika (z. B. Tolterodin), alpha-Rezeptor-Antagonisten (z.B. Tamsulosin). Homöopathische Agentien oder physiotherapeutische Ansätze (Beckenbodengymnastik) kamen bei vier Patienten (7,6%) zum Einsatz. Jeweils drei Patienten (5,7%) wurden mittels Katheter behandelt oder erhielten eine intravesikale Injektion mit Botulinumtoxin.

Mehr als drei Viertel (78,8%) der behandelten Patienten (n=33) profitierte von den Therapien. Eine Verschlechterung oder keinerlei Wirkung gaben vier Patienten (12,1%) an. Folgende Tabelle 6 verdeutlicht die Verteilung der Therapiemaßnahmen.

	HSP-Patienten mit urologischen Symptomen (n=53)	
Therapie	Anzahl	Prozent
Keine Therapie	20	37,7 %
Anticholinergika	14	26,4 %
Muskarin-Rezeptor-Antagonist	4	7,6 %
Homöopathie / Beckenbodengymnastik	4	7,6 %
α - Rezeptor-Blocker	3	5,7 %
Katheter	3	5,7 %
Botulinumtoxin	3	5,7 %
Spasmolytika	2	3,8 %

Tab. 6: Therapie urologischer Symptome.

Übersicht der verschiedenen erhaltenen Therapien bei Patienten mit urologischen Symptomen (n=53) in absoluten Zahlen und Prozentangaben. Mehrfachnennungen waren hierbei möglich.

3.4.6. Botulinumtoxin als Therapie-Option

Explizit wurde außerdem nach Botulinumtoxin als innovative Therapie-Option gefragt. Die Befragung nach der Bekanntheit von Botulinumtoxin (gemäß Frage Nr. 19, siehe Anhang) ergab, dass der überwiegenden Mehrheit (90,1%) aller untersuchten Patienten (n=71) der Wirkstoff Botulinumtoxin in verschiedenen Kontexten bekannt war. Eine Gruppe von 16 Patienten (22,5%) war vertraut mit Botulinumtoxin als Therapieoption bei der Behandlung von Spastik. Dreizehn Probanden (18,3%) kannten Botulinumtoxin auch im Zusammenhang mit der Therapie von Blasenstörungen. Jedoch erhielten von den Befragten lediglich drei Patienten (4,3%), darunter zwei Männer und eine Frau, eine Therapie ihrer Blasenstörung mittels intravesikaler Injektion von Botulinumtoxin. Zwei dieser drei Patienten berichteten von einer erfolgreichen Behandlung ihrer urologischen Symptomatik mit einer Linderung ihrer Beschwerden durch das Botulinumtoxin. Einer der drei Patienten gab an, dass keine Verbesserung seiner Symptome durch die Behandlung mit Botulinumtoxin erreicht worden sei.

3.4.7. Patientenzufriedenheit mit der Beratung bezüglich der urologischen Symptome

Frage Nr. 15 des Fragebogens (s. Anhang) gibt Aufschlüsse über den Grad der Zufriedenheit der Patienten mit ihrer ärztlichen Beratung. Es ließ sich insgesamt registrieren, dass eine Mehrheit von über 50% der betrachteten Patienten, die eine Beratung bezüglich ihrer urologischen Symptomatik bei einem Arzt in Anspruch genommen haben, ihre Erfahrung mit der Konsultation sehr positiv mit 8 von 10 möglichen Punkten oder höher eingestuft haben.

Haben die Patienten sich mit ihren Beschwerden ausschließlich an einen einzigen Arzt gewandt, wurde ein durchschnittlicher Grad der Zufriedenheit von 6,5 Punkten für den Hausarzt, 7,8 Punkten für den Urologen und 8,7 Punkten für den Neurologen ermittelt (siehe Abb. 7).

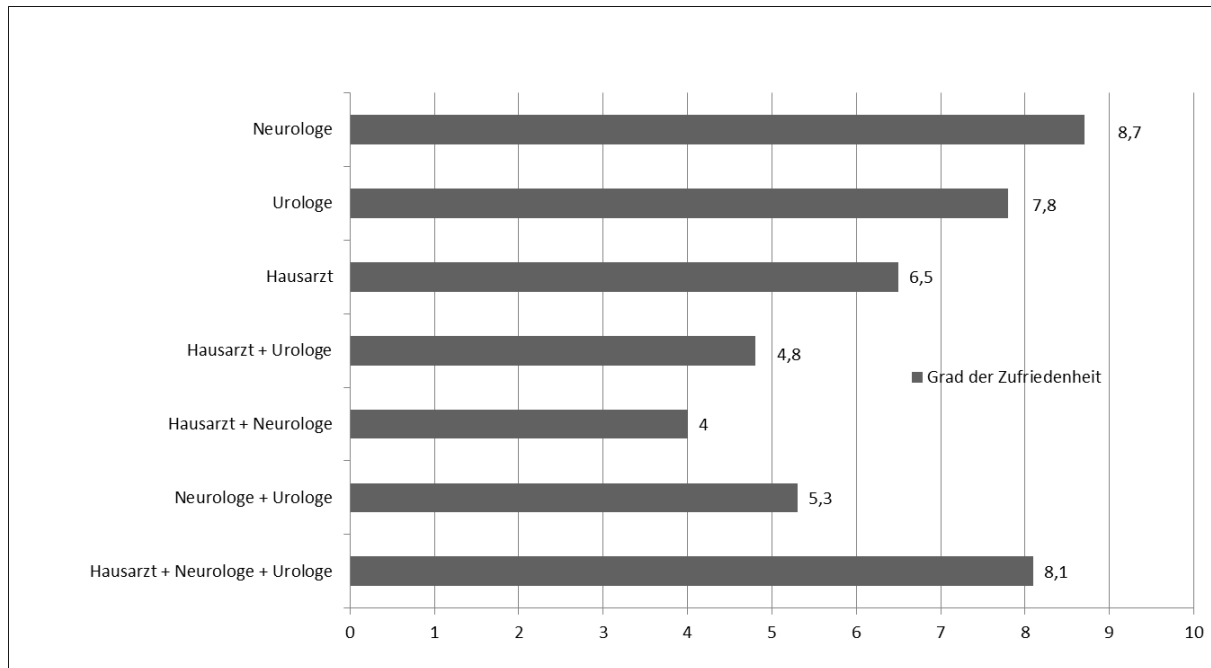


Abb. 7: Grad der Zufriedenheit.

Die durchschnittlichen Mittelwerte der Zufriedenheit der Patienten (n=47) mit ihrer in Anspruch genommenen Beratung bezüglich ihrer urologischen Störungen durch verschiedene Fachärzte.

X-Achse: Skala von 0 bis 10 Punkten, entsprechend dem Grad der Zufriedenheit. Y-Achse: Kombinationen der aufgesuchten Ärzte.

Außerdem wurde untersucht, wie sich die Anzahl und Kombination der verschiedenen fachärztlichen Beratungen auf die Patientenzufriedenheit auswirkt. Hierbei ließ sich erkennen, dass eine durchschnittliche Zufriedenheit von 8 der 10 möglichen Punkte bei Patienten erreicht worden ist, die eine Beratung bei lediglich einem einzigen Arzt in Anspruch genommen haben. Einen Überblick über die Anzahl der aufgesuchten Ärzte zeigt folgende Abbildung 8.

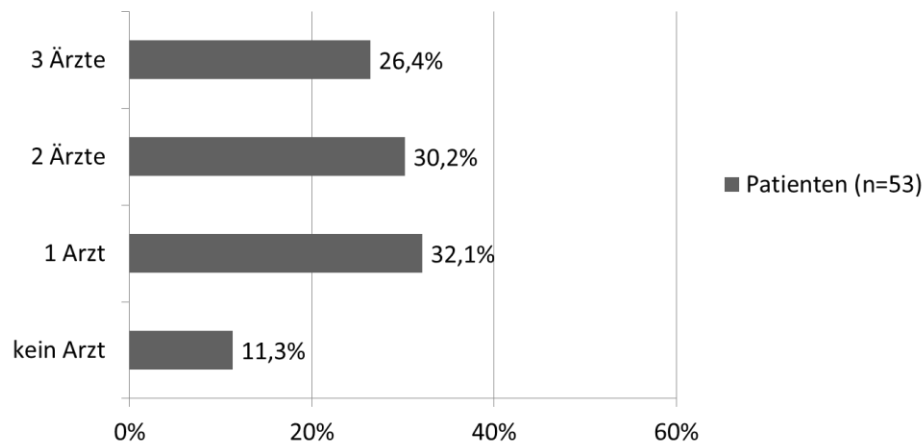


Abb. 8: Anzahl der aufgesuchten Ärzte bezüglich einer urologischen Symptomatik.

x-Achse: Anteil der urologisch betroffenen Patienten (n=53) in Prozent, die sich bezüglich ihrer urologischen Symptomatik an einen bzw. mehrere Ärzte gewandt haben. y-Achse: Anzahl der aufgesuchten Ärzte.

Bei der Betrachtung der Kombinationen der unterschiedlichen aufgesuchten Fachdisziplinen im Hinblick auf den Grad der Zufriedenheit zeigt sich, dass die Beratung durch drei Fachärzte (Hausarzt, Neurologe und Urologe) als Kombination die beste Beurteilung mit 8,1 von 10 Punkten ergibt.

Es lässt sich unterstreichen, dass der durchschnittliche Grad der Zufriedenheit bei einer Beratung durch zwei verschiedene Fachärzte sinkt, wohingegen eine Beratung durch einen Neurologen als alleinigen Arzt mit 8,7 Punkten auf der Zufriedenheitsskala entschieden am besten bewertet wird. Hieraus wird deutlich, dass mehr Fachärzte nicht unbedingt die Zufriedenheit mit der Behandlung steigern und, dass die spezifische Kombination verschiedener Fachdisziplinen keinen signifikanten Effekt für die Patientenzufriedenheit hat.

Interessanterweise erreichten Patienten, die eine orale Medikation erhalten haben, höhere Werte auf der Zufriedenheitsskala (im Mittel 7,3 Punkte) im Vergleich zu unbehandelten Patienten (durchschnittlich 6,1 Punkte). Eine Behandlung mit Botulinumtoxin führte zu der höchsten Patientenzufriedenheit mit 7,6 Punkten.

3.5. Genetische Einflüsse

3.5.1. Vorkommen und Häufigkeit verschiedener genetischer Mutationen

Die Befragung der Probanden (n=71) nach einer etwaig durchgeführten genetischen Untersuchung und deren Resultat ergab, dass bei der überwiegenden Mehrheit der getesteten Patienten (n=34) eine Veränderung im SPG4-Gen zugrunde liegt (47,9%). Bei fünf Patienten (7%) wurde eine genetische Ursache in einem anderen Gen festgestellt (darunter SPG3, SPG7, SPG10, SPG17). Fünf weitere Patienten (7%) berichteten, dass ihre HSP-Diagnose auf dem Ergebnis einer genetischen Untersuchung basiert, jedoch die genaue genetische Form ihnen unbekannt ist. 16 der getesteten Patienten (22,5%) gaben einen unauffälligen Befund an. Elf Patienten (15,5%) haben keine genetische Testung durchführen lassen. Es ließ sich keine Korrelation zwischen Geschlecht und genetischer Veränderung finden.

Folgende graphische Abbildung 9 stellt eine Zusammenfassung der genetischen Diagnostik und deren Ergebnis dar.

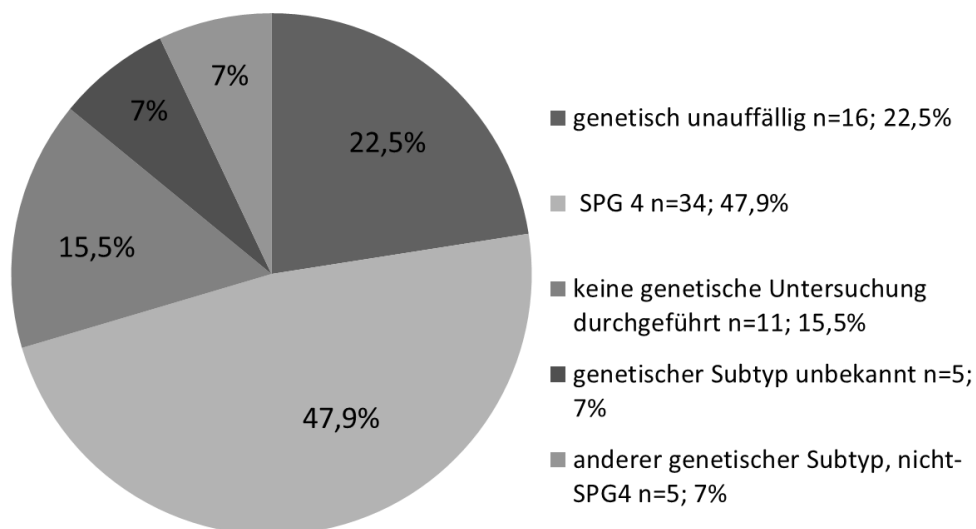


Abb. 9: Übersicht genetische Diagnostik und Befund.

Prozentuale Verteilung bezüglich durchgeführter genetischer Diagnostik und deren Ergebnis. Betrachtet werden alle HSP Patienten (n=71).

3.5.2. Einfluss der Genetik auf Krankheitsdauer- und beginn

Der Vergleich der Patienten mit vs. ohne bekanntem Gendefekt ergab keinen Unterschied beim Erkrankungsalter zwischen den beiden Gruppen. Betrachtet man die Gruppe der SPG4-positiven Patienten näher, so zeigt sich, zum Zeitpunkt der Untersuchung war ihre Krankheitsdauer länger als bei SPG4-negativen Patienten. Die urologische Krankheitsdauer lag bei den SPG4-positiven Probanden bei $16,2 \pm 15,2$ Jahren, bei SPG4-Negativen im Mittel bei $5,4 \pm 6,2$ Jahren. SPG4-positive Patienten zeigten im Vergleich zu den SPG4-negativen Patienten erst später (mit durchschnittlich 35 Jahren vs. 26,7 Jahre) erste urologische Symptome. Tabelle 7 zeigt einen Überblick des Patientenkollektivs mit der genetischen Verteilung, des Alters und der jeweiligen urologischen und motorischen Krankheitsdauer.

Merkmale		HSP gesamt n = 71	SPG4 n = 34	SPG4 – neg n = 16
Alter bei Untersuchung (in Jahren)	Mittelwert	55,4 ± 13,9	56,2 ± 9,8	53,3 ± 15,2
	Min.-Max.	11 – 85	34 – 78	14 – 78
Alter bei Beginn der motorischen Symptomatik (in Jahren)	Mittelwert	35,8 ± 15,6	34,2 ± 12,2	34,6 ± 18,8
	Min.-Max.	1 – 70	1 – 58	2 – 58
Alter bei Beginn der urologischen Symptomatik (in Jahren)	Mittelwert	43,1 ± 22,8	35 ± 17,5	26,7 ± 25,2
	Min.-Max.	5 – 82	5 – 71	35 – 60
Krankheitsdauer urologisch (in Jahren)	Mittelwert	14,5 ± 3,5	16,2 ± 15,2	5,4 ± 6,2
	Min.-Max.	1 – 64	1 – 64	1 – 18
Krankheitsdauer gesamt (in Jahren)	Mittelwert	20,7 ± 14,3	23 ± 13,3	16,8 ± 8,9
	Min.-Max.	2 – 68	3 – 51	2 – 68

Tab. 7: Übersicht klinischer Daten.

Alter bei Beginn der motorischen und urologischen Symptomatik, der urologischen und der gesamten Krankheitsdauer, sowie das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung der Patienten. Vergleich SPG4-positive, SPG4-negative (genetisch unauffällige) Patienten und alle HSP-Patienten mit Mittelwerten, Standardabweichung und der Altersspanne in absoluten Zahlen.

3.5.3. Einfluss der Genetik auf urologische Symptomatik

Lediglich drei der 34 SPG4-positiven Probanden gaben an, dass sie an *keiner* Blasenstörung leiden. Andersherum bedeutet dies: ein bemerkenswerter Anteil von 91,2% der SPG4-positiven Patienten sind von einer urologischen Symptomatik betroffen. Bei SPG4-positiven Patienten sollte somit gezielt nach urologischen Symptomen gefragt und diese behandelt werden (s. auch Kapitel 4: Diskussion). Gleichwohl litten aber auch neun der 16 Patienten ohne genetisch-gesicherte Diagnose an einer Blasenstörung. Auch waren SPG4-positive Patienten stärker betroffen: Der Mittelwert für die Schwere der Inkontinenz anhand des ICIQ-SF Summen Scores lag für SPG4-negative Patienten bei 5,2 ± 5,7, wohingegen der

Mittelwert für SPG4-positive Patienten $7,4 \pm 5,9$ betrug ($p=0,204$). Es zeigt sich außerdem eine Tendenz zur höheren Belastung im Alltag anhand des ICIQ-LUTSqol (s. Tab. 8). Folglich ist bei SPG4-positiven Probanden die urologische Symptomatik stärker ausgeprägt im Vergleich zu der Gruppe der SPG4-Negativen, jedoch blieb der Unterschied statistisch nicht-signifikant.

	SPG4-positiv n=34	SPG4-negativ n=16
ICIQ-SF-Score (Schwere der Inkontinenz)	$7,4 \pm 5,9$	$5,2 \pm 5,7$
ICIQ-LUTSqol-Score (Lebensqualität)	$77,3 \pm 57,4$	$62,4 \pm 77,6$
ICIQ-LUTSqol-Summenwert (alltägliche Belastung)	$61,8 \pm 46,5$	$48 \pm 61,7$
SCOPA-AUT-Score (autonome Dysfunktion)	$17,6 \pm 9$	$16 \pm 11,3$

Tab. 8: Übersicht Testergebnisse und genetischer Befund.

Vergleich der Ergebnisse der Tests (ICIQ-SF, ICIQ-LUTSqol, SCOPA-AUT). Betrachtet werden die zwei Gruppen SPG-positive vs. SPG4-negative Patienten. Angabe der Mittelwerte mit Standardabweichung. Drei der urologisch betroffenen Patienten ($n=53$) machten keine Angabe zum genetischen Befund.

ICIQ-SF: International Consultation on Incontinence Questionnaire – Short Form

ICIQ-LUTSqol: International Consultation on Incontinence Questionnaire - Lower Urinary Tract Symptoms Quality of Life

SCOPA-AUT: Scale for Outcomes in Parkinson’s disease for Autonomic Symptoms

3.6. Lebensqualität

3.6.1. Test ICIQ-LUTSqol: urologische Lebensqualität

Der Test ICIQ-LUTSqol (Frage Nr. 25–Nr. 44 des Fragebogens im urologischen Teil II, s. Anhang) dient der Beurteilung der aktuellen Lebensqualität bezogen auf die urologischen Störungen, an denen die Patienten leiden (s. Absatz 2.2.2). Es ergibt sich eine umso größere Einschränkung der Lebensqualität, je höher die erreichte Gesamtpunktzahl ist. Die 53

Patienten, die an einer Blasenstörung litten, erreichten insgesamt einen durchschnittlichen ICIQ-LUTSqol-Summenwert von $88,7 \pm 62,2$ Punkten von maximal 276 möglichen Punkten. Exemplarisch sei von der Vielzahl der im ICIQ-LUTSqol enthaltenen Aspekte die Frage (Nr. 29 Teil II des Fragebogens, siehe Anhang) nach durch ihre Blasenstörung verursachten Problemen im Umgang mit anderen Mitmenschen innerhalb der letzten vier Wochen hervorgehoben. Hierbei empfanden 60,6% der Probanden „keine Einschränkung“ im Umgang mit anderen Mitmenschen. Weitere 18,3% gaben an, dass sie sich „ein wenig“ durch ihr Blasenproblem eingeschränkt fühlen. Eine „mäßige“ Einschränkung beklagten 14,1% der Patienten und 5,6% fühlen sich „sehr“ eingeschränkt.

3.6.2. Einfluss des Geschlechts auf die Lebensqualität

Es fiel auf, dass Frauen eine statistisch signifikant ($p=0,046$) stärker eingeschränkte Lebensqualität im Vergleich zu Männern zeigten. Frauen ($n=28$) erreichten im Durchschnitt einen ICIQ-LUTSqol-Summenwert von $103,7 \pm 58,5$ Punkten, der Wert für Männer ($n=25$) lag hingegen bei $71,9 \pm 63,1$ Punkten. Bei Betrachtung des Belastungs-Summenwertes zeigte sich hier ebenfalls eine größere empfundene Belastung für Frauen im Vergleich zu Männern. Bei Frauen lag der Belastungs-Summenwert durchschnittlich bei $81,3 \pm 48,4$ Punkten (maximal erreichbarer Summenwert: 200 Punkte), hingegen zeigte sich bei Männern ein mittlerer Belastungs-Summenwert von $55,1 \pm 50,4$ Punkten ($p=0,036$). Einen detaillierten Überblick dieser Ergebnisse mit Geschlechtsverteilung erlaubt folgende Tabelle 9.

	Männer n=25	Frauen n=28	Gesamt n=53
ICIQ-SF-Score (Schwere der Inkontinenz)	6 ± 5,2	10,3 ± 4,8	8,3 ± 5,4
ICIQ-LUTSqol-Score (Lebensqualität)	71,9 ± 63,1	103,7 ± 58,5	88,7 ± 62,2
ICIQ-LUTSqol-Summenwert (alltägliche Belastung)	55,1 ± 50,4	81,3 ± 48,4	68,9 ± 50,6
SCOPA-AUT-Score (autonome Dysfunktion)	18,7 ± 9,4	18,7 ± 8,7	18,7 ± 8,9

Tab. 9: Übersicht Testergebnisse Geschlecht.

Vergleich der Ergebnisse der Tests (ICIQ-SF, ICIQ-LUTSqol, SCOPA-AUT).

Betrachtet werden die urologisch betroffenen Patienten (n=53),
dabei sind Männer und Frauen getrennt aufgelistet.

Angabe der Mittelwerte mit Standardabweichung.

ICIQ-SF: International Consultation on Incontinence Questionnaire – Short Form

ICIQ-LUTSqol: International Consultation on Incontinence Questionnaire - Lower Urinary
Tract Symptoms Quality of Life

SCOPA-AUT: Scale for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic Symptoms

3.6.3. Einfluss von Erkrankungsalter und -dauer auf die Lebensqualität

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter ($p=0,039$) Zusammenhang zwischen dem ICIQ-LUTSqol-Summenwert und dem Alter bei Beginn der motorischen Symptomatik. Gleichmaßen ließ sich eine positive ($p=0,011$) Relation des ICIQ-LUTSqol-Summenwertes mit dem Alter zu Beginn der urologischen Symptomatik finden. Folglich fühlten sich die Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung umso stärker in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt, je älter sie bei Beginn ihrer motorischen oder urologischen Störung waren.

Die empfundene Belastung im Alltag zeigte mit $p=0,012$ einen signifikanten Zusammenhang mit der urologischen Krankheitsdauer. Je länger ein Patient also an urologischen Beschwerden litt, desto größer war auch der Grad seiner Belastung im Alltag.

3.6.4. Einfluss der urologischen Symptomatik auf die Lebensqualität

Es findet sich eine hoch signifikante positive Korrelation ($p < 0,01$) zwischen der Schwere der Inkontinenz (ICIQ-SF Summen Score) und des Summenwerts der individuellen Belastung im Bereich der (urologischen) Lebensqualität. Die persönliche Lebensqualität wurde also umso schlechter bewertet, je schwerer der Grad der Inkontinenz des betroffenen Patienten war.

SPG4-positive Patienten ($n=34$) erreichten einen durchschnittlichen ICIQ-LUTSqol-Summenwert von $77,3 \pm 57,4$ Punkten, hingegen war die Gruppe der SPG4-negativen (genetisch unauffälligen) Patienten ($n=16$) in ihrer Lebensqualität im Mittel weniger eingeschränkt ($62,4 \pm 77,6$ Punkte).

3.6.5. Lebensqualität und autonome Dysfunktion anhand des SCOPA-AUT

Tests

Der SCOPA-AUT (Teil III des Fragebogens, Frage Nr. 45-70, s. Anhang) dient der Erfassung von autonomen Dysfunktionen (s. Absatz 2.2.3); Blasenstörungen stellen nur einen kleinen Teil der erfassten Symptome dar. Es fand sich eine hoch signifikante positive Korrelation ($p < 0,01$) des SCOPA-AUT-Summenscores mit dem ICIQ-SF-Summen score. Es gilt infolgedessen: je schwerer der ermittelte Grad der Inkontinenz, desto höher war auch der Grad der allgemeinen autonomen Dysfunktion. Ähnlich fand sich bezüglich der Lebensqualität eine hoch signifikante positive Korrelation ($p < 0,01$) zwischen dem ICIQ-LUTSqol-Summenwert und dem SCOPA-AUT-Summen score. Daraus lässt sich schließen, dass ein schwerer Grad der vegetativen Einschränkung auch mit einer großen Minderung der Lebensqualität von Patienten einhergeht. Es ließen sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede beim SCOPA-AUT Score feststellen.

4. Diskussion

Unter Hereditärer Spastischer Paraplegie (HSP) fasst man eine klinisch und genetisch heterogene Gruppe hereditärer neurodegenerativer Erkrankungen zusammen. Es können unterschiedliche Gene betroffen sein, die ein typisches Krankheitsbild verursachen. Kennzeichnend als Leitsymptom für die HSP ist eine progrediente spastische Muskeltonuserhöhung und Hyperreflexie der unteren Extremität und in der Folge eine Gangstörung, welche pathophysiologisch auf neurodegenerative Veränderungen des kaudalen Tractus corticospinalis zurückzuführen ist.

Ferner leiden über die Hälfte der HSP-Patienten zudem an urologischen Störungen [14, 24]. Obwohl diese urologischen Symptome schon seit langem ein wohlbekanntes und verbreitetes Problem bei HSP-Patienten darstellen [15, 23], ist es bisher unzureichend erforscht und dokumentiert, in welchem Ausmaß HSP-Patienten von urologischen Störungen betroffen sind, auf welche Art und Weise sich diese individuell manifestieren und welche Einschränkungen sie für das alltägliche Leben der Patienten bedeuten.

Die vorgelegte Dissertation hat die Symptome der HSP unter besonderer Berücksichtigung der auftretenden urologischen Störungen weiter charakterisiert. Es sollte demnach auf folgende Fragen eingegangen werden.

1. Auf welche Weise manifestieren sich urologische Störungen bei Hereditärer Spastischer Paraplegie? Welche Symptome beklagen die Patienten?
2. In welchem Zusammenhang stehen urologische Störungen mit anderen klinischen Parametern? Gibt es eine Korrelation zwischen den genetischen Subtypen der HSP und dem Vorkommen und der Art von urologischen Symptomen?
3. Welchen Einfluss haben urologische Störungen auf die Lebensqualität von HSP-Patienten?
4. Wie ist die Patientenzufriedenheit mit Blick auf die Behandlung urologischer Störungen?

Zur Beantwortung dieser Fragen wurden 71 HSP-Patienten auf postalischem Weg sowie via Email rekrutiert und detailliert zu ihrer (etwaigen) Blasenstörung befragt. Neben einer allgemeinen Anamneseerhebung, der Erfassung von persönlichen Daten und Fragen zum Krankheitsverlauf erhielten die Patienten einen ausführlichen eigens zusammengestellten Fragebogen (s. Anhang), der speziell auf urologische Symptome fokussierte. Die Kohorte ist vergleichbar mit den Probanden aus Studien in der Literatur [24-26] (Tab. 10) hinsichtlich des Alters, der Geschlechterverteilung und der Erkrankungsdauer. In der Diskussion sollen die gewonnenen Ergebnisse daher insbesondere in Bezug auf diese Studien betrachtet werden.

Die Ergebnisse werden im Folgenden anhand der Forschungsfragen zusammengefasst. Zudem werden die Implikationen für die klinische Arbeit und künftige Forschung kommentiert.

1. Auf welche Weise manifestieren sich urologische Störungen bei Hereditärer Spastischer Paraplegie? Welche Symptome beklagen die Patienten?

Von den 71 hier eingeschlossenen HSP-Patienten waren Dreiviertel (74,6%) von Blasenstörungen betroffen. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der Literatur, wobei die Rate der Betroffenen zwischen 50-78% lag: Salinas et. al fanden bei bis zu 50% ihrer HSP-Patienten eine urologische Mitbeteiligung [13]. In der Studie von Braschinsky et al. wurden in der untersuchten Kohorte (n=49) bei 77,6% der Patienten Blasenstörungen festgestellt [24]. Schüle und Kollegen registrierten in der bislang größten Studie aus dem Jahr 2016 (n=608) einen Anteil von 58%, die von Blasenstörungen betroffen waren [7]. Diese Daten lassen schlussfolgern, dass mindestens jeder zweite HSP-Patient von einer Form von urologischer Störung betroffen ist. Vor diesem Hintergrund wären genormte Untersuchungen z. B. in Form von urologischen Screening-Tests bei allen HSP-Patienten anzuraten, auch solchen, die sich vordergründig mit motorischen Beschwerden vorstellen, um urologische Manifestationen frühzeitig zu detektieren und den Patienten eine angemessene Behandlung ihrer urologischen Beschwerden zukommen zu lassen.

Eine zusammenfassende Übersicht der Ergebnisse der vorliegenden Studie besonders im Hinblick auf die diversen urologischen Symptome in Gegenüberstellung zu den Resultaten von Braschinsky et al., Fourtassi et al. und Joussain et al. findet sich in folgender Tabelle 10.

	Eigene Studie				Braschinsky et al 2010	Fourtassi et al 2012			Joussain et al 2016
	alle	Subgruppe SPG4-positiv	männl.	weibl.		alle	männl.	weibl.	
Initial rekrutierte Patienten	71	34			49 [9 Patienten (18%) SPG4 pos.]	n.a.			33
Mittleres Alter (Jahre)	55,4	56,2			50,9				62
Geschlecht (m:w)	34:37	14:20	34	37	30:19				23:10
Patienten mit urologischer Beteiligung	53	31	25	28	38	29	16	13	33
Anteil der Patienten mit urologischer Beteiligung in Prozent	74,6%	91,2%	67,6%	82,4%	77,6%	100%	100%	100%	100%
Mittleres Alter (Jahre)	57,6	56,1	56,9	58,3	n.a.	48,6	n.a.	n.a.	62
Häufige Miktionsfrequenz	24,5%	22,6%	16%	32,2%	55,1%	65,5%	43,8%	84,6%	n.a.
Entleerungsstörung	24,5%	35,5%	28%	21,4%	59,2%	51,7%	62,5%	38,5%	85%
Inkontinenz	26,4%	23,5%	16%	35,7%	69,4%	55,2%	37,5%	76,9%	54%
Restharn	9,4%	9,7%	12%	7,1%	36,7%	41,4% *	37,5% *	46,2% *	70%
Nykturie	81,1%	80,6%	80%	82,1%	k.D.	51,7%	37,5%	61,5%	56%
Harnrang	75,5%	74,2%	80%	71,4%	51%	72,4%	68,8%	76,9%	85%
Cystitis in Anamnese	22,6%	22,6%	28%	17,9%	42,9%	44,8%	n.a.	n.a.	25%
SCOPA-AUT (Mittelwert)	18,7±8,9	17,6±9,0	18,7±9,4	18,7±8,7	k.D.	k.D.			k.D.
ICIQ-SF (Mittelwert)	8,3±5,3	7,4±5,9	6,0±5,2	10,3±4,8	k.D.	k.D.			k.D.
ICIQ-LUTSqol (Mittelwert)	88,7±62,2	77,3±57,4	71,9±63,1	103,7±58,5	k.D.	k.D.			k.D.

Tab. 10: Zusammenfassung der Ergebnisse der vorliegenden Studie in Gegenüberstellung mit Resultaten vergleichender Studien.

ICIQ-SF: International Consultation on Incontinence Questionnaire – Short Form

ICIQ-LUTSqol: International Consultation on Incontinence Questionnaire - Lower Urinary

Tract Symptoms Quality of Life

SCOPA-AUT: Scale for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic Symptoms

* festgestellt mittels urodynamischer Diagnostik ; k.D. = keine Daten; n.a. = nicht angegeben

Eine Behinderung der ableitenden Harnwege durch eine neurologische Grunderkrankung kann urologische Folgeerkrankungen nach sich ziehen. Darunter fallen folgende Miktionsstörungen: unvollständige Blasenentleerung mit Verbleib von Restharn, Drang- oder Belastungsinkontinenz, Inkontinenz bei neurogener Detrusor-Überaktivität, Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination, Pollakisurie, Nykturie, Ischurie oder Cystitiden als Folge und Komplikationen der Blasenentleerungsstörungen.

Von diesen war die Nykturie die häufigste urologische Manifestation in der hier betrachteten Kohorte, wobei sich kein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied finden ließ (80% bei den männlichen, 82,1% bei den weiblichen Probanden). Dies ist ein höherer Anteil als in den Studien, die sich in der Literatur finden: Bei Fourtassi et al. beklagten insgesamt 51,7% der Patienten eine Nykturie, jedoch fiel der Anteil der Frauen (61,5%) hier deutlich größer aus als der Anteil der Männer (37,5%) (s. Tab. 12). In der Studie von Jousain et al. fand sich ein Anteil von 56% von Nykturie betroffenen Patienten [26]. Dabei sei angemerkt, dass die Nykturie zu den häufigsten urologischen Symptomen schlechthin zählt und auch in der Normalbevölkerung eine Prävalenz von ca. 10% vorliegt, wobei sie bei Männern und Frauen nahezu gleichermaßen oft auftritt, und die Anzahl der Betroffenen mit zunehmendem Alter linear steigt [35, 36]. Es ist erwiesen, dass die Schlafqualität nachts sowie die Lebensqualität tagsüber durch mehrfache nächtliche Blasenentleerungen und Unterbrechungen des Nachtschlafes eingeschränkt wird [37, 38]. Unzureichender oder unerholsamer Schlaf wiederum kann zu mangelnder Konzentrationsfähigkeit, einer Verschlechterung kognitiver Fähigkeiten, einer Leistungsminderung und insbesondere bei älteren Menschen zu einem erhöhten Sturzrisiko führen [39]. In der vorliegenden Studie lag der Anteil der älteren Patienten (über 70 Jahre) bei 14%, wohingegen der Anteil der jüngeren Patienten (unter 50 Jahre) bei 31% betrug. Gerade HSP-Patienten tragen zugleich von motorischer Seite ein erhöhtes Sturzrisiko.

Vor diesem Hintergrund bleibt die hier gefundene Häufigkeit von 80% beachtenswert und es ist ratsam, dass auch Neurologen die Nykturie in ihrer Anamnese erfassen und Patienten entsprechend beraten bzw. Vorkehrungen treffen.

Als zweithäufigstes urologisches Symptom beschrieben 75,5% der Patienten (n=53) Harndrang (s. Abb. 5 und Tab. 12). Ähnliches wurde auch in den Untersuchungen von Fourtassi et al. (72,4%) und Joussain et al. (85%) beobachtet.

Unterschiede fanden sich hingegen beim Symptom „Blasenentleerungsstörungen“, welches bei Voruntersuchungen bei mehr als der Hälfte (51,7% bei Fourtassi et al. und 59,2% der Probanden bei Braschinsky et al.) beobachtet wurde. Bei Joussain waren es sogar 85%, wohingegen in der hier betrachteten Auswertung nur 24,5% der Patienten Entleerungsstörungen angaben.

Auch hinsichtlich der „Inkontinenz“ und „Restharn“ lagen die Werte in der aktuellen Studie unter denen aus der Vorliteratur. So gaben in der vorliegenden Arbeit 26,4% der Patienten „Inkontinenz“ als häufige Manifestation ihrer Blasenstörung an, verglichen mit 55,2%, 54% bzw. 69,4% in der Literatur [24-26]. Das Symptom „Restharn“ beklagten hier lediglich 9,4% der Probanden, im Vergleich zu 36,7%, 41,4%, bzw. 70%. Die Divergenz der Ergebnisse beim Symptom „Restharn“ mag sich dadurch erklären lassen, dass die vorliegende Arbeit auf der Anamnese bzw. einem Selbstfragebogen ohne den Einsatz objektiver Messinstrumente beruht, während z.B. bei Braschinsky et al. und Fourtassi et al. eine sonographische Restharnbestimmung durchgeführt wurde [24, 25]. Es ist denkbar, dass Patienten unserer Kohorte zwar von Restharn betroffen sind, dies jedoch selbst nicht bemerken und daher in der Befragung verneinen, wodurch sich die falsch-niedrige Prävalenz erklären ließe.

Insgesamt einstimmig bleibt jedoch, dass von den bei der Befragung zur Auswahl stehenden urologischen Manifestationsarten, sowohl bei der hier vorliegenden Studie, als auch bei Braschinsky und Kollegen und Fourtassi und Kollegen „Restharn“ als das am seltensten auftretende urologische Symptom detektiert wurde [24, 25].

Unzureichende Blasenentleerung mit verbleibendem Restharn ist ein Risikofaktor für Harnwegsinfekte. Zudem wurde eine positive Korrelation zwischen Residualvolumina >100ml und der Spastizität der Beine nachgewiesen [24]. In der vorliegenden Arbeit fand sich, dass 22,6% (12 von den 53 urologisch betroffenen Patienten) von einmaligen oder wiederholten Cystitiden betroffen waren, wobei fünf der sieben Männer und alle Frauen einer Behandlung bedurften. Auch dies ist in Einklang mit einer der genannten Studien; so berichten Joussain et al., dass 25% ihrer betrachteten Patienten an febrilen Cystitiden

gelitten haben, weitere uro-nephrologische Komplikationen waren Urolithiasis (21%), Hydronephrosis (8%) und Nierenversagen (17%) [26]. Höhere Werte hingegen fanden Fourtassi et al. und Braschinsky et al. in ihren Kohorten mit einem Anteil von 44,8% bzw. 42,9% [24, 25] (siehe Tab. 12). Diese Diskrepanzen mögen sich durch die relativ kleinen Fallzahlen der Studien (n= 53; 33; 49; 29 Patienten) [24-26] erklären lassen, sodass keine sicheren Aussagen über die tatsächliche Häufigkeit des Auftretens von Cystitiden bei HSP gemacht werden können. In der bislang größten Studie von Schule et al. (n=608) werden keine Angaben zu Cystitiden gemacht. Weitere Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Cystitiden im Rahmen von HSP bieten sich somit an.

Zusammenfassend kann man sagen, dass im Hinblick auf die Manifestationen der urologischen Symptome die Ergebnisse dieser Arbeit mit der Literatur im Konsens stehen. Die teilweise abweichenden Zahlen könnten sich durch die allesamt relativ kleinen Größen der Kohorten erklären lassen. Auch die unterschiedliche demografische Verteilung und das Vorkommen verschiedener genetischer Subtypen der HSP (siehe auch unten) in den jeweiligen Populationen, in denen die Studien durchgeführt worden sind (Estland, Frankreich im Vergleich zu Deutschland), mag einen Einfluss auf die Befunde haben.

Bei der Gegenüberstellung der verschiedenen Studien ist außerdem zu bedenken, dass die Daten zur Harnblasensymptomatik in der vorliegenden Arbeit auf selbstberichteten und damit subjektiven Informationen aus einem Fragebogen basieren und keine einheitlichen objektiven Messmethoden zur Messung des Sphinktertonus, Harnresidualvolumen oder zur Abklärung von Entleerungsstörungen (z. B. mittels Sonografie, Uroflowmetrie oder Katheterisierung) zum Einsatz kamen. Eine Schwäche ist dabei, dass in der hier vorgelegten Studie die Patienten den Fragebogen ohne unmittelbaren direkten Kontakt zurückschickten und nicht, wie in den Studien von Braschinsky oder Fourtassi und Kollegen von Fachpersonal im Rahmen der klinischen Visite mit der Möglichkeit für Rückfragen hinsichtlich der urologischen Symptomatik befragt wurden. Dies war aufgrund der örtlichen Verteilung in unserer Studie nicht möglich.

2. In welchem Zusammenhang stehen urologische Störungen mit anderen klinischen Parametern? Gibt es eine Korrelation zwischen den genetischen Subtypen der HSP und dem Vorkommen und der Art von urologischen Symptomen?

In der hier untersuchten Kohorte zeigte sich eine signifikant positive Korrelation zwischen der Schwere der urologischen Beteiligung und dem Geschlecht, der Erkrankungsdauer (urologisch oder motorisch) und dem Alter der Probanden.

So korrelierte die Schwere der Inkontinenz (ermittelt anhand ICIQ-SF) mit dem weiblichen Geschlecht ($p=0,004$): Frauen waren im Vergleich zu den Männern (10,32 vs. 5,96 Punkte von 21 maximal zu erreichenden Punkten gemäß ICIQ-SF) stärker von Inkontinenz betroffen. Dies äußert sich in der erhöhten Häufigkeit und größeren Menge des unwillkürlichen Harnverlustes, den Situationen, in welchen der Harnverlust auftritt, sowie dem durch die Inkontinenz empfundenen Leidensdruck im Alltag der Patienten (s. Anhang, Fragebogen, Fragen Nr. 21-24). Ähnliches wurde auch in den Untersuchungen von Braschinsky et al. und Fourtassi et al. beobachtet: denn auch hier zeigte sich für Frauen in Relation zu Männern eine deutlich erhöhte Miktionsfrequenz [24, 25].

Eine mögliche Erklärung für diese Ergebnisse könnte man in den anatomischen geschlechtsspezifischen Unterschieden des Urogenitaltrakts (z. B. geringere Blasenvolumina [40], kürzere Urethra, Einfluss gynäkologischer Ereignisse, Beckenboden-Insuffizienz postpartum) finden [7]. Diverse Studien haben gezeigt, dass (auch gesunde) Frauen im Vergleich zu Männern häufiger an Symptomen der Inkontinenz leiden [41, 42]. Die Prävalenz der urologischen Inkontinenz wird bei Frauen im arbeitsfähigen Alter auf 18% geschätzt, wobei sie bis auf 55% im höheren Alter ansteigen kann [43].

Es ist nicht genau zu differenzieren, inwieweit die Inkontinenz bei Frauen ihren Ursprung in der HSP hat oder in welcher Ausdehnung auch andere Einflussfaktoren (physiologisch und pathologisch) hierbei eine Rolle spielen. Daher bleibt das Ausmaß eines Zusammenhangs von HSP und der stärkeren Ausprägung von Inkontinenz bei Frauen ungewiss und bietet sich für weitergehende Untersuchungen an.

Weitere Einflussfaktoren auf die Ausprägung der urologischen Symptomatik waren in der hier untersuchten Kohorte die Erkrankungsdauer (urologisch oder motorisch) und das Alter der Probanden. Es ließ sich ein Zusammenhang zwischen dem motorischen

Erkrankungsbeginn und dem Auftreten von Blasenstörungen in zeitlicher Relation dazu eruieren. Das motorische Erkrankungsalter korreliert hochsignifikant positiv ($p < 0,01$) mit dem urologischen Erkrankungsalter. Somit gilt: je früher ein Patient mit HSP motorisch symptomatisch wird, desto früher wird er auch urologische Symptome entwickeln. Im Hinblick auf die Diagnostik bedeutet dies, dass insbesondere langerkrankte HSP-Patienten gezielt auf urologische Störungen untersucht werden sollten. Es empfiehlt sich auch, diese Patientengruppen frühzeitig für das mögliche Auftreten urologischer Störungen (als Nebensymptom der HSP) zu sensibilisieren, um Komplikationen wie Cystitiden zu verhindern.

Im Widerspruch zu diesen oben genannten Ergebnissen stehen die Resultate von Braschinsky et al. und Fourtassi et al., die keinen Zusammenhang zwischen Alter oder Krankheitsdauer mit dem Vorkommen von urologischen Symptomen fanden [24, 25]. Dabei sei bemerkt, dass in den gegenübergestellten Studien die urologische und die motorische Krankheitsdauer nicht isoliert voneinander betrachtet wurden, sondern lediglich die Gesamt-Krankheitsdauer der HSP in die Analyse einbezogen wurde. Daher sind die Daten nur eingeschränkt direkt vergleichbar und es bedarf weiterer Studien, die die Assoziation des Alters und der Krankheitsdauer (urologisch und motorisch) mit der Prävalenz von urologischen Symptomen weiter untersuchen.

Ferner interessierte eine mögliche Assoziation der urologischen Symptomatik mit den genetischen Subtypen der HSP. Verschiedene Studien zeigten übereinstimmend, dass das SPG4-Gen weltweit die häufigste Mutation (40-50%) im Rahmen der HSP darstellt [10, 44-47]. SPG4 (SPAST) kodiert für das Protein Spastin, welches der AAA-Protein Familie der ATPasen angehört und sich auf dem Chromosom Locus 2p21-p22 befindet. Verschiedene Formen von Mutationen (Deletionen, Punkt-, Spleißsite-, Nonsense- und Missense-Mutationen) verursachen einen „loss of function“ (Haploinsuffizienz) des Spastin-Proteins und führen in Folge zu einer Beeinträchtigung von Prozessen, die das mikrotubuläre Zytoskelett aufrecht erhalten, was wiederum den axonalen Transport beeinflusst und in einer irreversiblen Degeneration der Axone resultieren kann – dies versteht sich als pathophysiologische Grundlage der Hereditären Spastischen Paraplegie [2, 13, 48, 49].

Auch in der hier vorliegenden Arbeit repräsentierten Patienten mit SPG4-Mutationen mit 48% den größten Anteil der Kohorte. Betrachtet man nun diese Gruppe der SPG4-Mutation-positiven Probanden, so zeigt sich hier ein auffallend großer Anteil von 91,2% urologisch betroffenen Patienten. Es lässt sich vermuten, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen dem positiven SPG4-Gen und dem Auftreten von urologischen Störungen existiert. Bislang liegen zu diesem Aspekt keine kontrollierten Studien vor, daher bietet sich der Zusammenhang für weitergehende Untersuchungen an.

Ähnliche Beobachtungen schildern Braschinsky et al.: auch hier waren Patienten mit SPG4-Mutationen häufiger urologisch betroffen, auch wenn dies statistisch nicht-signifikant blieb [24]. Anzumerken ist hierbei die verhältnismäßig kleine Anzahl von 9 SPG-positiven Probanden, während in der hier vorliegenden Studie 31 der 53 urologisch betroffenen Patienten eine SPG4 Mutation trugen. Insgesamt bleibt die Anzahl der SPG4-positiven Probanden jedoch relativ beschränkt und große Studien implizieren eine klinische Überschneidung der genetischen Subtypen [7].

Auch war die Inkontinenz bei SPG4-positiven Probanden im Vergleich zu SPG4-Negativen (genetisch unauffälligen) stärker ausgeprägt, gemessen anhand des ICIQ-SF-Tests (Mittelwert ICIQ-SF 7,4 vs. 5,2 Punkte). Ebenso hatten SPG4-Mutation-positiv Patienten eine Neigung zur höheren wahrgenommenen Belastung im Alltag (gemessen anhand des ICIQ-LUTSqol), ohne allerdings eine statistische Signifikanz zu erreichen. Eingeschränkt wird die Vergleichbarkeit zwischen der SPG4-positiven und -negativen Kohorte jedoch durch eine unterschiedliche durchschnittliche Krankheitsdauer, denn die SPG4-positiven Probanden waren zum Zeitpunkt der Untersuchung durchschnittlich drei Mal länger urologisch erkrankt. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass die genetische Diagnosefindung längere Zeit in Anspruch nimmt. Eine weitere Aufarbeitung dieser Aspekte bietet sich für zukünftige Studien an.

3. Welchen Einfluss haben urologische Störungen auf die Lebensqualität von HSP-Patienten?

HSP-Patienten weisen eine im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich verringerte Lebensqualität auf, die vor allem in dem Auftreten von körperlichen Einschränkungen begründet liegt [50]. Es ist erwiesen, dass körperliche Symptome und insbesondere urologische Störungen, die hier von besonderem Interesse sind, die Lebensqualität einschränken können [27, 28]. In dieser Arbeit wurde innerhalb des Spektrums der urologischen Störungen besonders das Symptom der urologischen Inkontinenz differenziert betrachtet. Es wurde mit Hilfe von Selbstbeurteilungsinstrumenten (*ICIQ-SF: International Consultation on Incontinence Questionnaire – Short Form* und *ICIQ-LUTSqol: International Consultation on Incontinence Questionnaire - Lower Urinary Tract Symptoms Quality of Life*) untersucht, ob die Patienten an einer Inkontinenz leiden und inwieweit diese Inkontinenz ihre Lebensqualität beeinträchtigt. Erwähnenswert ist der starke Effekt der Inkontinenz auf die empfundene Lebensqualität bzw. deren Beeinträchtigung – und dies beide Geschlechter betreffend. Dieses Resultat deckt sich mit den Ergebnissen in der Literatur, denn auch hier ließ sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen einer Inkontinenz und einer verringerten Lebensqualität zeigen. Das „*RAND 36-Item Health Survey 1.0 questionnaire*“ von Braschinsky et al., welches mentale und allgemeine Gesundheit, physische und soziale Fertigkeiten, Schmerz und Vitalität beurteilt, bestätigte ebenfalls eine Einschränkung der Lebensqualität von HSP-Patienten im Vergleich zur gesunden Allgemeinbevölkerung [50]. Eine reduzierte Lebensqualität spiegelt sich auch in einer Tendenz zur Depression wider [27, 28, 51]. Dabei fühlen sich Frauen mehr als Männer von einer Inkontinenz beeinträchtigt, wie Bedretdinova et al. in ihrer großen Studie (n=14.500) herausfanden [52]. Dieses Phänomen ließ sich auch in der hier vorliegenden Arbeit bei HSP-Patienten beobachten: In der Gruppe der Probanden, die urologische Störungen beschrieben, fühlten sich Frauen stärker eingeschränkt und mehr belastet als Männer.

Eine mögliche Erklärung für diese Ergebnisse könnten die Erkenntnisse der Studie von Denton et al. bieten [53]. Die Autoren gingen den Ursachen der geschlechtsspezifischen Unterschiede weiter nach und arbeiteten verschiedene Determinanten (u.a. strukturell, psycho-sozial, verhaltensbezogen, sozio-ökonomisch) als ursächlich für die höhere

Beeinträchtigung von Frauen in ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL: Health Related Quality of Life) heraus.

Im klinischen Alltag sollte daher insbesondere bei der Anamnesebefragung zur Inkontinenz Taktgefühl bewahrt werden. Einer Sorge um eine mögliche Stigmatisierung lässt sich begegnen, in dem Patienten darüber aufgeklärt werden, dass urologische Störungen weit verbreitet sind und Behandlungsmöglichkeiten bestehen.

Unter Betrachtung dieser Gesichtspunkte lässt sich zusammenfassend im Hinblick auf die HSP schlussfolgern, dass die urologische (Neben)Symptomatik der HSP eine massive und nicht zu vernachlässigende Belastung im Alltag mit Einschränkung der Lebensqualität für die betroffenen Patienten bedeutet, was einen wichtigen Befund der vorliegenden Arbeit darstellt. Eine standardisierte Anamnese zum Vorliegen einer urologischen Beteiligung und dem Einfluss auf die Lebensqualität sowie eine entsprechende interdisziplinäre Beratung und Behandlung sind angezeigt.

4. Wie ist die Patientenzufriedenheit mit Blick auf die Behandlung urologischer Störungen?

Patientenzufriedenheit steht in enger Relation mit Art und Umfang der ärztlichen Beratung bzw. Behandlung. Ein Aspekt der vorgelegten Studie war daher die die Frage, ob und an wen sich HSP-Patienten bezüglich ihrer urologischen Beschwerden wenden. Die überwiegende Mehrheit (88,7%) der urologisch beeinträchtigten Probanden gab an, sich professionellen Rat bei einem oder mehreren Ärzten gesucht zu haben. Dabei spielte es in Bezug auf die Patientenzufriedenheit durchaus eine Rolle, ob sie lediglich eine Fachdisziplin zu Rate zogen oder Ärzte verschiedener Disziplinen konsultierten. Die Behandlung durch einen Neurologen (im Vergleich zu anderen Fachärzten) wurde mit 8,7 von 10 Punkten am besten bewertet. Die Konsultation durch mehrere Fachdisziplinen hatte interessanterweise keinen zusätzlichen positiven Effekt auf die Patientenzufriedenheit. Die Qualität der Beratung und des Arzt-Patienten-Verhältnisses war somit von höherer Bedeutung als die schlichte Zahl der Arztkontakte.

Faktoren wie Wartezeiten, Dauer einer Konsultation und besonders die Arzt-Patient-Kommunikation sind dabei mit ausschlaggebend [54]. Auch der Erfolg oder Misserfolg der empfohlenen und durchgeführten Therapiemaßnahmen spielt eine wichtige Rolle [29]. Es ist hervorstechend, dass 11,3% aller urologisch betroffenen Patienten gar keine medizinische Betreuung bezüglich ihrer urologischen Symptomatik in Anspruch genommen haben, wobei 83,3% dieser Patienten sich eine Beratung gewünscht hätten. Ebenso bemerkenswert ist es, dass 37,7% der urologisch betroffenen Probanden keine entsprechende Therapie erhielten. Diese Beobachtung legt nahe, dass urologische Störungen im Rahmen der HSP bisher auch in der Praxis nicht ausreichend Beachtung fanden und insbesondere hier Verbesserungen angezeigt sind.

Zur medikamentösen Behandlung der neurogenen Harnblasenstörungen steht systemisch wirkende Medikation wie aus der Gruppe der Anticholinergika zur Verfügung. Diese sind jedoch oft nebenwirkungsreich (v. a. Mundtrockenheit) und die Wirkung bleibt unzureichend. Eine weitere, jüngere Therapieoption besteht in der Gabe von Botulinumtoxin, welches in verschiedenen Bereichen der Medizin als therapeutische Substanz angewendet wird, darunter z.B. in der Dermatologie, Orthopädie, Urologie und in der Neurologie [55]. Aktuelle Studien zeigen einen positiven Effekt der Anwendung von Botulinumtoxin bei Morbus Parkinson, Multipler Sklerosis, Rückenmarksverletzungen, idiopathischen neurogenen Blasenfunktionsstörungen, dystonischen Bewegungsstörungen, Tremor, Migräne u. a. [56-60].

Das vom Bakterium *Clostridium Botulinum* hergestellte Toxin zeigt seine Wirksamkeit auf die quergestreifte Muskulatur indem es die Freisetzung vom Transmitter Acetylcholin an der motorischen Endplatte einer Synapse selektiv reversibel hemmt wodurch die Weiterleitung eines Aktionspotentials blockiert wird und der betroffene Muskel in der Folge erschlafft [61]. Diese reversiblen relaxierenden Effekte einer lokalen Botulinumtoxininjektion werden sich zu eigen gemacht und als Therapiemaßnahme genutzt. Seit 2013 ist die Injektion von Botulinumtoxin in den Detrusor-Muskel als Therapiemaßnahme bei neurogener Detrusorüberaktivität in Deutschland zugelassen. Eine große aktuelle Meta-Analyse bestätigte die positiven Effekte von intravesikal appliziertem Botulinumtoxin bei der Behandlung von neurogener Detrusorüberaktivität [62]. Verschiedene weitere evidenz-basierte Studien zeigten positive Wirkung bei idiopathischen

neurogenen Harnblasenstörungen oder nach entzündlicher Schädigung des Rückenmarks (z.B. im Rahmen der Multiplen Sklerose). Die große randomisierte Doppelblindstudie von Visco et al. zeigte aktuell, dass intravesikal appliziertes Botulinumtoxin im Vergleich zu Solifenacin bei der Behandlung von Dranginkontinenz gleiche Wirksamkeit erzielt [63]. Botulinumtoxin verbesserte die klinischen Symptome wie Inkontinenz, Harndrang und Häufigkeit der Miktion und die urodynamischen Parameter (Harnblasenkapazität, intravesikaler Druck, Restharn) [57, 64]. Damit einhergehend zeigt sich auch eine validierte Verbesserung der Lebensqualität und Gesamtzufriedenheit der Patienten [65, 66].

Ein Aspekt der vorliegenden Dissertation war es daher zu beleuchten, ob und inwieweit Botulinumtoxin, welches eine attraktive minimalinvasive sowie nebenwirkungsarme Therapiealternative darstellt, als Therapieoption bei Blasenstörungen im Rahmen der HSP in Betracht gezogen wird [65]. Die Befragung der Probanden in der vorliegenden Arbeit ergab, dass Botulinumtoxin bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (90,1%) in verschiedenen Kontexten bekannt ist. Als Mittel gegen Blasenstörungen war Botulinumtoxin jedoch nur bei weniger als einem Fünftel (18,3%) der Probanden ein Begriff. Und nur drei Patienten berichteten, selbst bereits Botulinumtoxin zur Therapie ihrer Blasenstörung mittels intravesikaler Injektion erhalten zu haben. Angesichts der guten Effekte, die sich mit dieser Behandlung erzielen lassen, wäre eine verbesserte Information von Betroffenen und ein Zugang zu dieser Option zukünftig wünschenswert.

Nach unserem Wissen ist die vorliegende Dissertation die erste Arbeit, die den Faktor Patientenzufriedenheit mit HSP in Beziehung bringt. Zudem betrachtet sie die bislang größte Kohorte der urologisch betroffenen HSP-Patienten. Weitere Studien sind gleichwohl notwendig, um zu ermitteln, welche fachliche Expertise und welche Aspekte der ärztlichen Behandlung für die Zufriedenheit von HSP-Patienten mit urologischen Störungen ausschlaggebend sind und wie sie dazu beitragen können, die Patientenzufriedenheit zukünftig zu steigern.

5. Zusammenfassung

Hintergrund/Fragestellung:

Eine progrediente Spastizität der unteren Extremitäten ist das Kardinalsymptom der Hereditären Spastischen Paraplegie (HSP). Daneben leiden bis zu 75% der Betroffenen auch an nicht-motorischen Symptomen in Form urologischer Störungen, welche bisher weniger Beachtung fanden. Ziel der Arbeit war daher die detaillierte Charakterisierung urologischer Störungen bei HSP.

Methodik:

71 HSP-Patienten (37w, 34m, Durchschnittsalter 55,4 \pm 13,9 Jahre, mittleres Erkrankungsalter 35,8 \pm 15,6 Jahre, mittlere Krankheitsdauer 20,7 \pm 14,3 Jahre; 62% genetisch-gesicherte HSP) wurden mittels eines standardisierten eigens für die Studie entworfenen Fragebogens untersucht. Erfasst wurden Informationen zum allgemeinen Krankheitsverlauf der HSP, zur Manifestation der urologischen Symptomatik und der urologischen Lebensqualität unter Verwendung etablierter urologischer Skalen, sowie zur Patientenzufriedenheit.

Ergebnisse:

53 Patienten (74,6%) der untersuchten HSP-Kohorte gaben eine urologische Beteiligung an. Die vier häufigsten Manifestationen der urologischen Symptomatik waren Nykturie, Harndrang, Inkontinenz und Blasenentleerungsstörungen. Für über ein Drittel (n=26, 36,6%) waren –neben den prominenten motorischen Merkmalen– die Blasenstörungen das am meisten belastende Symptom; insbesondere die Inkontinenz war mit einer Einschränkung der Lebensqualität assoziiert, vor allem für weibliche Patienten. Bemerkenswerterweise erhielten 37,7% der urologisch betroffenen Probanden keine Therapie für die urologischen Symptome.

Schlussfolgerung:

Urologische Symptome treten bei HSP-Patienten sehr häufig auf und stellen eine erhebliche Belastung im Alltag mit Einschränkungen der Lebensqualität dar. Mehr als ein Drittel der betroffenen Patienten bleibt bislang unbehandelt. Eine interdisziplinäre Anbindung ist indiziert.

6. Literaturverzeichnis

1. Engmann B., Wagner A., Steinberg H. (2012): Adolf von Strumpell: a key yet neglected protagonist of neurology. *J Neurol*, 259, 2211-20
2. Noreau A., Dion P. A., Rouleau G. A. (2014): Molecular aspects of hereditary spastic paraplegia. *Exp Cell Res*, 325, 18-26
3. Fink J. K. (2013): Hereditary spastic paraplegia: clinico-pathologic features and emerging molecular mechanisms. *Acta Neuropathol*, 126, 307-28
4. Lo Giudice T., Lombardi F., Santorelli F. M., Kawarai T., Orlacchio A. (2014): Hereditary spastic paraplegia: clinical-genetic characteristics and evolving molecular mechanisms. *Exp Neurol*, 261, 518-39
5. Ruano L., Melo C., Silva M. C., Coutinho P. (2014): The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology*, 42, 174-83
6. Braschinsky M., Luus S. M., Gross-Paju K., Haldre S. (2009): The prevalence of hereditary spastic paraplegia and the occurrence of SPG4 mutations in Estonia. *Neuroepidemiology*, 32, 89-93
7. Schule R., Wiethoff S., Martus P., Karle K. N., Otto S., Klebe S., Klimpe S., Gallenmuller C., Kurzwelly D., Henkel D., Rimmel F., Stolze H., Kohl Z., Kassubek J., Klockgether T., Vielhaber S., Kamm C., Klopstock T., Bauer P., Zuchner S., Liepelt-Scarfone I., Schols L. (2016): Hereditary spastic paraplegia: Clinicogenetic lessons from 608 patients. *Ann Neurol*, 79, 646-58
8. Finsterer J., Loscher W., Quasthoff S., Wanschitz J., Auer-Grumbach M., Stevanin G. (2012): Hereditary spastic paraplegias with autosomal dominant, recessive, X-linked, or maternal trait of inheritance. *J Neurol Sci*, 318, 1-18
9. Reid E. (1997): Pure hereditary spastic paraplegia. *J Med Genet*, 34, 499-503
10. Hazan J., Fonknechten N., Mavel D., Paternotte C., Samson D., Artiguenave F., Davoine C.-S., Cruaud C., Dürr A., Wincker P., Brottier P., Cattolico L., Barbe V., Burgunder J.-M., Prud'homme J.-F., Brice A., Fontaine B., Heilig R., Weissenbach J. (1999): Spastin, a new AAA protein, is altered in the most frequent form of autosomal dominant spastic paraplegia. *Nature America Inc*, 23, 296-303

- 11.** Sauter S., Mitterski B., Klimpe S., Bonsch D., Schols L., Visbeck A., Papke T., Hopf H. C., Engel W., Deufel T., Epplen J. T., Neesen J. (2002): Mutation analysis of the spastin gene (SPG4) in patients in Germany with autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Hum Mutat*, 20, 127-32
- 12.** Solowska J. M., Baas P. W. (2015): Hereditary spastic paraplegia SPG4: what is known and not known about the disease. *Brain*, 138, 2471-84
- 13.** Salinas S., Proukakis, C., Crosby A., Warner, T. T. (2008): Hereditary spastic paraplegia: clinical features and pathogenetic mechanisms. *Lancet*, 7, 1127-38
- 14.** Fink J. K. (2003): Advances in the hereditary spastic paraplegias. *Experimental Neurology*, 184, 106-10
- 15.** Harding A. E. (1983): Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet*, 1, 1151-5
- 16.** Fink J. K. (2014): Hereditary spastic paraplegia: clinical principles and genetic advances. *Semin Neurol*, 34, 293-305
- 17.** Sauter S., Neesen J., Paulus W., Engel W. (2002): Hereditäre Spastische Paraplegie. *Dtsch Arztebl Int*, 99, 434-00
- 18.** Fink J. K. (1993): Hereditary spastic paraplegia overview. *GeneReviews*. University of Washington, Seattle
- 19.** Zhang Y., Roxburgh R., Huang L., Parsons J., Davies T. C. (2014): The effect of hydrotherapy treatment on gait characteristics of hereditary spastic paraparesis patients. *Gait Posture*, 39, 1074-9
- 20.** Geva-Dayan K., Domenievitz D., Zahalka R., Fattal-Valevski A. (2010): Botulinum toxin injections for pediatric patients with hereditary spastic paraparesis. *J Child Neurol*, 25, 969-75
- 21.** Motta F., Antonello C. E. (2014): Analysis of complications in 430 consecutive pediatric patients treated with intrathecal baclofen therapy: 14-year experience. *J Neurosurg Pediatr*, 13, 301-6
- 22.** Cartlidge N. E., Bone G. (1973): Sphincter involvement in hereditary spastic paraplegia. *Neurology*, 23, 1160-3
- 23.** Opjordsmoen S., Nyberg-Hansen R. (1980): Hereditary spastic paraplegia with neurogenic bladder disturbances and syndactylia. *Acta Neurol Scand*, 61, 35-41
- 24.** Braschinsky M., Zopp I., Kals M., Haldre S., Gross-Paju K. (2010): Bladder dysfunction in hereditary spastic paraplegia: what to expect? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81, 263-6

- 25.** Fourtassi M., Jacquin-Courtois S., Scheiber-Nogueira M. C., Hajjioui A., Luaute J., Charvier K., Maucort-Boulch D., Rode G. (2012): Bladder dysfunction in hereditary spastic paraplegia: a clinical and urodynamic evaluation. *Spinal Cord*, 50, 558-62
- 26.** Joussain C., Levy J., Charlanes A., Even A., Falcou L., Chartier-Kastler E., Denys P. (2016): Neurogenic detrusor overactivity in patients with hereditary spastic paraplegias. *Ann Phys Rehabil Med*, 59, 104
- 27.** Grimby A., Milsom, I., Molander, U., Wiklund, I. (1993): The influence of urinary incontinence on the quality of life of elderly women. *Age Ageing*, 22, 82-9
- 28.** Son Y. J., Kwon B. (2010): Predictive risk factors for impaired quality of life in middle-aged women with urinary incontinence. *Int Neurourol J*, 14, 250-5
- 29.** Hall J. A., Dornan M. C. (1988): Meta-analysis of satisfaction with medical care: description of research domain and analysis of overall satisfaction levels. *Soc Sci Med*, 27, 637-44
- 30.** Hall J. A., Blanch-Hartigan D., Roter D. L. (2011): Patients' satisfaction with male versus female physicians: a meta-analysis. *Med Care*, 49, 611-7
- 31.** Fan V. S., Burman M., McDonell M. B., Fihn S. D. (2005): Continuity of care and other determinants of patient satisfaction with primary care. *J Gen Intern Med*, 20, 226-33
- 32.** Lochman J. E. (1983): Factors related to patients' satisfaction with their medical care. *J Community Health*, 9, 91-109
- 33.** Bourion-Bedes S., Schwan R., Di Patrizio P., Vlamynck G., Viennet S., Schwartz M., Gaunard A., Bedes A., Clerc-Urmes I., Baumann C. (2017): The effects of patient and physician characteristics on early outpatient satisfaction with substance dependence care: results of the SUBUSQOL study. *Patient Prefer Adherence*, 11, 887-96
- 34.** Ressler B., Ammer K. (2010): Der ICIQ-SF als Messsystem zur Diagnose und Therapieverlauf der Harninkontinenz. *Österr Z Phys Med Rehabil*, 20, 27-33
- 35.** van Dijk L., Kooij D. G., Schellevis F. G., Kaptein A. A., Boon T. A., Wooning M. (2004): Nocturia: impact on quality of life in a Dutch adult population. *BJU Int*, 93, 1001-4
- 36.** Schatzl G., Temml C., Schmidbauer J., Dolezal B. (2000): Cross-sectional study of nocturia in both sexes: analysis of a voluntary health screening project. *Urology*, 56, 71-5
- 37.** Asplund R., Åberg H. (2009): Health of the elderly with regard to sleep and nocturnal micturition. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 10, 98-104

- 38.** Shao I. H., Wu C. C., Hsu H. S., Chang S. C., Wang H. H., Chuang H. C., Tam Y. Y. (2016): The effect of nocturia on sleep quality and daytime function in patients with lower urinary tract symptoms: a cross-sectional study. *Clin Interv Aging*, 11, 879-85
- 39.** Buchmann N., Spira D., Norman K., Demuth I., Eckardt R., Steinhagen-Thiessen E. (2016): Schlaf, Muskelmasse und Muskelfunktion im Alter. *Dtsch Arztebl Int*, 113, 253-60
- 40.** Wyndaele J. J. (1999): Normality in urodynamics studied in healthy adults. *J Urol*, 161, 899-902
- 41.** Irwin D. E., Milsom I., Hunskaar S., Reilly K., Kopp Z., Herschorn S., Coyne K., Kelleher C., Hampel C., Artibani W., Abrams P. (2006): Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol*, 50, 1306-14
- 42.** Hunskaar S., Lose G., Sykes D., Voss S. (2004): The prevalence of urinary incontinence in women in four European countries. *BJU Int*, 93, 324-30
- 43.** Smith A. P. (2016): Female urinary incontinence and wellbeing: results from a multi-national survey. *BMC Urol*, 16, 22
- 44.** Fonknechten N., Mavel D., Byrne P., Davoine C. S., Cruaud C., Bonsch D., Samson D., Coutinho P., Hutchinson M., McMonagle P., Burgunder J. M., Tartaglione A., Heinzlef O., Feki I., Deufel T., Parfrey N., Brice A., Fontaine B., Prud'homme J. F., Weissenbach J., Durr A., Hazan J. (2000): Spectrum of SPG4 mutations in autosomal dominant spastic paraplegia. *Hum Mol Genet*, 9, 637-44
- 45.** Tallaksen C. M. E., Durr A., Brice A. (2001): Recent advances in hereditary spastic paraplegia. *Curr Opin Neurol*, 14, 457-63
- 46.** Hentati A., Deng H. X., Zhai H., Chen W., Yang Y., Hung W. Y., Azim A. C., Bohlega S., Tandan R., Warner C., Laing N. G., Cambi F., Mitsumoto H., Roos R. P., Boustany R. M., Ben Hamida M., Hentati F., Siddique T. (2000): Novel mutations in spastin gene and absence of correlation with age at onset of symptoms. *Neurology*, 55, 1388-90
- 47.** Liao X., Huang M., Xing W., Wu X., Liao W., Wang X., Tang B., Shen L. (2018): Resting state fMRI studies in SPG4-linked hereditary spastic paraplegia. *J Neurol Sci*, 384, 1-6
- 48.** Depienne C., Stevanin G., Brice A., Durr A. (2007): Hereditary spastic paraplegias: an update. *Curr Opin Neurol*, 20, 674-80
- 49.** Lindsey J. C., Lusher M. E., McDermott C. J., White K. D., Reid E., Rubinsztein D. C., Bashir R., Hazan J., Shaw P. J., Bushby K. M. (2000): Mutation analysis of the spastin gene (SPG4) in patients with hereditary spastic paraparesis. *J Med Genet*, 37, 759-65

- 50.** Braschinsky M., Rannikmae K., Krikmann U., Luus S. M., Raidvee A., Gross-Paju K., Haldre S. (2011): Health-related quality of life in patients with hereditary spastic paraplegia in Estonia. *Spinal Cord*, 49, 175-81
- 51.** Ko Y., Lin S. J., Salmon J. W., Bron M. S. (2005): The impact of urinary incontinence on quality of life of the elderly. *Am J Manag Care*, 11, 103-11
- 52.** Bedretdinova D., Fritel X., Zins M., Ringa V. (2016): The effect of urinary incontinence on health-related quality of life: is it similar in men and women? *Urology*, 91, 83-9
- 53.** Denton M., Prus S., Walters V. (2004): Gender differences in health: a Canadian study of the psychosocial, structural and behavioural determinants of health. *Soc Sci Med*, 58, 2585-600
- 54.** Shirley E. D., Sanders J. O. (2013): Patient satisfaction: implications and predictors of success. *J Bone Joint Surg Am*, 95, 69
- 55.** Jankovic J. (2017): Botulinum toxin: State of the art. *Mov Disord*, 00, 1-8
- 56.** Jabbari B. (2016): History of botulinum toxin treatment in movement disorders. *Tremor Other Hyperkinet Mov*, 6, 394
- 57.** Schurch B., Stohrer M., Kramer G., Schmid D. 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, 692-7
- 58.** Kaviani A., Khavari R. (2017): Disease-specific outcomes of botulinum toxin injections for neurogenic detrusor overactivity. *Urol Clin North Am*, 44, 463-74
- 59.** Knupfer S. C., Schneider S. A., Averhoff M. M., Naumann C. M., Deuschl G., Junemann K. P., Hamann M. F. (2016): Preserved micturition after intradetrusor onabotulinumtoxinA injection for treatment of neurogenic bladder dysfunction in Parkinson's disease. *BMC Urol*, 16, 55
- 60.** Mehta S., Hill D., McIntyre A., Foley N., Hsieh J., Ethans K., Teasell R. W., Loh E., Welk B., Wolfe D. (2013): Meta-analysis of botulinum toxin A detrusor injections in the treatment of neurogenic detrusor overactivity after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 94, 1473-81
- 61.** Jiang Y.-H., Liao C.-H., Kuo H.-C. (2015): Current and potential urological applications of botulinum toxin A. *Nat Rev Urol*, 12, 519-33
- 62.** Ni J., Wang X., Cao N., Si J., Gu B. (2018): Is repeat botulinum toxin A injection valuable for neurogenic detrusor overactivity - a systematic overview and meta-analysis. *Neurourol Urodyn*, 37, 542-53

- 63.** Visco A. G., Brubaker L., Jelovsek J. E., Wilson T. S., Norton P., Zyczynski H. M., Spino C., Sirls L., Nguyen J. N., Rahn D. D., Meikle S. F., Nolen T. L. (2016): Adherence to oral therapy for urgency urinary incontinence: results from the anticholinergic versus botox comparison (ABC) trial. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*, 22, 24-8
- 64.** Schurch B., de Seze M., Denys P., Chartier-Kastler E., Haab F., Everaert K., Plante P., Perrouin-Verbe B., Kumar C., Fraczek S., Brin M. F. (2005): Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J Urol*, 174, 196-200
- 65.** Flynn M. K., Amundsen C. L., Perevich M., Liu F., Webster G. D. (2009): Outcome of a randomized, double-blind, placebo controlled trial of botulinum A toxin for refractory overactive bladder. *J Urol*, 181, 2608-15
- 66.** Sahai A., Khan M. S., Dasgupta P. (2007): Efficacy of botulinum toxin-A for treating idiopathic detrusor overactivity: results from a single center, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol*, 177, 2231-6

7. Anhang

Fragebogen: Harnblasenstörung bei Patienten mit HSP

(Teil I: Allgemein)

Name: _____ Telefonnummer: _____

Anschrift: _____

1. Wie alt sind Sie? _____ Jahre Geburtsdatum : __ / __ / __

2. Was war das erste Symptom Ihrer Erkrankung?

3. Wann begann die Schwäche/Lähmung der Beine?

Im Alter von _____ Jahren

4. Welches ist das Symptom Ihrer Krankheit, das Sie (abgesehen von der Schwäche/Lähmung der Beine) am meisten belastet?

5. Leiden Sie unter Blasenstörung? JA NEIN

6. Falls ja: Wann begannen die Blasenstörungen?

Im Alter von _____ Jahren

7. Mit anderen Worten: Was fiel zuerst auf?

- Die Schwäche der Beine kam zuerst
- Die Blasenstörung kam zuerst
- Beides entwickelte sich ungefähr zeitgleich

8. Mit eigenen Worten: Was ist die Hauptschwierigkeit mit der Blase?

Was gibt Ihnen Linderung? _____

9. Leiden Sie unter Blasenentzündungen?

- Ja, mehr als 4 mal im Jahr
- Ja, ca. 2 mal im Jahr
- Ja, ca. 1 mal im Jahr
- Seltener als 1 mal im Jahr

War eine Therapie nötig? Welche?

10. Welche weiteren HSP-Symptome belasten Sie?

11. Wer ist Ihr behandelnder Arzt? (bitte mit Ort oder Tel.)

- Hausarzt: _____
- Neurologe: _____

12. Wurden Sie auf erbliche Ursachen Ihrer HSP untersucht?

- JA NEIN Weiß nicht

13. Falls ja, welche genetische Unterform der HSP liegt bei Ihnen vor?

- SPG4
- SPG3A
- Eine andere Unterform, nämlich SPG _____
- Eine genetische Form wurde zwar gefunden, aber ich weiß nicht welche
- Man konnte trotz genetischer Untersuchung bislang keine genaue Ursache finden

14. Haben Sie die Blasenprobleme mit einem Arzt besprochen?

- Hausarzt
- Neurologe
- Urologe
- sonstiger Arzt
- Apotheker
- Familie oder Selbsthilfe
- Kein Arzt

Falls keine: hätten Sie gerne Rat? Ja Nein

19. Haben Sie schon einmal von Botulinumtoxin (Botox ©) gehört?

- NEIN
- JA
 - Ja, es wird für Falten eingesetzt
 - Ja, es hilft bei Spastik
 - Ja, es kann bei Harnblasenstörungen helfen
 - Ja, ich kenne es für andere Behandlungen,
wie z.B. _____

20. Haben Sie schon einmal Botulinumtoxin (z.B. Botox ©, Dysport © oder Xeomin ©) in die Blase erhalten?

- NEIN
- JA:
 - Ja, einmal mit gutem Effekt
 - Ja, mehrfach mit gutem Effekt
 - Ja, aber ohne Effekt
 - Ja, aber mit Nebenwirkungen:

24. Wann verlieren Sie Harn? *Bitte kreuzen Sie alle Felder an, die zutreffen*

- niemals – kein Harnverlust
- Harnverlust vor dem Erreichen der Toilette
- Harnverlust beim Husten oder Niesen
- Harnverlust während des Schlafens
- Harnverlust bei körperlicher Betätigung / sportlicher Aktivität
- Harnverlust nach dem Wasserlassen und Wiederankleiden
- Harnverlust ohne Erkennbare Ursache
- ständiger Harnverlust

Lebensqualität

Im Folgenden sind einige tägliche Aktivitäten angeführt, die durch Blasenprobleme beeinträchtigt werden können. Wie sehr beeinträchtigt Sie Ihr Blasenproblem?

Wir möchten Sie bitten, jede Frage zu beantworten. Kreuzen Sie einfach die Antwort an, die am besten auf Sie zutrifft. Bitte denken Sie dabei daran, wie es Ihnen in den letzten 4 Wochen im Durchschnitt erging.

25. a) In welchem Ausmaß beeinträchtigt Ihr Blasenproblem Sie bei Ihren Aufgaben im Haushalt (z.B. Putzen, Einkaufen, kleine Reparaturen im Haushalt, usw.)?

- überhaupt nicht
- ein wenig
- mäßig
- sehr

b) Wie sehr macht Ihnen das zu schaffen?

Bitte kreuzen Sie eine Zahl zwischen 0 (überhaupt nicht) und 10 (sehr) an.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Pkte.
überhaupt nicht sehr

26. a) Beeinträchtigt Ihr Blasenproblem Ihre berufliche Arbeit oder Ihre üblichen täglichen Aktivitäten innerhalb des Hauses?

- überhaupt nicht
- ein wenig
- mäßig
- sehr

b) Wie sehr macht Ihnen das zu schaffen?

Bitte kreuzen Sie eine Zahl zwischen 0 (überhaupt nicht) und 10 (sehr) an.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Pkte.
überhaupt nicht sehr

27. a) Beeinträchtigt Ihr Blasenproblem Ihre körperlichen Aktivitäten (z.B. Spaziergehen, Joggen, Sport, Gymnastik, usw.)?

- überhaupt nicht
- ein wenig
- mäßig
- sehr

b) Wie sehr macht Ihnen das zu schaffen?

Bitte kreuzen Sie eine Zahl zwischen 0 (überhaupt nicht) und 10 (sehr) an.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pkte.
überhaupt nicht											sehr

28. a) Beeinträchtigt Ihr Blasenproblem Ihre Fähigkeit Bus, Auto, Zug oder Flugzeug zu benutzen?

- überhaupt nicht
- ein wenig
- mäßig
- sehr

b) Wie sehr macht Ihnen das zu schaffen?

Bitte kreuzen Sie eine Zahl zwischen 0 (überhaupt nicht) und 10 (sehr) an.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pkte.
überhaupt nicht											sehr

29. a) Schränkt Ihr Blasenproblem Sie im Kontakt mit anderen Menschen ein?

- überhaupt nicht
- ein wenig
- mäßig
- sehr

b) Wie sehr macht Ihnen das zu schaffen?

Bitte kreuzen Sie eine Zahl zwischen 0 (überhaupt nicht) und 10 (sehr) an.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pkte.
überhaupt nicht											sehr

32. a) Beeinträchtigt Ihr Blasenproblem Ihr Sexualleben?

- nicht zutreffend
- überhaupt nicht
- ein wenig
- mäßig
- sehr

b) Wie sehr macht Ihnen das zu schaffen?

Bitte kreuzen Sie eine Zahl zwischen 0 (überhaupt nicht) und 10 (sehr) an.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pkte.
überhaupt nicht											sehr

33. a) Beeinträchtigt Ihr Blasenproblem Ihr Familienleben?

- nicht zutreffend
- überhaupt nicht
- ein wenig
- mäßig
- sehr

b) Wie sehr macht Ihnen das zu schaffen?

Bitte kreuzen Sie eine Zahl zwischen 0 (überhaupt nicht) und 10 (sehr) an.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pkte.
überhaupt nicht										sehr	

34. a) Sind Sie wegen Ihres Blasenproblems deprimiert?

- überhaupt nicht
- ein wenig
- mäßig
- sehr

b) Wie sehr macht Ihnen das zu schaffen?

Bitte kreuzen Sie eine Zahl zwischen 0 (überhaupt nicht) und 10 (sehr) an.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pkte.
überhaupt nicht										sehr	

35. a) Sind Sie wegen Ihres Blasenproblems besorgt oder nervös?

- überhaupt nicht
- ein wenig
- mäßig
- sehr

38. a) Fühlen Sie sich wegen Ihres Blasenproblems erschöpft/müde?

- nie
- manchmal
- oft
- immer

b) Wie sehr macht Ihnen das zu schaffen?

Bitte kreuzen Sie eine Zahl zwischen 0 (überhaupt nicht) und 10 (sehr) an.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pkte.
überhaupt nicht										sehr	

39. a) Tragen Sie Einlagen, um trocken zu bleiben?

- nie
- manchmal
- oft
- immer

b) Wie sehr macht Ihnen das zu schaffen?

Bitte kreuzen Sie eine Zahl zwischen 0 (überhaupt nicht) und 10 (sehr) an.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pkte.
überhaupt nicht										sehr	

40. a) Achten Sie darauf, wie viel Flüssigkeit Sie trinken?

- nie
- manchmal
- oft
- immer

b) Wie sehr macht Ihnen das zu schaffen?

Bitte kreuzen Sie eine Zahl zwischen 0 (überhaupt nicht) und 10 (sehr) an.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pkte.
überhaupt nicht											sehr

41. a) Müssen Sie Ihre Unterwäsche wechseln, weil sie nass geworden ist?

- nie
- manchmal
- oft
- immer

b) Wie sehr macht Ihnen das zu schaffen?

Bitte kreuzen Sie eine Zahl zwischen 0 (überhaupt nicht) und 10 (sehr) an.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pkte.
überhaupt nicht											sehr

42. a) Haben Sie Angst, schlecht zu riechen?

- nie
- manchmal
- oft
- immer

b) Wie sehr macht Ihnen das zu schaffen?

Bitte kreuzen Sie eine Zahl zwischen 0 (überhaupt nicht) und 10 (sehr) an.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pkte.
überhaupt nicht										sehr	

43. a) Ist Ihnen Ihr Blasenproblem peinlich?

- nie
- manchmal
- oft
- immer

b) Wie sehr macht Ihnen das zu schaffen?

Bitte kreuzen Sie eine Zahl zwischen 0 (überhaupt nicht) und 10 (sehr) an.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pkte.
überhaupt nicht										sehr	

44. Wie sehr beeinträchtigen die Blasenprobleme Sie insgesamt in Ihrem Alltag?

Bitte kreuzen Sie eine Zahl zwischen 0 (überhaupt nicht) und 10 (sehr) an.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Pkte.
überhaupt nicht										sehr	

(Teil III: SCOPA – AUT)

Anhand dieses Fragebogens würden wir gerne herausfinden, in welchem Ausmaß Sie im letzten Monat Probleme mit verschiedenen Körperfunktionen hatten, wie beispielsweise Schwierigkeiten mit dem Urinlassen oder mit exzessivem Schwitzen. Bitte beantworten Sie die Fragen, indem Sie ein Kreuz an jeweils der Stelle setzen, die am besten ihre Situation widerspiegelt. Falls Sie eine Antwort ändern wollen, füllen Sie bitte das „falsche“ Kästchen aus und setzen Sie das Kreuz in das korrekte. Falls Sie im letzten Monat Medikamente gegen eines der angesprochenen Symptome eingenommen haben, so beziehen sich die jeweiligen Fragen auf die Situation unter Medikamenteneinnahme.

45. Hatten Sie im letzten Monat Schwierigkeiten beim Schlucken oder mussten Sie würgen?

- nie
- selten
- regelmäßig
- oft

46. Ist Ihnen im letzten Monat Speichel aus dem Mund geflossen?

- nie
- selten
- regelmäßig
- oft

47. Ist Ihnen im letzten Monat Nahrung im Hals stecken geblieben?

- nie
- selten
- regelmäßig
- oft

48. Ist es im letzten Monat vorgekommen, dass sich während einer Mahlzeit sehr schnell ein Völlegefühl bei Ihnen eingestellt hat?

- nie
- selten
- regelmäßig
- oft

49. *Verstopfung ist eine Blockade des Darms, ein Zustand, in dem 2x oder weniger pro Woche Stuhlgang vorkommt.*

Hatten Sie im letzten Monat Probleme mit Verstopfung?

- nie
- selten
- regelmäßig
- oft

50. War Ihr Stuhlgang im letzten Monat mit einem größeren Kraftaufwand verbunden?

- nie
- selten
- regelmäßig
- oft

51. Hatten Sie im letzten Monat unkontrollierten Stuhlabgang?

- nie
- selten
- regelmäßig
- oft

In den Fragen 52 – 57 werden Probleme mit dem Urinlassen thematisiert. Falls Sie einen Urinkatheter verwenden, verdeutlichen Sie dies bitte durch Setzen eines Kreuzes im Kästchen „*Verwende Katheter*“.

52. Hatten Sie im letzten Monat Probleme, Urin halten?

- nie
- selten
- regelmäßig
- oft
- verwende Katheter

53. Hatten Sie im letzten Monat unkontrollierten Urinabgang?

- nie
- selten
- regelmäßig
- oft
- verwende Katheter

54. Ist es im letzten Monat vorgekommen, dass Sie nach dem Urinlassen das Gefühl hatten, ihre Blase sei nicht komplett entleert worden?

- nie
- selten
- regelmäßig
- oft
- verwende Katheter

55. War Ihr Urinstrahl im letzten Monat schwächer als üblich?

- nie
- selten
- regelmäßig
- oft
- verwende Katheter

56. Ist es im letzten Monat vorgekommen, dass Sie innerhalb von 2 Stunden nachdem Sie Urin gelassen hatten erneut Urin lassen mussten?

- nie
- selten
- regelmäßig
- oft
- verwende Katheter

57. Ist es im letzten Monat vorgekommen, dass Sie nachts Urin lassen mussten?

- nie
- selten
- regelmäßig
- oft
- verwende Katheter

58. Ist es im letzten Monat vorgekommen, dass Sie sich nach dem Aufstehen benommen fühlten, nicht richtig sehen oder nicht klar denken konnten?

- nie
- selten
- regelmäßig
- oft

59. Ist es im letzten Monat vorgekommen, dass Sie sich benommen fühlten, nachdem Sie eine Weile gestanden hatten?

- nie
- selten
- regelmäßig
- oft

60. Ist es in den letzten 6 Monaten vorgekommen, dass Sie ohnmächtig geworden sind?

- nie
- selten
- regelmäßig
- oft

61. Ist es im letzten Monat vorgekommen, dass Sie tagsüber exzessiv geschwitzt haben?

- nie
- selten
- regelmäßig
- oft

62. Ist es im letzten Monat vorgekommen, dass Sie während der Nacht exzessiv geschwitzt haben?

- nie
- selten
- regelmäßig
- oft

63. Ist es im letzten Monat vorgekommen, dass Ihre Augen überempfindlich auf helles Licht reagiert haben?

- nie
- selten
- regelmäßig
- oft

64. Wie häufig hatten Sie im letzten Monat Probleme, Kälte zu tolerieren?

- nie
- selten
- regelmäßig
- oft

65. Wie häufig hatten Sie im letzten Monat Probleme, Hitze zu tolerieren?

- nie
- selten
- regelmäßig
- oft

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Sexualität. Wir sind uns darüber im Klaren, dass Sexualität ein höchst intimes Thema ist. Dennoch würden wir Sie freundlich bitten, auch hier Antworten zu geben. Fragen bezüglich der sexuellen Aktivität schließen jegliche Form sexuellen Kontaktes ein, also die partnerschaftliche Form, sowie auch die Masturbation (Selbstbefriedigung). Mit dem Zusatzkästchen „nicht praktiziert“ können Sie verdeutlichen, dass die geschilderte Situation im letzten Monat nicht auf Sie zutraf, beispielsweise weil Sie sexuell nicht aktiv waren. Die Fragen 66 bis 68 sind speziell an **Männer** gerichtet, während die Fragen 69 und 70 speziell an **Frauen** gerichtet sind.

Die folgenden 3 Fragen richten sich nur an Männer

66. Waren Sie im letzten Monat impotent (unfähig, eine Erektion zu haben oder aufrecht zu erhalten)?

- nie
- selten
- regelmäßig
- oft
- nicht praktiziert

67. Wie oft war es Ihnen im letzten Monat nicht möglich zu ejakulieren?

- nie
- selten
- regelmäßig
- oft
- nicht praktiziert

68. Haben Sie im letzten Monat Medikamente gegen eine erektile Dysfunktion eingenommen? (falls ja, welche?)

- NEIN
- JA: _____

Die folgenden 2 Fragen richten sich nur an Frauen

69. Ist es im letzten Monat vorgekommen, dass Ihre Vagina während sexueller Aktivität zu trocken war?

- nie
- selten
- regelmäßig
- oft
- nicht praktiziert

70. Hatten Sie im letzten Monat Schwierigkeiten, einen Orgasmus zu erreichen?

- nie
- selten
- regelmäßig
- oft
- nicht praktiziert

Vielen Dank für die Teilnahme !

8. Danksagung

Zum ersten Mal im Leben eine wissenschaftliche Arbeit zu verfassen, stellt eine große Herausforderung dar. Ohne die maßgebliche Unterstützung, Mitarbeit und Hilfe von vielen Menschen wäre diese Promotionsschrift nie entstanden und hätte den Weg zwischen zwei Buchdeckel gefunden. Daher möchte ich mich bei den mir nahestehenden Menschen bedanken, die mich auf diesem Wege intensiv begleitet haben und ihren Teil dazu beigetragen haben, dass ich nun die Ehre habe, als Autorin dieser Arbeit genannt zu werden.

An allererster Stelle gilt mein größter Dank meiner Betreuerin, Prof. Dr. med. Susanne A. Schneider-Pils, ohne die es mir nicht möglich gewesen, wäre diese Dissertation zu erstellen. Von Anfang an hat sie mich vorbildlich angeleitet, mir die wissenschaftliche Herangehensweise nähergebracht und mich darin unterstützt, ein Gespür für das wissenschaftliche Arbeiten zu entwickeln. Sie stand mir mit Rat und Tat zur Seite, trotz der örtlichen Distanz und einiger Hürden, die sie mir zu bewältigen half. Ihre guten Ideen und die konstruktiven Verbesserungsvorschläge haben einen immensen Beitrag dazu geleistet, dass diese Arbeit Gestalt annehmen konnte und Feinschliff erhielt. Die Fachkompetenz, Zuverlässigkeit und die große Geduld, die sie an den Tag gelegt hat, waren eine unverzichtbare Hilfe, diese Arbeit zu gestalten und zu vollenden. Daher bedanke ich mich ausdrücklich bei meiner Doktormutter für das außerordentliche Engagement und ihre wichtige Beteiligung am Gelingen dieser Dissertation.

Des Weiteren gilt mein Dank dem ehemaligen Leiter der Neurologie des UKSH Kiel, Prof. Dr. med. G. Deuschl, unter dem ich die Arbeit begann, und der jetzigen Leiterin der Neurologie des UKSH Kiel, Prof. Dr. med. D. Berg, unter der ich die Arbeit nun zum Abschluss bringen konnte. Dank ihrer beiden Zustimmung und Wohlwollen ist die Entstehung dieser Arbeit erst möglich geworden.

Ich bedanke mich sehr bei den ärztlichen Kollegen der Klinik der Urologie des UKSH Kiel, Herrn Dr. med. M. Hamann und Frau Dr. med. S. Knüpfer, mit derer Hilfe der hier verwendete urologisch-neurologische Fragebogen entwickelt werden konnte und die mit

ihrem fachlichen Input und den Denkanstößen wesentlich zum Zustandekommen dieser Arbeit beigetragen haben.

Für die Unterstützung bei der methodischen Datenauswertung sorgte Frau Dr. B. Möller, die mir dabei half das statistische Dickicht zu überwinden.

Vielen Dank an Herrn Rudolf Kleinsorge vom Förderverein für HSP-Forschung e.V. und der HSP-Selbsthilfegruppe e.V. für die Hilfe beim Rekrutieren der Patienten und natürlich allen Studienteilnehmern selbst, die bereit waren Zeit und Mühe zu investieren, den Fragebogen auszufüllen und somit ihren unverzichtbaren Beitrag zu dieser Studie geleistet haben.

Darüber hinaus gilt mein Dank dem Forum Urodynamicum e.V., auf deren Jahrestagung ich die Arbeit mit ihren Ergebnissen präsentieren konnte. Dass die Studie dort mit dem Eugen-Rehfish-Preis für die beste wissenschaftliche Arbeit auf dem Gebiet der Grundlagenforschung ausgezeichnet wurde, empfinde ich als besondere Freude und Ehre sowie Würdigung meiner Arbeit.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen engsten Freunden bedanken, die mir alle eine wichtige Stütze während der Entstehung dieser Arbeit waren. Meinen Eltern, Skaiste und Markus Beckinger, und meiner Schwester Karolina danke ich für die moralische Unterstützung, Beratung und den Glauben an mich über all die Jahre des Studiums. Vielen Dank an Dr. Lena Ulbricht für die Orientierungshilfe. Lela Lindena, Ana Groh, Janine Lumen, Charis Ruhland und Anna Baring danke ich für die zahlreichen motivierenden Gespräche, die Ermunterungen und dafür, dass sie trotz meiner Klagen immer ein offenes Ohr und einen Rat für mich hatten.

Mein ganz besonderer Dank gilt Ulysses Ulbricht und unserem Sohn Hector, die mir jeden Tag aufs Neue Rückhalt, Inspiration und Lebensfreude schenken.

9. Veröffentlichungen

Viktoria Beckinger, Moritz Hamann, Stephanie Knüpfer, Günther Deuschl, Susanne A. Schneider. „Charakterisierung von urologischen Störungen bei Hereditärer Spastischer Paraplegie“ (2017). 10. Deutschen Kongress für Parkinson und andere Bewegungsstörungen in Baden-Baden (Poster)

Stephanie Knüpfer, **Viktoria Beckinger**, Moritz Hamann, Klaus-Peter Jüneman, Günther Deuschl, Susanne A. Schneider. „Charakterisierung von urologischen Störungen bei Hereditärer Spastischer Paraplegie“ (2017). 11. Nordkongress in Rostock Warnemünde (Vortrag)

Stephanie Knüpfer, **Viktoria Beckinger**, Moritz Hamann, Klaus-Peter Jüneman, Günther Deuschl, Susanne A. Schneider. „Charakterisierung von urologischen Störungen bei Hereditärer Spastischer Paraplegie“ (2018). Jahrestagung Forum Urodynamicum 2018 in Schwäbisch Hall (Vortrag)

Charakterisierung von urologischen Störungen bei Hereditärer Spastischer Paraplegie

Viktoria Beckinger¹, Moritz Hamann², Stephanie Knüpfer², Günther Deuschl¹, Susanne A. Schneider^{1,3}

1) Klinik für Neurologie, Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Kiel
2) Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Kiel
3) Abteilung für Neurologie, Ludwig-Maximilians-Universität München

Susanne.Schneider@med.uni-muenchen.de
viktoriaegle.beckinger@stu.uni-kiel.de

Hintergrund

Die Hereditäre Spastische Paraplegie (HSP) ist gekennzeichnet durch eine progrediente Spastizität der unteren Extremitäten.¹ Ursache dieser Erkrankung ist die langsam fortschreitende Degeneration des kaudalen Tractus corticospinalis und der Hinterstränge mit progressivem degenerativem Zellverlust.² Daneben leiden bis zu 75% der Betroffenen auch an nicht-motorischen Symptomen in Form urologischer Störungen.³ Ziel der Arbeit war daher die detaillierte Charakterisierung urologischer Störungen bei HSP.

Fragestellungen

- Auf welche Weise manifestieren sich urologische Störungen bei HSP? Welche Symptome beklagen die Patienten?
- Welchen Einfluss haben urologische Störungen auf die Lebensqualität und Patientenzufriedenheit? An welches Fachpersonal wenden sich betroffene Patienten, wie zufrieden sind sie mit der Behandlung ihrer urologischen Symptome durch verschiedene Fachdisziplinen?



Methodik

71 HSP-Patienten (34m, 37w, Durchschnittsalter 55,4 ± 13,9 Jahre, mittlere Krankheitsdauer 20,7 ± 14,3 Jahre; 62% genetisch gesicherte HSP) wurden mittels eines standardisierten eigens für die Studie entworfenen Fragebogens untersucht. Erfasst wurden Informationen zum allgemeinen Krankheitsverlauf der HSP und zur Manifestation der urologischen Symptomatik unter Verwendung etablierter urologischer Skalen, zur Patientenzufriedenheit und urologischen Lebensqualität.

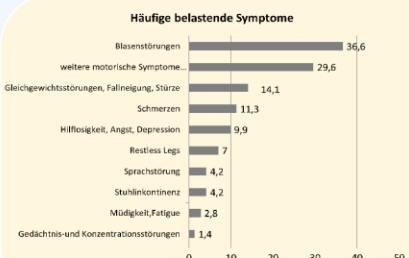


Abb.1: Häufigkeitsverteilung der Symptome. x-Achse: Anzahl der Patienten in Prozentangaben. y-Achse: die 10 am häufigsten im Freitext genannten Symptome der Patienten gemäß Fragebogen (angegebene Formulierungen sind Originaltext). Mehrfachnennungen waren möglich. Zur besseren Übersicht wurden die Angaben in Gruppen zusammengefasst.

Ergebnisse

53 Patienten (74,6%) der untersuchten HSP-Kohorte gaben eine urologische Beteiligung an. Die vier häufigsten Manifestationen der urologischen Symptomatik waren **Nykturie**, **Harndrang**, **Inkontinenz** und **Blasenentleerungsstörungen**. Für über ein Drittel (n=26; 36,6%) waren –neben den prominenten motorischen Merkmalen– die Blasenstörungen das am meisten belastende Symptom; insbesondere die Inkontinenz war mit einer Einschränkung der Lebensqualität assoziiert, vor allem für weibliche Patienten. Die Behandlung durch einen Neurologen (im Vergleich zu anderen Fachärzten) wurde mit 8,7 von 10 Punkten am besten bewertet. Die Konsultation durch mehrere Fachdisziplinen hatte keinen signifikanten Effekt auf die Patientenzufriedenheit. Bemerkenwerterweise erhielten 37,7% der urologisch betroffenen Probanden keine Therapie für die urologischen Symptome, wobei 83,3% der Patienten, die keinerlei ärztliche Beratung erhalten haben, sich eine wünschten.

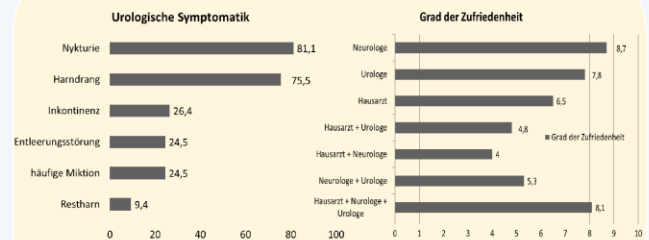


Abb.2: Häufigkeiten der urologischen Manifestationen. x-Achse: Anzahl der Patienten in Prozentangaben. y-Achse: die 5 am häufigsten im Freitext genannten Symptome gemäß des Fragebogens. Betrachtet wurden nur die Patienten, die an urologischen Symptomen leiden (n=53). Mehrfachnennungen waren möglich.

Abb.3: Grad der Zufriedenheit. Die durchschnittlichen Mittelwerte der Zufriedenheit der Patienten (n=53) mit ihrer in Anspruch genommenen Beratung bezüglich ihrer urologischen Störungen durch verschiedene Ärzte. x-Achse: Skala von 0 bis 10 Punkten, entsprechend dem Grad der Zufriedenheit. y-Achse: Kombinationen der aufgesuchten Ärzte.

Schlussfolgerung

Urologische Symptome treten bei HSP-Patienten sehr häufig auf und stellen eine erhebliche Belastung im Alltag mit Einschränkungen der Lebensqualität dar. Mehr als ein Drittel der betroffenen Patienten bleibt bislang unbehandelt. Standardisierte Untersuchungen z.B. in Form von Screening-Tests um urologische Störungen bei HSP-Patienten frühzeitig zu detektieren und eine angemessene interdisziplinäre Behandlung anbieten zu können, sind im Rahmen der HSP-Diagnostik angemessen und empfohlen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden im März 2018 auf der Jahrestagung des Forum Urodynamicum e.V. in Schwäbisch Hall vorgestellt und mit dem Eugen-Rehfishpreis für die beste wissenschaftliche Arbeit auf dem Gebiet der Grundlagenforschung ausgezeichnet.