

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Klinikdirektor:

Univ.-Prof. Dr. Michael Stöckle

Urodynamik in Mäusen:
Eine systematische Übersichtsarbeit

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität des Saarlandes

2020

Vorgelegt von

Carolyn Kaunisaho

Geb. am 12.03.1992 in Espoo, Finnland

Tag der Promotion: 16.11.2020

Dekan: Prof. M. D. Menger

Berichterstatter: Prof. M. Stöckle
Prof. M. W. Laschke

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung.....	1
2.	Einleitung	5
2.1.	Anatomie des unteren Harntraktes	5
2.2.	Lower urinary tract symptoms.....	8
2.2.1.	Definition und Epidemiologie	8
2.2.2.	Diagnostik.....	11
2.2.3.	Therapie	12
2.3.	Die Maus als Tiermodell	13
2.4.	Zystometrie der Maus.....	14
2.4.1.	Definition und Durchführung	14
2.4.2.	Alternativen und Variationen zur klassischen invasiven Zystometrie.....	16
2.5.	Translatationaler Wert der Urodynamik in Mäusen und Problemidentifikation	17
3.	Ziel der Studie	19
4.	Material und Methoden.....	20
4.1.	Studienprotokoll.....	20
4.2.	Literaturrecherche	20
4.3.	Studienauswahl	21
4.4.	Studienmerkmale und Datenextraktion	22
4.4.1.	Eigenschaften der Mäuse	25
4.4.2.	Eigenschaften der Zystometrie	27
4.4.3.	Parameter.....	28
4.5.	Qualitätsbeurteilung.....	28
4.6.	Datensynthese und Analyse	29
5.	Ergebnisse	30
5.1.	Ergebnisse der Literaturrecherche.....	30
5.2.	Wiedergabe der Ergebnisse	33
5.3.	Ergebnisse der Tiereigenschaften	34

5.3.1.	Anzahl der Mäuse.....	34
5.3.2.	Lieferant der Mäuse und Mausstamm.....	34
5.3.3.	Geschlecht, Alter und Gewicht.....	37
5.3.4.	Scheinintervention und Lichtzyklus	38
5.4.	Ergebnisse der Zystometrieigenschaften.....	39
5.4.1.	Zeitpunkt und Dauer der Messung.....	39
5.4.2.	Fixierung und Katheterisierung	40
5.4.3.	Anästhesie.....	40
5.4.4.	Infusion.....	41
5.4.5.	Elektromyographie.....	42
5.5.	Berichterstattung der Tier- und Zystometrieigenschaften zusammengefasst	42
5.6.	Ergebnisse der Messparameter.....	44
5.6.1.	Häufigkeiten von gemessenen Parametern	44
5.6.2.	Berichterstattung	44
5.6.3.	Miktionsvolumen, Miktionsintervall und Maximaler Blasendruck	45
5.6.4.	Median-, Mittel-, Minimal- und Maximalwerte	49
5.6.5.	Abweichende Nomenklatur der Messparameter	52
5.7.	Risiko für Bias	53
6.	Diskussion.....	55
6.1.	Studiendesign und Studienkollektiv	55
6.2.	Eingeschlossene Studien	55
6.3.	Zystometrien und nicht invasive Messungen	56
6.4.	Diskussion der Berichterstattung von Tier- und Zystometrieigenschaften.....	56
6.4.1.	Lieferant der Mäuse und Mausstamm.....	56
6.4.2.	Geschlecht, Alter und Gewicht.....	58
6.4.3.	Scheinintervention, Lichtzyklus und Tierhaltung	59
6.4.4.	Zeitpunkt und Dauer der Messung.....	60
6.4.5.	Fixierung und nicht Einschränkung der Bewegung	61
6.4.6.	Art der Katheterisierung, Katheterart und Kathetergröße	62

6.4.7.	Anästhesie.....	63
6.4.8.	Infusion.....	64
6.5.	Problematik der starken Heterogenität und lückenhaften Berichterstattung der Studien	64
6.6.	Diskussion der Messwerte.....	65
6.7.	Bias.....	67
6.8.	Ausblick.....	69
7.	Schlussfolgerung.....	72
8.	Abkürzungsverzeichnis	74
9.	Abbildungsverzeichnis.....	75
10.	Tabellenverzeichnis.....	76
11.	Literaturverzeichnis	77
12.	Eingeschlossene Studien	85
13.	Anhang.....	94
13.1.	Anhang: SYRCLE Protokoll - Systematic Review of lower urinary tract function in rodents	95
13.2.	Anhang: The ARRIVE guidelines (Animal Research: Reporting In Vivo Experiments)	103
14.	Danksagung.....	106
15.	Lebenslauf	107

1. Zusammenfassung

Urodynamik in Mäusen: Eine systematische Übersichtsarbeit

Hintergrund: Nagetiere werden seit vielen Jahren verwendet um die Funktion der unteren Harnwege zu erforschen. Mausmodelle sind führend in der Genforschung und werden häufig in urodynamischen Untersuchungen eingesetzt. Im Vergleich zur Forschung am Menschen wird die Tierforschung weniger durch Standards kontrolliert, was zu einer großen Heterogenität und schlechten Vergleichbarkeit der Studien führt. Das Ziel dieser systematischen Arbeit war es einen Überblick über die veröffentlichte Literatur von urodynamischen Studien in Mäusen zu geben, Qualitätskriterien zu ermitteln und normative Werte für die Urodynamik in Mäusen zu definieren.

Material und Methoden: Eine systematische Suche wurde in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE, SCOPUS und PubMed durchgeführt. Der Fokus lag auf Studien, die Zystometrien durchführen. Studien wurden auf Qualität geprüft und zusätzlich zu den Ergebniswerten wurden Informationen zum experimentellen Aufbau sowie zu Eigenschaften der Mäuse extrahiert.

Ergebnis: Es wurden 2718 Publikationen identifiziert, von denen 162 über Untersuchungen der Funktion des unteren Harnweges in Mäusen berichteten. Basierend auf den vorher definierten Einschlusskriterien wurden 86 Studien für die abschließende Analyse extrahiert. Die Qualitätsbewertung basierend auf dem Bias-Risiko-Tool des Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation für Tierstudien ergab ein mittleres bis hohes Verzerrungsrisiko in den eingeschlossenen Publikationen. Aufgrund des Fehlens von Richtlinien für die Urodynamik in Mäusen, wurde eine große Heterogenität von Methoden und Zystometrieaufbauten entdeckt, beispielsweise die Verwendung unterschiedlicher Mausstämme, eine extreme Spannweite des Alters von 5 bis 104 Wochen, unterschiedliche Gewichte und Geschlecht, verschiedene Arten der operativen Harnblasenkatheterisierung, Verwendung unterschiedlicher Kathetergrößen und -materialien, verschiedene Anästhetika und deren Kombinationen in unterschiedlichen Dosierungen sowie verschiedene Infusionsgeschwindigkeiten. Diese Heterogenität ist bedeutsam, da alle diese Faktoren als relevante Einflussfaktoren von urodynamischen Untersuchungen beschrieben worden sind. Darüber hinaus gab es keine einheitliche Terminologie und Definitionen verwendeter Messparameter. In der Literatur wurden eine Reihe von Synonymen verwendet, aber auch unterschiedliche Definitionen identischer Begriffe kamen vor. Es wurde festgestellt, dass eine unvollständige und nicht detaillierte Berichterstattung ein generelles Problem ist. In allen

Publikationen fehlten Informationen zu den wichtigsten Aspekten von Studien- und Versuchsaufbauten. Insgesamt lag die durchschnittliche Quote der Berichterstattung pro Einflussfaktor bei 69,9 %. Die Kombination aus unvollständiger Berichterstattung und Heterogenität der Studien verhindert eine aussagekräftige Analyse und Identifizierung normativer Werte, da für jede Berechnung die Konstellation der verschiedenen Modifikatoren (unter anderem Alter, Geschlecht und Mausstamm, Art des Katheters, Infusionsflüssigkeit und -geschwindigkeit) in Betracht gezogen werden muss. Somit konnte keine Metaanalyse durchgeführt werden. Die Ergebnisse werden stattdessen rein deskriptiv beschrieben. Aktuell ist eine Webseite in Entwicklung worüber diese Daten öffentlich zugänglich gemacht und fortlaufend aktualisiert werden können.

Fazit: Obwohl das ursprüngliche Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit, Normwerte für die Urodynamik in Mäusen zu definieren zu können, nicht erreicht werden konnte, konnten die Probleme der veröffentlichten Studien eindeutig identifiziert werden. Um die Vergleichbarkeit präklinischer Studien und ihren translationalen Wert in der Humanforschung zu verbessern, zeigt die vorliegende Arbeit die Notwendigkeit folgender Punkte auf:

1. Die Standardisierung der Terminologie in der Urodynamik an Mäusen
2. Die Erstellung von Empfehlungen für Standard Operating Procedures für urodynamische Untersuchungen in Mäusen
3. Die vollständige und detaillierte Berichterstattung über Studien- und Versuchsaufbau in Publikationen

Urodynamics in mice: A systematic review

Introduction & Objective: Rodents have served to study the function of the lower urinary tract for many years. Mice models are leading in genetic research and widely used in urodynamic investigations. Compared to humans animal research is less controlled by standards which leads to a wide heterogeneity and poor comparability of studies. The aim of this systematic review was to provide an overview of the prevailing literature on urodynamic investigations studies in mice, to identify quality parameters for future studies and to define normative values for urodynamic investigations in mice.

Materials and Methods: A systematic search was conducted on EMBASE, MEDLINE, SCOPUS and PubMed database. The focus was set on studies performing cystometries. Studies were assessed for quality. In addition to outcome values, information on experimental setup as well as mice characteristics were extracted.

Results: 2718 publications were identified, out of which 162 reported on urodynamic investigations in mice. Based on our inclusion criteria 86 studies were extracted for the final analysis. Quality assessment based on the Bias Risk Tool for Animal Studies of the Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation revealed a medium to high risk of bias in the included publications. Due to the lack of guidelines on rodent urodynamic investigations, a great heterogeneity of methods and cystometry setups were discovered, for example the use of different mouse strains, an extreme span of age from 5 to 104 weeks, varying weights and gender, different types of operative bladder catheterization, varying catheter sizes and materials, different anaesthetics and their combinations in varying doses as well as diverse infusion speeds. This heterogeneity is crucial as all these factors have been described as relevant confounders influencing urodynamic investigations. Furthermore there was no consistency of terminology and definition of measurement parameters used. A number of synonyms were used in the literature but also varying definitions of identical terms occurred. We identified incomplete and undetailed reporting being a general problem. All publications lacked information on key aspects of study and experimental setups. Overall, the average reporting rate per urodynamic investigation influencing factor was 69,9 %. The combination of incomplete reporting and heterogeneity of studies prevent a meaningful analysis and identification of normative values as for each calculation the constellation of the different modifiers (among others age, sex and strain of mouse, type of catheter, infusion liquid and speed) has to be considered. Thus, no meta-analysis could be performed. The results are instead described purely descriptively. Currently, a website is under development that allows these data to be made publicly available and being updated on an ongoing basis.

Conclusion: Although the original goal of this systematic review to extract normative values of urodynamic investigations in mice could not be achieved, we clearly identified the problems of published studies. To improve the comparability of preclinical studies and their translational value on human research, the present systematic review demonstrates the need of:

1. A standardisation of terminology in rodent urodynamic investigations
2. Establishment of standard operating procedure recommendations for urodynamic investigations in rodents
3. Complete and detailed reporting on study and experimental setup in publications

2. Einleitung

2.1. Anatomie des unteren Harntraktes

Der untere Harntrakt des Menschen besteht aus der Blase und der Harnröhre. Unterschiede des unteren Harntraktes zwischen den Geschlechtern ergeben sich aus den verschiedenen Sexualfunktionen und der ungleichen Anatomie des Beckens. Im Folgenden wird die Anatomie am Beispiel des männlichen unteren Harntraktes erläutert. (Fisang 2014, Schiebler 2007)

Die Harnblase (*vesica urinaria*) (Abbildung 1), ist ein muskuläres Hohlorgan und liegt extraperitoneal im kleinen Becken hinter der Symphysis pubis. Sie dient als Reservoir und speichert Urin, welcher in den Nieren produziert wird und über die beiden Harnleiter in die Harnblase gelangt. Neben der Urinspeicherung ist die Harnblase durch Druckaufbau für das Urinieren zuständig.

Die menschliche Blase lässt sich in vier Bereiche unterteilen. Die Apex vesicae bildet den kranialen Bereich und wird vom Peritoneum urogenitale bedeckt. Der darunter gelegene prä- bzw. extraperitoneale Corpus vesicae grenzt kaudal an den extraperitoneal gelegenen Fundus vesicae. Hier liegt das Trigonum vesicae, welches durch die innere Harnröhrenöffnung sowie lateral durch die Mündungen der beiden Ureteren begrenzt wird. Es handelt sich dabei um ein faltenfreies Dreieck, in dessen Bereich Schleimhaut und Muskelschicht unverschiebbar miteinander verbunden sind. Nach kaudal verjüngt sich die Harnblase trichterförmig zum Cervix vesicae und setzt sich in die Urethra fort.

Die ableitenden Harnwege, somit auch die Harnblase, werden von einem mehrschichtigen Übergangsepithel, dem Urothel, ausgekleidet. Es besteht aus dem Stratum basale, Stratum intermedium und dem Stratum superficiale. Die oberflächlichen Zellen, auch als Deckzellen bezeichnet, sind größer als die Zellen der tieferen Schichten. Sie sind oft polyploid und besitzen mehrere Zellkerne. Durch Oberflächenvergrößerung und -verkleinerung können sie sich an Veränderungen des Dehnungszustands anpassen. Ermöglicht wird dies durch Ein- und Ausbau von subapikal gelegenen Vesikeln in die Zellmembran. Uroplakine (Transmembranproteine) und interzelluläre Tight Junctions machen aus dem Urothel ein mechanisch und chemisch widerstandsfähiges Gewebe und dienen dem Harn gegenüber als Permeabilitätsschranke. (Lüllmann-Rauch 2012)

Unter dem Urothel befindet sich die Lamina propria mit kollagenen und elastischen Fasern sowie die Tunica muscularis. Sie wird gebildet durch den Musculus detrusor vesicae, eine

Schicht aus miteinander verflochtenen glatten Muskelfasern. In der Nähe der Harnröhrenöffnung sind diese Muskelfasern in drei Schichten angeordnet und verlaufen kreisförmig um den Blasen Hals. Sie bilden den inneren Schließmuskel und sorgen so für die Speicherung des Urins.

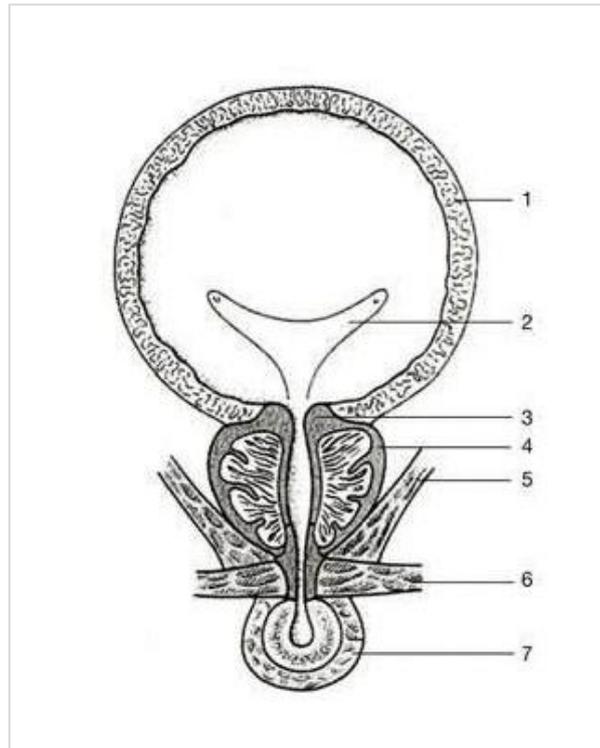


Abbildung 1: Anatomie des männlichen unteren Harntraktes

- 1) Detrusor, 2) Trigonum, 3) Cervix vesicae, 4) Prostata, 5) Musculus levator ani,
6) Musculus transversus perinealis, 7) Musculus bulbospongiosus
(Braun 2012)

Die arterielle Versorgung erfolgt über die Arteria vesicalis superior aus der Arteria umbilicalis und der Arteria vesicalis inferior direkt aus der Arteria iliaca interna. Die Miktion erfordert eine komplexe Zusammenarbeit von autonomen und somatischen Nerven. Für die Innervation verlaufen sympathische Nervenfasern aus den Segmenten Th10 - L2 im Nervus hypogastricus, und bewirken die Detrusormuskelentspannung sowie die Kontraktion des inneren Sphinkters, und sind somit während der Urinspeicherung aktiv. Parasympathische Nervenfasern aus der S2 - S4 -Region, bekannt auch als das spinale Miktionszentrum, erreichen die Blase mit dem Nervus iliacus und bewirken eine Detrusorkontraktion und Relaxation des inneren Sphinkters, und sind somit während der Miktion aktiv. Der äußere Harnröhrenschließmuskel Musculus sphincter urethrae externus besteht aus Skelettmuskelfasern und steht unter willkürlicher Kontrolle. Er wird vom somatischen Nervus pudendus innerviert, der ebenfalls vom Plexus sacralis aus dem Miktionszentrum stammt.

Verantwortlich für die Weiterleitung afferenter sensorischer Information sind abführende Axone im N. iliacus, N. pudendus und N. hypogastricus.

Die Harnröhre bildet den terminalen, kaudalen Abschnitt des unteren Harntraktes und ist bei Männern ca. 20 cm lang. Sie kann in drei Teile unterteilt werden. Die Pars prostatica der Urethra verläuft durch die Prostata, eine exokrine Drüse unmittelbar unter der Blase gelegen, deren Funktion es ist ein Sekret als Teil der Samenflüssigkeit zu produzieren. Normalerweise entspricht die Größe des Organs der eines Golfballes, jedoch kann es vor allem im Alter zu Größenzunahme der Drüse kommen. Man unterscheidet einen rechten und linken Drüsenlappen, die durch einen Isthmus verbunden sind. Bei den paarig angelegten Ejakulationskanälen Ductuli ejaculatorii handelt es sich um die Vereinigung des Ductus deferens und des Ductus excretorius, dem Ausführungsang der Glandula vesiculosa. Sie verlaufen durch die Prostata und münden am Collicus seminalis in der von der Prostata umschlossenen proximalen Harnröhre.

Nach der Prostata folgt die Pars membranacea, die durch den Beckenboden läuft. Die membranöse Harnröhre wird vom äußeren Schließmuskel umschlossen. Dieser besteht aus quergestreiften Muskelfasern und ist der einzige Muskel des unteren Harntraktes, der willkürlich kontrolliert werden kann. Der terminale Teil, die Pars spongiosa urethrae, bildet den längsten Abschnitt und verläuft entlang der Corpora cavernosa penis. Hier ist die Urethra von dem Corpus spongiosum penis umgeben und mündet an der äußeren Harnröhrenmündung, dem Ostium urethrae externum, auf der Glans Penis.

2.2. Lower urinary tract symptoms

2.2.1. Definition und Epidemiologie

Symptome der unteren Harnwege (engl. lower urinary tract symptoms, LUTS) fassen eine Gruppe verschiedener Symptome zusammen, welche vor allem im Zusammenhang mit der Entleerung und Speicherung von Urin auftreten. Die International Continence Society (ICS) hat die Terminologie für die Funktion der unteren Harnwege standardisiert und teilt die Symptome in drei Gruppen ein: Speichersymptome, Entleerungssymptome und Postmiktionsymptome. Als Speichersymptome werden u.a. eine krankhaft erhöhte Miktionsfrequenz (Pollakisurie), pathologischer Harndrang (imperativer Harndrang, engl. urge) oder die Harninkontinenz gezählt. Das idiopathische Syndrom der überaktiven Blase (Overactive Bladder Syndrome, OAB) wird als Symptomkomplex von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und nächtlichem Wasserlassen (Nykturie), ebenso den Speichersymptomen zugeordnet. Als Entleerungssymptom wird beispielsweise eine Blasenaustrittsobstruktion (Bladder outlet obstruction, BOO), zumeist bedingt durch eine gutartig vergrößerte Prostata (benigne Prostatahyperplasie, BPH), gezählt. Nachträufeln ist ein Postmiktionsymptom. Weiterhin klassifiziert die ICS auch Schmerzsymptome und Symptome im Zusammenhang mit Geschlechtsverkehr als LUTS auf (Abrams 2002).

LUTS sind ein häufiges Gesundheitsproblem bei älteren Menschen und sowohl Inzidenz als auch Prävalenz nehmen mit zunehmendem Alter zu (Abbildung 2) (Andersson 2004, Coyne 2009b, Irwin 2006, Nørby 2005). Die in Studien angegebene Prävalenz für ein bzw. moderate LUTS liegt bei 63-83% (Andersson 2004, Coyne 2009b, Irwin 2006), während die Prävalenz für mehrere bzw. schwere LUTS zwischen 12-52% liegt (Andersson 2004, Coyne 2009b, Nørby 2005). Im Allgemeinen sind vor allem Männer betroffen, während die mit OAB assoziierten Speichersymptome bei Frauen häufiger auftreten (Coyne 2009b, Irwin 2006).

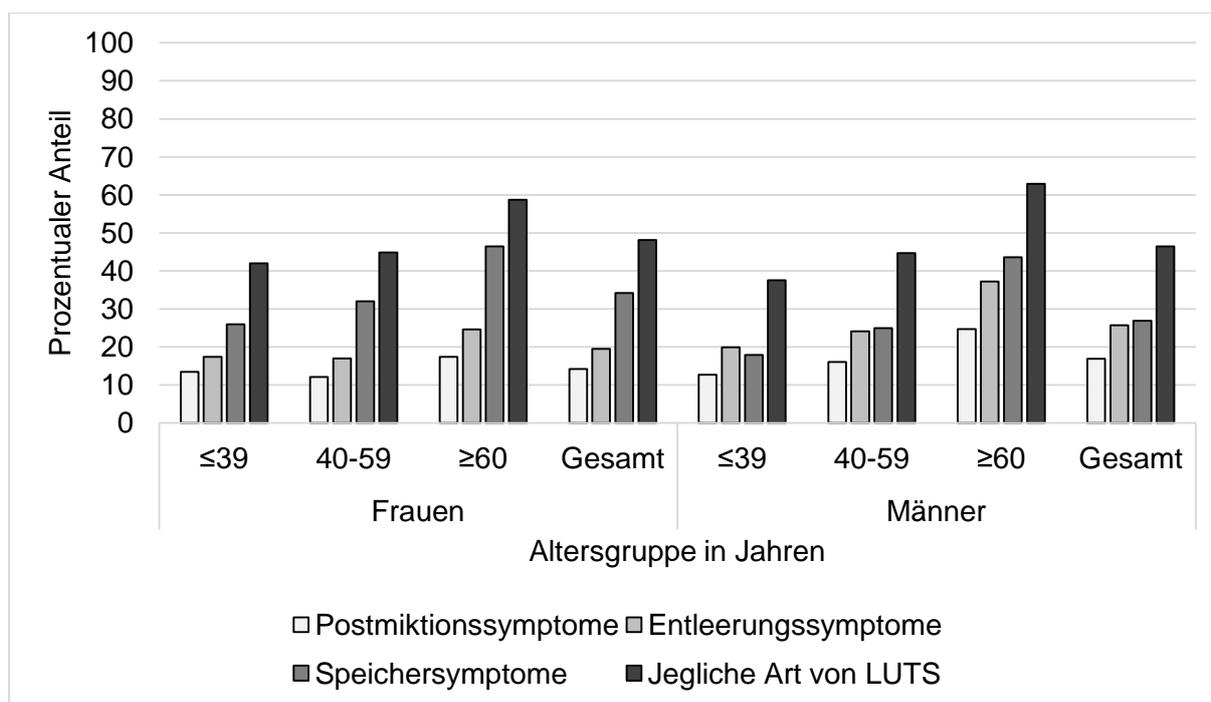


Abbildung 2: Prävalenz von LUTS

Grafische Darstellung von Ergebnissen der EPIC-Studie (Irwin 2006): Eine bevölkerungsbasierte Umfrage zu LUTS in fünf Ländern mit insgesamt 19 165 Teilnehmern.

Die BPH ist eine gutartige Vergrößerung der Prostata und die häufigste Ursache für Miktionsstörungen bei Männern (Speakman 2015). Sie ist charakterisiert durch ein gutartiges Wachstum von Drüsen und interstitiellem Gewebe in der Übergangszone der Prostata. Bei der BPH handelt es sich im eigentlichen Sinn um eine histologische Diagnose. Ihr wird nur Krankheitswert zugeschrieben wenn Symptome auftreten und wird in dem Fall als benignes Prostatasyndrom (BPS) bezeichnet (Bach 2014). BPS umfasst sowohl Entleerungs- (ehemals obstruktive) als auch Speicher-LUTS (ehemals irritative Miktionsstörungen). Symptome wie erhöhte Harnfrequenz, Nykturie, Abschwächung des Harnstrahls und das Gefühl, die Blase nicht vollständig entleeren zu können, führen den Patienten zum Arzt. Trotz umfangreicher Forschung ist die Ursache der BPH noch nicht vollständig geklärt, jedoch wurde eine Korrelation zwischen hohem Alter und Prävalenz beobachtet. Studien haben gezeigt, dass höheres Alter ein Risikofaktor für den Beginn sowie die klinische Progression des BPS ist (Kok 2009, Wang 2015).

Für die Betroffenen bedeuten LUTS negative Auswirkung auf die Lebensqualität, negative Selbstwahrnehmung, Abnehmen des Selbstwertgefühls (Brown 1998) sowie Beeinträchtigung der Fähigkeit zu arbeiten und alltägliche Aufgaben zu erledigen (Welch 2002). Darüber hinaus leiden viele Patienten unter dem daraus resultierenden psychologischen und sozialen Stress. Die Lebensqualität und der allgemeine

Gesundheitszustand nehmen mit steigender Anzahl und Schwere der Symptome ab (Andersson 2004, Coyne 2009a, Irwin 2009).

Die genaue wirtschaftliche Belastung von LUTS für Einzelpersonen und die Gesellschaft ist schwer abzuschätzen. Mehrere Studien haben versucht, nationale und internationale Ausgaben für Krankheiten wie Dranginkontinenz (Urge urinary incontinence) oder OAB zu schätzen (Milsom 2014). Wirtschaftlich gesehen bedeuten LUTS eine große finanzielle Belastung und es ist zu erwarten, dass die Kosten mit der zunehmend alternden Bevölkerung steigen werden (Reeves 2006).

Die gesamtwirtschaftliche Belastung einer Krankheit ist die Summe direkter, indirekter und immaterieller Kosten. Zu direkten Kosten zählt man Ausgaben, die mit der Nutzung medizinischer Ressourcen verbunden sind, wie z.B. die Diagnostik und Therapie einer Krankheit. Indirekte Kosten entstehen wiederum durch die Verringerung der Arbeitsproduktivität als Folge der mit einer bestimmten Krankheit verbundenen Morbidität und Mortalität und unter immateriellen Kosten versteht man die durch Krankheit verursachten Schmerzen und Leiden sowie die daraus resultierende verringerte Lebensqualität. (Hu 2000)

Wie bereits erwähnt sind LUTS eine Gruppe von vielseitigen Symptomen, die einzeln oder in Form von Symptomenkomplexen auftreten. Obgleich LUTS sehr häufig vorkommen, sind die Ursachen wenig verstanden. Die Ursache des häufig auftretenden OAB Syndroms sind bis heute nicht bekannt. Und auch bei vermeintlich klaren Zusammenhängen, wie beispielsweise obstruktiven Miktionsbeschwerden bei BPH, existieren erhebliche Verständnislücken. So wird bisher nicht verstanden warum eine BPH bei einem Teil der Patienten zu einem BPS führt, also symptomatisch wird, bei einem anderen Teil der Patienten jedoch komplett klinisch inapparent bleibt (siehe Abbildung 3). Dies verdeutlicht die Notwendigkeit für weitere Forschung zum Verständnis von Grundlagen und Mechanismen des unteren Harntraktes sowie der Pathologie von Symptomen, um die Diagnostik verbessern und neue Therapien entwickeln zu können.

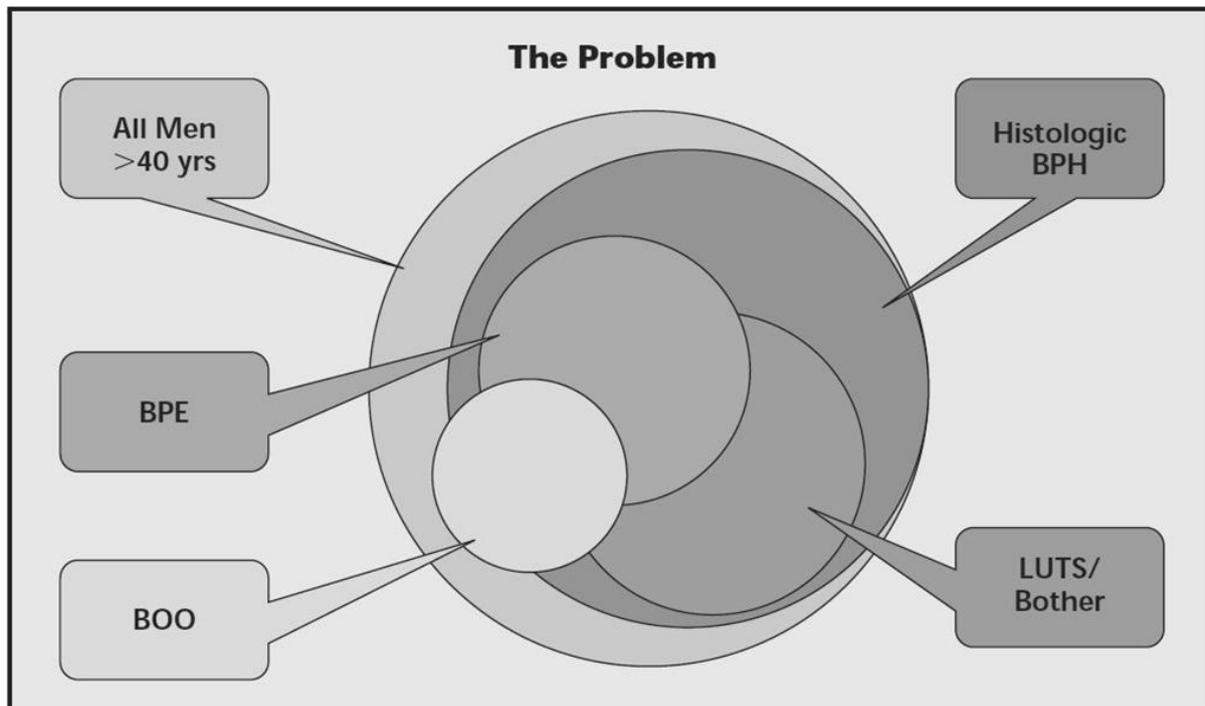


Abbildung 3: Die komplexen Verhältnisse zwischen benigner Prostatahyperplasie (BPH), benigner Prostatavergrößerung (Benign prostatic enlargement, BPE), benignem Prostatasyndrom (BPS) und Symptomen des unteren Harntrakts (Lower urinary tract symptoms, LUTS)

Nicht alle Männer mit histologisch gesichertem BPH entwickeln LUTS (Roehrborn 2005)

2.2.2. Diagnostik

Die Diagnostik von LUTS beinhaltet verschiedene Methoden. Symptom Score Fragebögen (International Consultation on Incontinence Questionnaire - Male LUTS oder International Prostate Symptom Score) stellen eine gute Methode dar, um bestehende Symptome zu identifizieren und zu objektivieren. Darüber hinaus sind sie auch langfristig für die Überwachung von dynamischen Krankheitsprozessen von Nutzen. Das Führen von Trink- und Toilettenprotokollen in Form von Miktionstagebüchern dient der Erfassung und Überwachung des Flüssigkeitshaushalts sowie der Objektivierung individuell perzeptierter Blasenüberaktivität. Ein wesentlicher Bestandteil der klinischen Untersuchung ist die Inspektion des äußeren Genitales sowie, bei Männern, die digital-rektale Untersuchung. Diese stellt den einfachsten und schnellsten Weg dar, die Größe und Dignität der Prostata einzuschätzen. Für die genauere Beurteilung und Volumenmessung ist die transrektale Sonographie die Methode der Wahl. Neben der klinischen Untersuchung und der sonographischen Beurteilung umfasst die Primärdiagnostik zudem noch die Urinanalyse. Die Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) wird zur Prostatakrebsvorsorge verwendet und mittels Uroflowmetrie wird die Stärke des Harnstrahls in Milliliter pro Sekunde

gemessen und somit objektiviert. Optional ermöglicht die Urethrozystoskopie in ausgewählten Fällen die Visualisierung des Inneren der Harnröhre und der Blase.

Die Blasendruckmessung (Zystometrie) ist ein diagnostisches Mittel, um die Funktion der Blase zu evaluieren, verschiedene Arten von Harninkontinenz zu unterscheiden und um Informationen über Urinspeicherung und -entleerung zu sammeln. Das Hauptziel der Untersuchung besteht darin, die Symptome des Patienten zu reproduzieren und deren Ursache durch zystometrische Beobachtung zu ermitteln. Bei der Zystometrie wird die Blase des Patienten retrograd über einen transurethralen Messkatheter mit Infusionsflüssigkeit gefüllt während gleichzeitig über den transurethralen Messkatheter und einen transanal Messkatheter die kontinuierliche Druckaufzeichnung erfolgt. Anhand der Druckkurven können Rückschlüsse auf die zugrundeliegenden Pathologien gezogen werden. Die Videozystometrie kombiniert Zystometrie mit Echtzeit-Röntgen- oder Ultraschallbildgebung und ermöglicht somit das Ermitteln zusätzlicher anatomischer Informationen.

2.2.3. Therapie

Die Herausforderung von LUTS besteht darin, dass es sich um eine heterogene Gruppe von Krankheitsbildern und Symptomenkomplexen unklarer Genese handelt. Am Beispiel des OAB bleibt unbeantwortet, woher die Symptome herrühren, ob die Ursache in der Blase selbst zu finden ist oder anderswo, z.B. zentralnervös. In Fällen in denen eine kausale Therapie nicht möglich ist, ist die verbleibende Option nur eine symptomatische Behandlung.

Die European Association of Urology veröffentlicht Leitlinien zur Behandlung von nicht-neurogenen LUTS (Gravas 2018). Neben Life-Style Beratung in milden Fällen ist die erste Stufe der Therapie von LUTS die medikamentöse Behandlung. Derzeitige verfügbare Optionen für die medikamentöse Therapie von LUTS umfassen 5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren (5 α -Reduktase-Inhibitoren), Alpha-1-adrenerge Rezeptor-Antagonisten (α 1-Blocker), Phosphodiesterase Typ 5-Inhibitoren (PDE5-Inhibitoren), muskarinerge Rezeptor-Antagonisten (Antimuskarinika) sowie Vasopressin-Analoga (Desmopressin).

Sowohl Alpha-Blocker als auch 5 α -Reduktase-Inhibitoren werden zur Behandlung von BPH-induzierten LUTS verwendet. Neben Symptomlinderung vermögen 5 α -Reduktase-Inhibitoren ein weiteres Wachstum der Prostata zu verhindern, während dies durch Alpha-Blocker nicht beeinflusst wird. PDE5-Inhibitoren fanden ursprünglich Verwendung in der Therapie der erektilen Dysfunktion, können jedoch auch zur Behandlung von LUTS genutzt werden. Zur Behandlung von Speichersymptomen werden Antimuskarinika eingesetzt. Desmopressin findet bei Nykturie oder nächtlicher Enuresis Verwendung.

Erst wenn die medikamentöse Therapie sich als refraktär erweist, wird eine chirurgische Alternative in Betracht gezogen, beispielsweise eine operative Entfernung der Prostata bei BPS. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass operativ nur versorgt wird was objektiviert werden kann. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit die Pathophysiologie und zugrundeliegenden Krankheitsmuster von LUTS zu verstehen. Bei LUTS verbessert die medikamentöse Behandlung die Symptome oft nicht ausreichend und Patienten können unter einer Reihe von Nebenwirkungen leiden. Solange Krankheitsbilder nicht vollständig verstanden werden, fehlen kausale Therapieformen und Patienten können nicht zufriedenstellend behandelt werden.

2.3. Die Maus als Tiermodell

Mäuse sind eines der am häufigsten verwendeten Tiermodelle bei der Erforschung menschlicher Krankheiten und ein führendes Tiermodell in der genetischen Forschung. Neben einer kleinen Körpergröße, haben sie eine schnelle Generationszeit sowie eine beschleunigte Lebensdauer. Ein Menschenjahr entspricht etwa 9 Mäusetagen, wenn die gesamte Lebensdauer in Betracht gezogen wird (Dutta 2016). Dies ermöglicht es Mäuse einfach und kostensparend zu züchten.

Während sie sich äußerlich sehr voneinander unterscheiden, ähneln sich Menschen und Mäuse in ihrem Genom. 90% der menschlichen Gene sind auch im Genom der Maus zu finden, weshalb sie als "Modellorganismus" bezeichnet wird (Waterston 2002). Da mehrere Krankheiten des Menschen auf der Basis kleiner genetischer Mutationen entstehen, bilden Knockout-Mäuse (KO) ein ideales Modell diese Krankheiten zu erforschen. In der sogenannten Knockout-Maus werden einzelne oder mehrere Zielgene inaktiviert. Die Modifikation des Genoms wird durch Deletion, Deaktivierung oder Mutationen von Gen-Loci erreicht. Dies ermöglicht, die molekularen Mechanismen, die die Grundlage von Pathologien bilden, zu verstehen. Da es möglich ist, gezielt spezifische Gene zu verändern, ist man in der Lage, deren besondere Rolle für Gesundheit und Krankheit zu verstehen sowie die Funktion von Endprodukten wie Membranproteinen, Transportern oder Enzymen zu identifizieren.

Seit vielen Jahren sind Nagetiere zu Forschungszwecken verwendet worden, um die Funktion des unteren Harntraktes zu studieren. Die Struktur und Funktion der unteren Harnwege von Nagetieren ähnelt sehr denen des Menschen (Reis 2009), weshalb Nagetiere ein beliebtes Tiermodell für die Zystometrie darstellen. Jedoch müssen die Unterschiede zur menschlichen Harnblase und deren Entleerung im Auge behalten werden.

Während beim Menschen Acetylcholin der verantwortliche Neurotransmitter für die Detrusorkontraktion ist, wird sie in Mäusen und Ratten hauptsächlich durch Adenosintriphosphat vermittelt (Andersson 2011). Beim Vergleich des Blasengewebes wiederum, ähnlich dem des Menschen, existieren auch in Mäusen intramurale Ganglien. Im Blasengewebe von Ratten sind sie jedoch nicht vorhanden (Andersson 2011). Für wissenschaftliche Forschung mit urodynamischen Experimenten werden im Allgemeinen häufiger Ratten eingesetzt, da die kleine Körpergröße der Maus einen operativen Nachteil darstellt und urodynamische Messungen erschwert. Mit einem mittleren Gewicht von 20 - 30 g wiegt die Maus nur ein Zehntel im Vergleich zu Ratten. Dies bedeutet ein kleineres Blasenvolumen und folglich geringere Miktionsvolumina, was wiederum die Datensammlung anspruchsvoller macht. Wie jedoch bereits erwähnt, haben Mäuse den Vorteil der Genveränderung und spielen somit eine wichtige Rolle in der Forschung.

Bei der Verwendung von Mäusen als Tiermodell in der Forschung ist es wichtig die Möglichkeiten und Grenzen zu beachten, die dieses Modell uns bietet. Denn obwohl die Zystometrie bei Mäusen und Menschen sehr ähnlich ist, kann nicht ignoriert werden, dass sie nicht vollständig identisch ist und daher die Ergebnisse aus Tierversuchen nicht direkt auf den Menschen übertragbar sind.

2.4. Zystometrie der Maus

2.4.1. Definition und Durchführung

Urodynamische Messungen ermöglichen eine quantitative Beurteilung der Funktion des unteren Harntraktes von Kleintieren. Bei der Zystometrie (Urodynamik) handelt es sich um eine kontinuierliche Messung der Druck-Volumen-Beziehung der Blase, um die Detrusoraktivität, die Blasenkapazität und die Compliance der Blase zu beurteilen (Homma 2002).

Obwohl Vorgehensweise und Aufbau urodynamischer Studien an Mäusen stark variieren, verfahren sie im Groben auf ähnliche Art und Weise. Im Folgenden wird die Durchführung beschrieben, wie sie am häufigsten in Studien für Messungen mit einem implantierten Katheter beschrieben wird. Als Grundlage dienen die in dieser Übersichtsarbeit enthaltenen Studien. Es ist jedoch zu beachten, dass die eingeschlossenen Studien zum Teil von dem im folgenden Beschriebenen abweichen. Zu abweichenden Punkten zählen u.a. die Art der Katheterimplantation, Katheterdurchmesser, Zeitpunkt der Messung nach der Implantation, Anästhesie, Infusionsflüssigkeit und -geschwindigkeit sowie Dauer der Messung.

Unter Anästhesie wird ein Bauchschnitt durchgeführt und die Blase freigelegt (Abbildung 4). Ein Katheter wird durch das Blasendach in die Blase eingeführt und mit einer Tabaksbeutelnaht fixiert. Der Katheter wird subkutan den Rücken entlang zum Nacken hin getunnelt und externalisiert. Durch Spülen des Katheters mit Kochsalzlösung wird eine Leckage ausgeschlossen. Das distale Ende wird bis zur Durchführung der Messung thermisch versiegelt und schließlich werden die Haut- und Abdominalinzision zugenäht. Soll die Zystometrie an wachen Mäusen durchgeführt werden, folgen einige Tage der Erholung und Akklimatisierung.

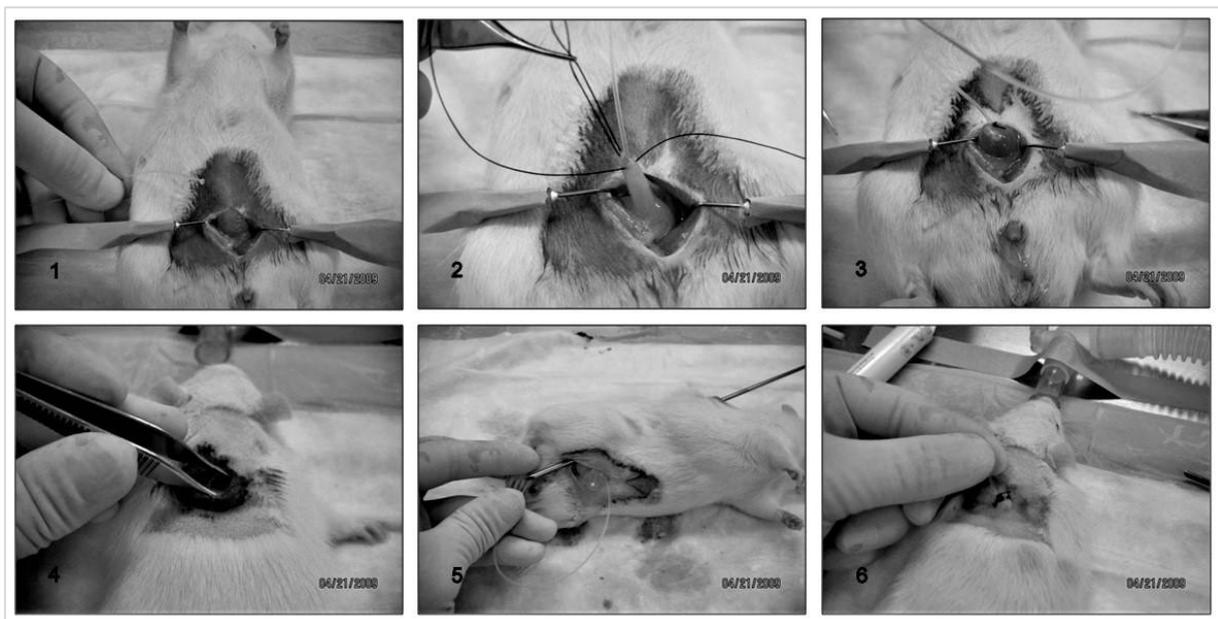


Abbildung 4: Katheterimplantation am Beispiel einer Ratte

- 1) Bauchschnitt und Freilegung der Blase, 2) Katheterisierung der Blase, 3) Tabaksbeutelnaht und Blasenverschluss, 4) nuchale Inzision, 5) Tunnelung des Katheters am Rücken entlang zum Nacken, 6) Befestigung des Katheters im Nacken
(Quelle: Eigene Darstellung)

Am Tag der Zystometrie wird der implantierte Katheter über einen Dreiwegehahn an einen Druckwandler und eine Infusionspumpe angeschlossen (Abbildung 5). Diese werden mit einem Verstärker verbunden, der mit einem Datenerfassungsgerät und einem computergestützten Aufnahmesystem verbunden ist. Vor der Messung folgt die Entleerung der Blase entweder durch manuelle Kompression oder über den Katheter. Die Blase wird danach mit Kochsalzlösung gefüllt. Nach einer anfänglichen Stabilisierungsperiode werden mehrere reproduzierbare Zyklen gemessen. Für die Messung des Leak Point Pressure wird von außen Druck auf das Abdomen ausgeübt und der Druck, bei dem ein Leck auftritt, wird aufgezeichnet.

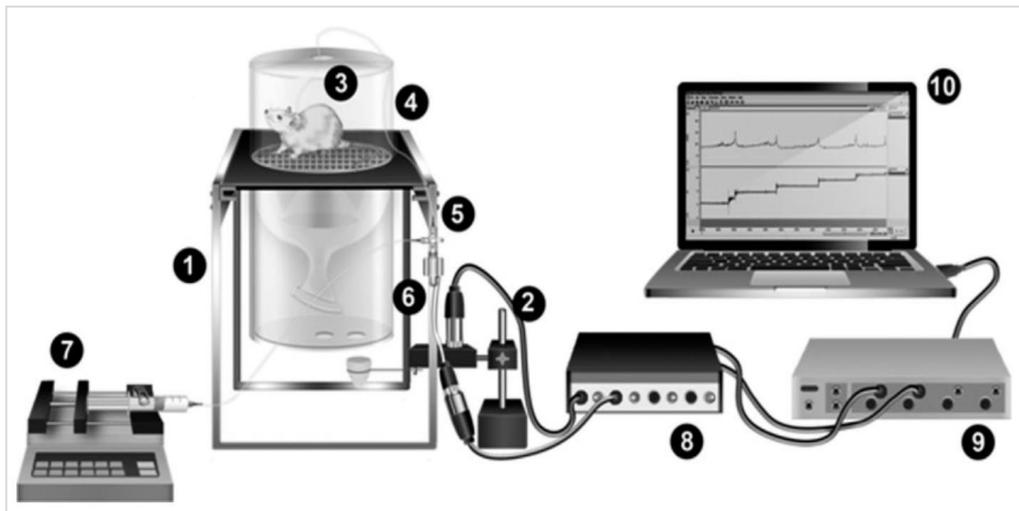


Abbildung 5: Aufbau Zystometrie

1. Stoffwechselkäfig, 2. Kraftwandler, 3. Blasenkateter, 4. Schlauch, 5. Dreiwegehahn,
6. Druckwandler, 7. Infusionspumpe, 8. Verstärker, 9. Datenerfassungssystem,
10. Computergestütztes Aufnahmesystem
(Andersson 2011)

Die mit der Zystometrie gemessenen Parameter werden ausführlich im Kapitel 4.4.3. erläutert. Trotz der großen Anzahl an Parametern, die erfasst werden können, beschränken sich Forscher oft in ihren Studien nur auf die Messung einiger weniger Messgrößen.

2.4.2. Alternativen und Variationen zur klassischen invasiven Zystometrie

Neben der klassischen Zystometrie repräsentieren Frequenz/Volumen-Messungen (FV-Messungen) sowie Voiding Spot Assays (VSA) häufig verwendete nicht-invasive Methoden in der präklinischen Charakterisierung der Funktion des unteren Harntrakts. Beide Formen dienen der Untersuchung von Miktionsgewohnheiten anhand der Quantifizierung von Urintropfenvolumina (Ito 2017).

Für die Erhebung von Frequenz/Volumen Verhältnissen werden Mäuse in Stoffwechselkäfigen, in denen sie sich frei bewegen können, gehalten. Die Messung wird vorzugsweise nach einer 24 Stunden Anpassungszeit durchgeführt. Im Großteil der Studien wird mit Maschendraht oder speziell entwickelten Netzen gearbeitet. Diese ermöglichen eine Trennung von Urin und Kot und lassen den Urin separat passieren, sodass das ausgeschiedene Urinvolumen genau bestimmt werden kann (Aizawa 2013, Lin 2008). Die unter dem Käfig gelegene Waage sammelt den Urin auf und ist mit einem Datenerfassungssystem verbunden, welches die Gewichtsänderungen erfasst. Um ein Verdunsten des Urins so weit wie möglich zu verhindern, wurde in einigen Studien Stoffwechselkäfig und Waage in einem Plexiglas-Gehäuse eingeschlossen (Lin 2008) oder

der Urin sammelnde Behälter mit Olivenöl gefüllt (Boudes 2013). Mit der FV-Messung werden neben Gesamtvolumina eingenommener Flüssigkeit und ausgeschiedenem Urin u.a. auch die durchschnittliche Flussrate, Miktionsvolumen sowie Miktionsfrequenz gemessen.

Zur Messung des VSA werden die Mäuse am Tag der Untersuchung einzeln in Stoffwechselkäfige gesetzt. Ein Filterpapier ist auf den Boden des Käfigs geklebt oder liegt unterhalb des Käfigs und dient dem Sammeln des Urins. Am Ende der Untersuchung wird das Filterpapier entnommen und die getrockneten Urinflecken werden unter ultraviolettem Licht betrachtet und ausgewertet. Zwar ermöglicht der VSA keine Erhebung der Flussrate, jedoch wird oft das Muster und die Größe der Miktionsspotts im Rahmen von Verhaltensstudien ausgewertet. Mit Hilfe einer Bildanalysensoftware können Miktionsvolumina anhand der Größe der Urinflecken bestimmt werden. Diese Analysemethode beseitigt jedoch keine Artefakte oder Datenvariationen, die aufgrund von Überlappung von Urinflecken oder dem Auftreten mehrerer Urinflecken in demselben Bereich, entstehen (Bjorling 2015). Es sind auch Studien beschrieben worden, in denen zur Auswertung der Urinflecken anstelle des Miktionsvolumens lediglich die Größe der Flecken gemessen wurde (Cornelissen 2008, Mann 2015).

Während viele Studien die FV-Messung und den VSA als geeignete Komplementierungen der Zystometrie ansehen (Yu 2014), stellen andere Studien in Frage inwieweit VSA-Daten mit denen der Zystometrie korreliert werden können (Bjorling 2015). Die zwei Methoden werden im weiteren Verlauf einfachheitshalber unter dem Begriff Metabolic Cage-Messung (MC-Messung) zusammengefasst.

2.5. Translatationaler Wert der Urodynamik in Mäusen und Problemidentifikation

Nagetiere werden ausgiebig zur Grundlagenforschung herangezogen und liefern Daten, die Arzneimittelstudien biomedizinischer und nichtklinischer Art zugrunde liegen. Häufig ist jedoch der Translationswert gering und die Übertragung von Tierstudien in erfolgreiche klinische Ergebnisse fehlt (Hackam 2006).

Die Urodynamik am Menschen ist durch Richtlinien und Standards reguliert, während dies für Versuche an Tieren nicht gilt. Zahlreiche Autoren haben bereits auf diese Problematik sowie die mangelnde Transparenz der Berichterstattung aufmerksam gemacht (Andersson 2013, Andersson 2011, Bjorling 2015), dennoch fehlt es in vielen Tierstudien an einer angemessenen Beschreibung des Studienaufbaus und Durchführung sowie der Analyse der Ergebnisse.

Die fehlende Standardisierung sowohl der Zystometrie als auch der Terminologie und Definition von Parametern ist ein nicht zu unterschätzendes Problem in der Grundlagenforschung am Tier. Es fehlen Daten über Standardwerte und Kenntnisse über Einflussfaktoren von Messgrößen. Bisher gibt es keine Empfehlung für eine optimale Vorgehensweise für die Zystometrie und obwohl die Versuchsaufbauten verschiedener urodynamischer Studien an Nagern einander ähneln, werden Messmethoden oft durch Forschungsgruppen auf eine für ihre Studie vorteilhafte Weise verändert.

Natürlich ist ein Teilproblem, dass kein Tier hundertprozentig Eigenschaften des Menschen reproduzieren kann. Das Tier ist ein Modell und dient der Repräsentierung in diesem Falle des Menschen. Der Mensch selbst wäre das passendste Modell, jedoch ist das Forschen am Menschen aus ethischen Gründen nur begrenzt möglich. Keine Studie an Tieren kann mit völliger Sicherheit voraussagen ob eine vergleichbare Studie an Menschen dieselben Ergebnisse erbringen würde, weshalb klinische Studien immer notwendig sein werden. Die Entwicklung standardisierter Tiermodelle ist jedoch der erste Schritt, um sowohl die Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit von Studien zu erhöhen, als auch den Translationswert von urodynamischen Studien an Mäusen zu verbessern.

Methodische Mängel sind wahrscheinlich eine bedeutsame Ursache für das Scheitern der Translation von Ergebnissen aus Tierversuchen in klinische Studien. Viele dieser **Schwierigkeiten resultieren aus einer unpräzisen und lückenhaften Berichterstattung** sowie der unzureichenden methodischen Qualität präklinischer Studien her. Diese Problematik ist jedoch nicht nur auf das Gebiet der Urodynamik beschränkt, sondern auch in anderen Bereichen der medizinischen Forschung gegenwärtig (Hackam 2006, Kilkenny 2009, Sena 2007, van der Worp 2010).

Wissenschaftlicher Fortschritt beruht auf der Verbreitung von Wissen und baut auf frühere Beobachtungen und Ergebnisse auf. Aus ethischen und wissenschaftlichen Gründen ist eine angemessene Berichterstattung über Studiendurchführung, Versuchsaufbau, Tiereigenschaften und Analyse der Ergebnisse unabdingbar, damit spätere Interpretationen von Werten sowie eine Reproduzierbarkeit gewährleistet werden kann.

3. Ziel der Studie

Ein großes Problem funktionell urologischer Grundlagenforschung ist die fehlende Standardisierung von Terminologie und urodynamischen Untersuchungen an Mäusen. Aufgrund fehlender Leitlinien besteht eine hohe Variabilität der Studien. Neben Unterschieden der Versuchstiere oder der Durchführung der urodynamischen Messungen, finden sich auch Missverhältnisse der Berichterstattung von Studienaufbau und -ergebnissen. Diese Uneinheitlichkeiten sowie die lückenhafte Berichterstattung machen es nahezu unmöglich Studien und deren Ergebnisse untereinander zu vergleichen.

Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit ist es einen Überblick über die vorherrschende Situation zu geben und Veröffentlichungen gemäß definierter Qualitätsmerkmale zu evaluieren. Auf dieser Grundlage sollen Normwerte für urodynamische Parameter in Mäusen definiert sowie Kriterien zur Durchführung zukünftiger Studien identifiziert werden.

4. Material und Methoden

4.1. Studienprotokoll

Diese Studie entstand in Kooperation mit der schweizerischen Universitätsklinik Balgrist, Zürich, Abteilung für Neuro-Urologie, unter der Leitung von Prof. Dr. med. Thomas Kessler. In dem gemeinsamen Projekt "Assessment of lower urinary tract function in rodents" übernahm die schweizer Arbeitsgruppe die Auswertung der Daten von Ratten während die Ergebnisse der Auswertung der Daten von Mäusen in der vorliegenden Arbeit präsentiert werden. Das Studienprotokoll wurde unter Verwendung des Protokollformats "Systematic Review Protocol for Animal Intervention Studies" von SYRCLE (Systematic Review Centre of Laboratory animal Experimentation) (Vries 2015) erstellt und als Leitlinie während der gesamten Studie verwendet (Anhang 13.1.).

4.2. Literaturrecherche

Eine systematische Literatursuche wurde in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE, SCOPUS und PubMed in dem Suchzeitraum vom 1. Januar 1946 bis zum 14. Mai 2015 durchgeführt ohne Einschränkungen von Veröffentlichungsjahr oder Sprache. Studien mit den in Tabelle 1 aufgeführten englischsprachigen Suchwörtern wurden extrahiert. Der konkrete Suchalgorithmus lautete („Urodynamics“ OR „bladder pressure measurement“ OR „cystometry“ OR „cystomanometry“ OR „urethral pressure measurement“ OR „lower urinary tract function“ OR „bladder function“ OR „electromyography of pelvic floor“ OR „electromyography of external urethral sphincter“ OR „metabolic cage“ OR „voiding volume“ OR „investigation of urinary storage and voiding function“ OR „voiding pattern“) AND („rodent“ OR „rodents“ OR „mouse“ OR „mice“ OR „rat“ OR „rats“).

Tabelle 1: Suchbegriffe

Suchwörter	Übersetzung
Urodynamics	Urodynamik
Bladder pressure measurement	Blasendruckmessung
Cystometry	Zystometrie
Cystomanometry	Zystomanometrie
Urethral pressure measurement	Harnröhrendruckmessung
Lower urinary tract function	Funktion der unteren Harnwege
Bladder function	Blasenfunktion
Electromyography of pelvic floor	Elektromyographie des Beckenbodens
Electromyography of external urethral sphincter	Elektromyographie des äußeren Harnröhrensphinkters
Metabolic cage	Stoffwechselkäfig
Voiding volume	Miktionsvolumen
Investigation of urinary storage and voiding function	Untersuchung der Funktion von Urinspeicherung und -entleerung
Voiding pattern	Miktionsmuster

4.3. Studienauswahl

Das Auswahlverfahren der durch die Literaturrecherche gefilterten Studien wurde von zwei unabhängigen Gutachtern durchgeführt. Dabei wurden die Titel und Abstracts der Studien ausgewertet und die allgemeinen Einschluss- und Ausschlusskriterien angewandt (Tabelle 2 und 3). Im Falle von Uneinigkeit wurde die Meinung eines dritten Gutachters berücksichtigt. Die endgültige Entscheidung erfolgte in der zweiten Phase anhand der Überprüfung der Volltexte unter Verwendung weiterer Kriterien.

Voraussetzung zur Studieninklusion war eine urodynamische Messung an Mäusen inklusive Berichterstattung der Ergebnisse. Wichtig war, dass Parameterdefinitionen mit denen dieses Reviews übereinstimmten (vergleiche Kapitel 4.4.3). Fehlende Kontroll- oder Scheininterventionsgruppen, Dezerebration von Mäusen und Durchführung von ex-vivo-Messungen führten zum Ausschluss. Die Studien wurden nur hinsichtlich der in diesem Review eingeschlossenen Parameter untersucht und bei fehlender Berichterstattung der Resultate ausgeschlossen. Auch eine Erhöhung der Diurese durch Gabe von gesüßter Flüssigkeit führte zur Exklusion

Tabelle 2: Einschlusskriterien

Einschlusskriterien:
<ul style="list-style-type: none"> Studien mit Mäusen, unabhängig von Alter und Geschlecht Studien mit einer Kontrollgruppe Studien mit Ergebnisberichterstattung über jegliche Art von Funktionsbeurteilung der unteren Harnwege keine Beschränkung von Sprache oder Veröffentlichungsjahr

Tabelle 3: Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien Phase 1:
<ul style="list-style-type: none"> Veröffentlichung ohne Originaldaten Studie ohne Mäuse Keine in-vivo-Studie Keine Art von Berichterstattung über Beurteilung der unteren Harnwege
Ausschlusskriterien Phase 2:
<ul style="list-style-type: none"> Veröffentlichung ohne Originaldaten Studie ohne Mäuse Keine in-vivo-Studie Keine Art von Berichterstattung über urodynamische Untersuchung Keine Kontroll- oder Scheininterventionsgruppe Keine Ergebnisse bezüglich der in dieser Review eingeschlossenen Parameter Nicht übereinstimmende Definitionen der Parameter Beeinflussung der Diurese durch Gabe gesüßter Flüssigkeit

4.4. Studienmerkmale und Datenextraktion

Die Daten wurden den Vollversionen der Studien entnommen und in eine Excel®-Tabelle übertragen. Informationen zu Wild typ (WT) und genmodifizierten (GM) Mäusen aus Kontroll-, Scheininterventions- und Interventionsgruppen wurden eingeschlossen. Neben Informationen zu Mausstamm, Anzahl, Geschlecht, Gewicht und Alter der Mäuse sowie Art der Untersuchung wurden die in Tabelle 4, 5 und 6 aufgelisteten Informationen extrahiert.

Bei Auftreten von Unklarheiten während der Studienausswertung wurden die Autoren per E-Mail, anhand der in der Originalstudie angegebenen E-Mail-Adresse, kontaktiert. Nur in wenigen Fällen war die Kontaktaufnahme erfolgreich. Konnte das Problem durch Einholung der Meinung eines zweiten Gutachters nicht gelöst werden, wurden die betroffenen Daten nicht übernommen.

Aus Werten, die als Spannweite angegeben waren (Alter, Gewicht), wurde das arithmetische Mittel berechnet und dieser Wert für die statistische Auswertung verwendet. Eine Ausnahme bildeten Werte zur Gruppenanzahl sowie die Anzahl der Tage zwischen Katheterimplantation und Zystometrie. Wurden hier variierende Werte als Spannweite angegeben, übernahm man jeweils den kleineren Wert. Zu breite Spannweiten, welche unplausibel erschienen, wurden in der statistischen Auswertung ausgeschlossen.

Urinvolumina von Mäusen werden meist in Mikroliter (μl) oder Milliliter (ml) angegeben. Bei Angaben von Urinmengen in Gramm, wurde dies unter Anwendung der Umrechnung $1\text{g} \triangleq 1\text{ml}$ umgewandelt.

Das Verfahren der Studienausswertung und der Übertragung von Messwerten hing von der Art der Wiedergabe ab. Werte mit Angabe von Einheit und Abweichung in Form konkreter Zahlen, entweder im Text oder aufgeführt in einer Tabelle, wurden direkt in die Datentabelle übertragen. Dabei wurden alle Werte in konforme Einheiten umgerechnet. Grafisch dargestellte Daten (Kurven und Diagramme) wurden mit Hilfe eines digitalen Bildschirmlineals (Latour 2017) abgelesen und umgerechnet. Als Rohdaten aufgelistete Ergebnisse wurden zunächst einer Berechnung von Mittelwert und Standardabweichung unterzogen.

Werte mit fehlenden oder innerhalb der Studie variierenden Einheiten oder Tippfehler dieser, wurden ausgeschlossen. Eingeschlossen wurden Daten nur, falls durch Auswertung der gesamten Studie sicher anzunehmen war, dass es sich um einen Schreibfehler handelte oder man durch Vergleich von Text und Tabelle die Einheit herleiten konnte.

Tabelle 4: Extrahierte Daten - Tiereigenschaften

Tiereigenschaften
Gesamtzahl der Mäuse der Studie
Anzahl der für die Zystometrie verwendeten Mäuse
Anzahl der für die MC-Messung verwendeten Mäuse
Lieferant der Mäuse
Mausstamm
Alter
Geschlecht
Gewicht
Scheinoperation
Lichtzyklus

Tabelle 5: Extrahierte Daten - Zystometrieigenschaften

Zystometrieigenschaften
Fixiert versus frei beweglich
Art, Material und Größe des Katheters
Anzahl der Tage von der Katheterimplantation bis zur Messung
Zeitpunkt und Dauer der Messung
Anästhesie
Infusion
Elektromyographie des externen urethralen Sphinkters

Tabelle 6: Extrahierte Daten - Parameter

Parameter
Basaldruck
Prämiktionsvolumen (= Miktionswellenvolumen)
Prämiktionsdruck (= Miktionswellendruck)
Miktionsvolumen
Blasenkapazität
Restvolumen
Miktionszeit
Maximaler Blasendruck während der Speicherung
Maximaler Blasendruck während der Miktion
Durchflussrate
Maximale Durchflussrate
Miktionsintervall
Miktionsfrequenz
Compliance
Leak point pressure
Closure pressure

4.4.1. Eigenschaften der Mäuse

4.4.1.1. Gesamt- und Gruppenanzahl

Neben der Gesamtzahl der Mäuse pro Studie, wurde auch jeweils die Anzahl der Mäuse, die Zystometrien und MC-Messungen (VSA oder FV-Messungen) unterzogen wurden, notiert.

Wurde die Gesamtzahl nicht direkt erwähnt, aber aus dem Text oder den Tabellen die Anzahl der Versuchsgruppen und der Mäuse pro Gruppe ersichtlich, so ergab die Summe der Mäuse die Gesamtzahl. Falls nur Gruppenanzahlen einzelner, nicht aller Gruppen angegeben wurden, wertete man dies als fehlende Angabe über die Gesamtzahl.

Die Information zur Anzahl der für die Zystometrie verwendeten Mäuse wurde entweder direkt übernommen oder ergab sich aus der Summe der verschiedenen Zystometrie-Gruppen. Dasselbe Vorgehen galt für MC-Studien. Bei als Spannweiten angegebenen

Gruppenzahlen, wurde jeweils der kleinste Wert übernommen. Somit ergaben beispielsweise Angaben wie "vier Gruppen mit jeweils 5-7 Mäusen" eine Anzahl von 20 (4 x 5) Mäusen.

4.4.1.2. Lieferant der Mäuse und Mausstamm

Die Studien wurden auf Informationen zum Lieferanten untersucht und auch Angaben zum Mausstamm wurden übernommen. Neben Auszucht- und Inzuchtstämmen gibt es eine Reihe von Unterstämmen (substrains). Dies sind Abzweigungen eines Inzuchtstamms, von denen bekannt ist, dass sie sich genetisch vom Inzuchtstamm unterscheiden. Für die Auswertung wurden alle Unterstämme zu Hauptstämmen zusammengefasst. So wurden z.B. die Unterstämme C57Bl/6J und C57Bl/6JBom als Stamm C57Bl/6 und die Unterstämme 129/Sv, 129/SvEv und 129S1/SvImJ als Stamm 129 zusammengefasst.

4.4.1.3. Geschlecht, Alter und Gewicht

Das Geschlecht der Mäuse (männlich, weiblich) wurde dokumentiert. Studien, die beide Geschlechter untersuchten ohne in den Resultaten zwischen diesen zu differenzieren, wurden getrennt markiert.

In diesem Review wird das Alter in Wochen angegeben. Bei der Konvertierung von Monaten in Wochen wurde Einfachheit halber mit der Umrechnung 1 Monat \cong 4 Wochen gearbeitet.

Aus Altersangaben, die als eine Spannweite angegeben waren, wurde der Mittelwert berechnet. Ausgeschlossen wurden Studien mit einer zu breiten Spannweite (> 12 Wochen) sowie Studien, die unterschiedliche Altersgruppen hoher Altersdifferenz untersucht, aber in den Ergebnissen, nicht differenziert auswerten. Diese Daten sind im deskriptiven Teil der Ergebnisse getrennt wiedergegeben. Wenn nach dem Erhalt der Mäuse vom Lieferanten bis zum Zeitpunkt der Intervention oder Messung mehr als eine Woche verging, wurde diese zusätzliche Zeit zum Alter summiert. In Studien, in denen Mäuse nach Erhalt vom Lieferanten über mehrere Wochen lang eine Diät erhielten, wurde die Anzahl der Wochen zum Alter addiert.

Wurde das Gewicht als Spannweite angegeben, wurde hieraus der Mittelwert berechnet. Gewichtsangaben als Spannweiten über 10 g wurden ausgeschlossen, da dies als zu ungenau bewertet wurde.

4.4.1.4. Scheinintervention und Lichtzyklus

Bei durchgeführten Scheininterventionen wurde die Art der Intervention (nicht operativ, Injektion, operativ) sowie im Falle von Injektionen die verwendete Injektionsflüssigkeit dokumentiert.

Bezüglich des Lichtzyklus wurde untersucht ob ein normaler oder invertierter Lichtzyklus vorherrschte. Einem normalen Lichtzyklus entsprach eine tagsüber vorherrschende Lichtphase und nachts vorhandene Dunkelphase.

4.4.2. Eigenschaften der Zystometrie

4.4.2.1. Zeitpunkt und Dauer der Messung

Die Anzahl der Tage von der Katheterimplantation bis zur Durchführung der Zystometrie bzw. der MC-Messung wurden gezählt. Handelte es sich bei der Angabe um eine Spannweite von mehreren Tagen, wurde die niedrigste Zahl übernommen. Weiterhin wurde die Tageszeit (aktive Phase oder Ruhephase) sowie die Dauer der Messung erhoben.

4.4.2.2. Fixierung und Katheterisierung

Es wurde geprüft ob Mäuse zum Zeitpunkt der Messung sich frei bewegen konnten oder fixiert wurden. Desweiteren wurde zwischen implantiertem Katheter, transurethralem Katheter und transvesikaler Kanülierung unterschieden.

Bezüglich der Informationen zum Katheter wurden Material und Größe erfasst. Bei Angaben zum inneren Durchmesser, wurden die Maßangaben mit einer Referenztable (Instech Laboratories 2018) verglichen und die entsprechende Kathetergröße übernommen. Wurde lediglich der äußere Durchmesser angegeben, wurde die Angabe nicht beachtet und lediglich die Information zum Kathetermaterial wurde übernommen.

4.4.2.3. Anästhesie

Bei Messungen an anästhesierten Mäusen wurde neben verwendetem Anästhetikum die Dosis in mg/kg Körpergewicht (KG) in die Datentabelle übernommen.

4.4.2.4. Infusion

Es wurde die Infusionsflüssigkeit und -geschwindigkeit dokumentiert. Bei Angaben von Spannweiten wurde der Mittelwert berechnet. Wurde die Messung mit zwei unterschiedlichen Infusionsgeschwindigkeiten durchgeführt ("25 und/oder 50 μ l/s") ohne zwischen beiden in den Ergebnissen zu differenzieren, wurde die Information nicht eingeschlossen.

4.4.3. Parameter

Die Messwerte der in Tabelle 6 aufgelisteten Parameter wurden in die Datenauswertung eingeschlossen vorausgesetzt die Definitionen entsprachen denen dieses Reviews.

Der minimale intravesikale Druck zwischen zwei Miktionen wird als basaler Druck (basal pressure) bezeichnet, während der Prämiktionsdruck (threshold pressure) den Druck das Prämiktionsvolumen (threshold volume) das Volumen direkt vor dem Auftreten der Miktion beschreibt. Der höchste Druck während des Miktionsszyklus ist der maximale Blasendruck (maximum bladder pressure). Getrennt davon gibt es auch den maximalen Blasendruck während der Speicherung. Restharn (post void residual volume) bezeichnet das Volumen, welches nach Beendigung der Miktion in der Blase verbleibt. Zusammen mit dem Miktionsvolumen (voided volume) bildet es die Blasenkapazität (bladder capacity), das Fassungsvermögen der Harnblase. Die Compliance (bladder compliance) ist ein Maß für die Dehnbarkeit der Blase und beschreibt die Beziehung der Veränderung des Blasenvolumens und der Druckänderung des Detrusors. Neben der Miktionsdauer (micturition time) kann auch das Miktionsintervall (micturition intervall) gemessen werden. Dies entspricht der Zeit zwischen zwei Miktionen. Die Miktionshäufigkeit (micturition frequency) wird als Anzahl der Miktionen pro Zeiteinheit gemessen. Der Leak point pressure kennzeichnet den Druck, bei dem durch manuelles Drücken von außen der Druck im Abdomen erhöht wird und eine Urinleckage auftritt. Der Closure pressure ist die Differenz zwischen urethralem Druck und Blasendruck.

4.5. Qualitätsbeurteilung

Zur Ermittlung des Risikos für einen Bias wurden alle in diesem Review eingeschlossenen Studien einer Qualitätsbeurteilung unterzogen. Für die Bewertung wurden die im SYRCLE Bias-Risiko-Tool für Tierstudien (Hooijmans 2014) aufgeführten Kriterien herangezogen. Es basiert auf dem Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool (Higgins 2011) und ist eine Adaption für Tierstudien.

Tabelle 7: Bias

Bias
Randomisierte Gruppenzuteilung der Tiere
Attrition bias (Angabe des Grundes für den Ausschluss von Tieren)
Verblindung des Untersuchers
Detection bias (Verblindung während der Ergebnisauswertung)
Standardgemäße Tierhaltung
Ethikantrag von der zuständigen Behörde genehmigt

Die in Tabelle 7 aufgelisteten Qualitätskriterien wurden ausgewertet. Dabei wurde unterschieden zwischen erfülltem (low risk) und nicht erfülltem Kriterium (high risk). Zum einen wurde analysiert, ob Versuchstiere randomisiert den verschiedenen Gruppen zugeteilt wurden. Zur Ermittlung der Attrition bias wertete man aus, ob Gründe und Ursachen für den Ausschluss von Versuchstieren geschildert wurden. Weiterhin wurde auf eine Verblindung der Untersucher sowie eine Verblindung im Rahmen der Ergebnisbewertung (detection bias) geachtet. Unter standardgemäßer Tierhaltung versteht man das Vorhandensein eines 12/12 Stunden Lichtrhythmus (hell/dunkel). Zuletzt wurde geprüft ob ein von einer zuständigen Behörde genehmigter Ethikantrag vorlag.

4.6. Datensynthese und Analyse

Sämtliche Daten wurden numerisch in einer Excel-Tabelle (Microsoft Excel 15.11, Redmond, USA) festgehalten und ausgewertet. Die Berechnung der Daten erfolgte als Median-, Mittel-, Minimal- und Maximalwerte aller Parameter für die Gruppen "Wach" und "Anästhesie".

Nach Berechnung von Konfidenzintervallen und Gewichtigkeiten von ausgewählten Parametern wurden anhand des Programmes RStudio (RStudio, Inc, 1.1.463, Boston, USA) Forest Plots generiert.

5. Ergebnisse

5.1. Ergebnisse der Literaturrecherche

Das Flussdiagramm der Literatursuche und der Ergebnisse ist in Abbildung 6 dargestellt. Die Vorauswahl ergab insgesamt 2718 Beiträge zu Urodynamik in Mäusen und Ratten. Die anhand der Schlagwörter identifizierten Studien wurden nach Titel und Abstract bewertet und anhand der zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien aussortiert. Die Begutachtung der Abstracts ergab 169 Studien zu urodynamischen Untersuchungen in Mäusen. Fünf Titel wurden wegen doppelter Auflistung aussortiert und bei zwei Publizierungen handelte es sich um redaktionelle Kommentare. Die Volltexte der restlichen 162 Studien wurden für dieses Review näher analysiert.

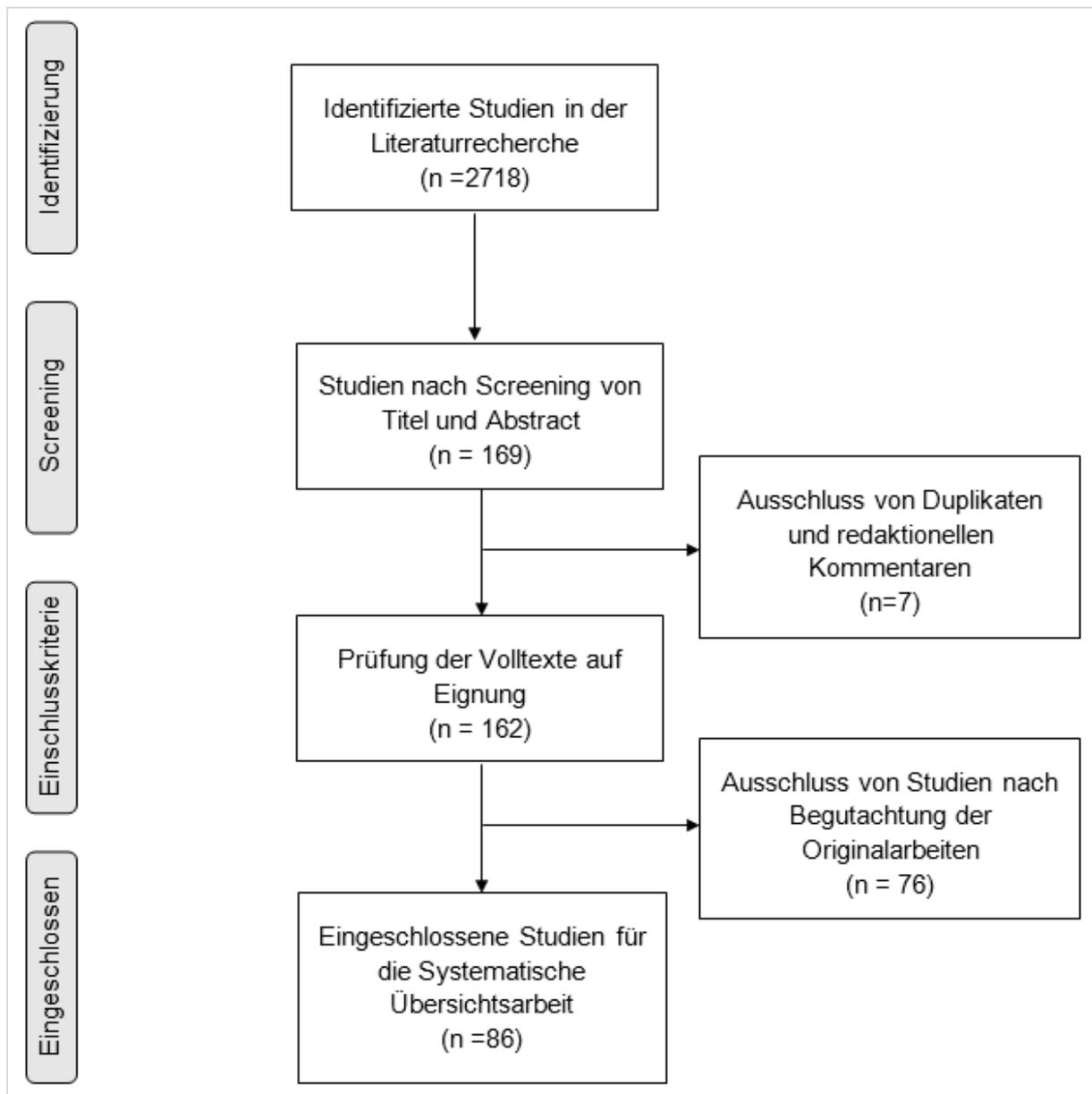


Abbildung 6: Flussdiagramm

Unter Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 76 Studien ausgeschlossen (Abbildung 7). Eine Studie betraf Ratten anstelle von Mäusen und in 13 Studien wurde keine Zystometrie durchgeführt. Sieben Studien wurden wegen ex-vivo-Zystometrie und 16 Studien infolge fehlender gesunder Kontroll- und Scheininterventionsgruppe ausgeschlossen. In sechs Publikationen wurden Mäuse nach Dezerebration studiert, um durch Verhaltensreaktionen verursachte Artefakte zu umgehen. Eine weitere Studie, in welcher Ovarialektomien in allen Mäusen durchgeführt wurde um den Einfluss durch Östrogen zu minimieren, wurde ebenfalls ausgeschlossen. Drei Studien konnten nicht eingeschlossen werden, da, trotz durchgeführter Zystometrie, keine Berichterstattung zu Resultaten erfolgte. In sieben Fällen wurde zur Vereinfachung der Messung die Diurese der Mäuse durch Gabe gesüßter Lösung positiv beeinflusst. Insgesamt konnten weitere 21 Studien nicht berücksichtigt werden, da die Ergebnisse in Form von Kurven, aus denen keine Werte extrahiert werden konnten, präsentiert wurden. In einer Studie stimmte die Definition der gemessenen Parameter nicht mit denen dieses Reviews überein.

Nach Abschluss der Volltext-Überprüfung wurden 86 Studien (vergleiche Kapitel 12) in dieses Review eingeschlossen.

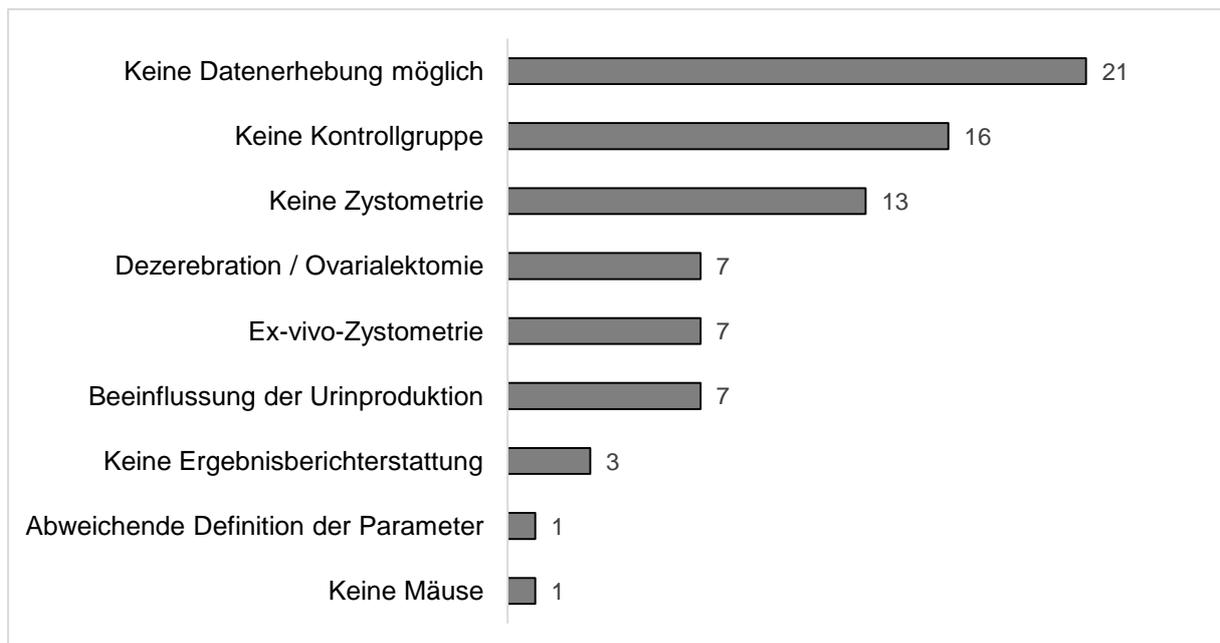


Abbildung 7: Gründe und Anzahl ausgeschlossener Studien

Insgesamt 53,1 % der untersuchten Volltexte wurden in dieses Review eingeschlossen ($n = 86$). Die eingeschlossenen Studien stammen aus den Jahren 1999 bis 2015, wobei 85 Studien nach und nur eine Studie vor dem Jahr 2000 veröffentlicht wurden (1999). Es wurden drei Studien aus dem Jahr 2000, 14 Studien aus den Jahren 2001-2005 und 26 Studien aus den folgenden fünf Jahren (2006-2010) eingeschlossen. Der Großteil der eingeschlossenen Studien wurde 2011 oder später veröffentlicht ($n = 42$). Das Verhältnis ein- und ausgeschlossener Studien kann der Abbildung 8 entnommen werden.

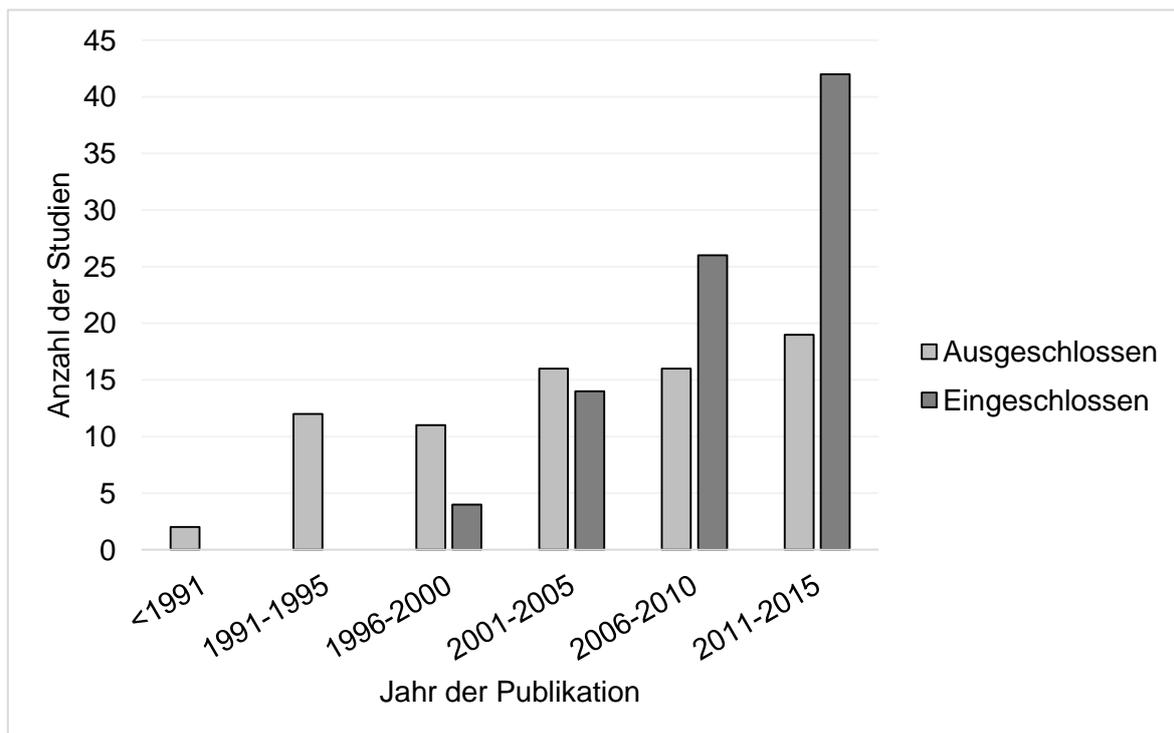


Abbildung 8: Jahr der Veröffentlichung ein- und ausgeschlossener Studien

5.2. Wiedergabe der Ergebnisse

Wenn im Folgenden über Ergebnisdaten die Rede ist, bezieht sich dies nur auf die in dieses Review eingeschlossenen Werte (Tabelle 6). Oft erhoben Studien weitere Parameter, u.a. Druckamplituden von *Non-voiding contractions*. Da diese in diesem Review jedoch nicht mit untersucht wurden, werden sie im Weiteren nicht berücksichtigt. Parameter, deren Definitionen nicht mit denen dieser Studie übereinstimmten wurden ebenfalls nicht beachtet.

Die Darstellung der Ergebnisse unterschied sich von Studie zu Studie. Ergebniswerte wurden einerseits als konkrete Werte im Text aufgezählt oder konnten aus einer Tabelle übernommen werden ($n = 49$). Aus 28 Studien wurden Werte ausschließlich aus Kurven oder Diagrammen abgeleitet, da sie nur in dieser Form dargestellt wurden. Aus neun Studien

erfolgte die Erhebung der Werte teils aus konkreten Werten und teils abgeleitet aus Diagrammen oder Grafiken.

5.3. Ergebnisse der Tiereigenschaften

5.3.1. Anzahl der Mäuse

Neben urodynamischen Messungen führten Forschungsgruppen auch andere Messungen und Analysen durch, sodass die Gesamtzahl der Mäuse einer Studie nicht immer mit der Anzahl von Mäusen, die für urodynamische Messungen verwendet wurden, übereinstimmte. Letztendlich wurde jedoch in Studien häufiger die Anzahl der für die Zystometrie verwendeten Mäuse als die Gesamtzahl der Mäuse der Studie ersichtlich

Insgesamt 78 Studien berichteten über eine Gesamtsumme von 2310 zystometrisch erfassten Mäusen.

Die tatsächliche Anzahl der Mäuse, von denen Ergebniswerte vorliegen, liegt jedoch etwas höher ($n = 2347$, (n (WT) = 1780, n (GM) = 567)). Ursache ist, dass einige Mäuse mehrfach gemessen wurden, z.B. zunächst als Kontrollgruppe und danach als Scheininterventionsgruppe. In zehn Studien wurden über insgesamt 62 ausgeschlossene Mäuse berichtet. In einigen Fällen herrschte ohne weitere Erklärung Diskrepanz zwischen der zunächst angegebenen Gesamtzahl von Mäusen, welche Zystometrien unterzogen wurden, und der Anzahl von Mäusen, von denen Werte letztendlich präsentiert wurden. Insgesamt 298 der zystometrisch untersuchten WT und 47 der GM Mäuse wurden zusätzlich mittels MC-Untersuchungen studiert.

5.3.2. Lieferant der Mäuse und Mausstamm

Knapp über die Hälfte der Studien ($n = 44$) teilten nicht die Herkunft ihrer Mäuse mit. Innerhalb der verbleibenden 42 Studien wurden 19 unterschiedliche Lieferanten genannt. Eine Studie ließ sich von zwei und eine von drei verschiedenen Lieferanten beliefern. Die Jackson Laboratories wurde mit deutlichem Abstand am häufigsten genutzt ($n = 16$). Jeweils drei Mal belieferten Charles River Laboratories, Harlan Sprague Dawley, Taconic sowie die Central Animal House Services der staatlichen Universität Campinas. Janvier Laboratories und Deltagen wurden jeweils von zwei Studien als Lieferanten gewählt. Unter den restlichen 13 Studien wurde vierfach der Lieferant der Mäuse nur ungenau erwähnt (kommerzielle Verkäufer, kooperierende Forschungsgruppe, institutionelle Kolonie), sodass die genaue

Herkunft letztendlich unklar bleibt. Neun Mal erhielten Forscher ihre Mäuse von einzelnen universitären und institutionellen Tiereinrichtungen oder anderen Versuchstierlieferanten.

Insgesamt wurden in 47 Studien genetisch modifizierte Mäuse untersucht. Knock-Out Mäuse waren in 32 Studien Bestandteil der Forschung. Drei dieser Studien und 15 weitere Studien forschten an anderwärtig genetisch modifizierten Mäusen. Dazu zählen u.a. transgene Mäuse, bei denen anhand von Transgenen eine Überexpression oder Hochregulierung von Proteinen oder Enzymen hervorgerufen wurde. Auch wurden Mäuse studiert, bei denen entweder durch Punktmutationen Krankheitsbilder verursacht oder durch viralen Gentransfer eine Überexpression von Wachstumsfaktoren verursacht wurde.

Der Mausstamm blieb in 14 Studien komplett unerwähnt. Hierzu zählen auch zwei Studien, die mehrere Mausstämme untersuchten ohne im Ergebnisteil zwischen diesen zu unterscheiden, und somit im weiteren nicht berücksichtigt werden. Zusätzlich führte eine weitere Studie mit zwei Stämmen sowie zwei Studien mit einem angegebenen Stamm jeweils einen weiteren Stamm ohne diesen zu benennen. Von den überbleibenden 69 Studien verwendeten 62 Studien ausschließlich einen Mausstamm und zehn Studien mehrere Mausstämme. Von den zehn Studien mit mehreren Mausstämmen untersuchte jeweils eine Studie 8, eine Studie 5, eine Studie 4 und eine Studie 3 Mausstämme. Drei Studien führten ihre Versuche an zwei unterschiedlichen Mausstämmen durch.

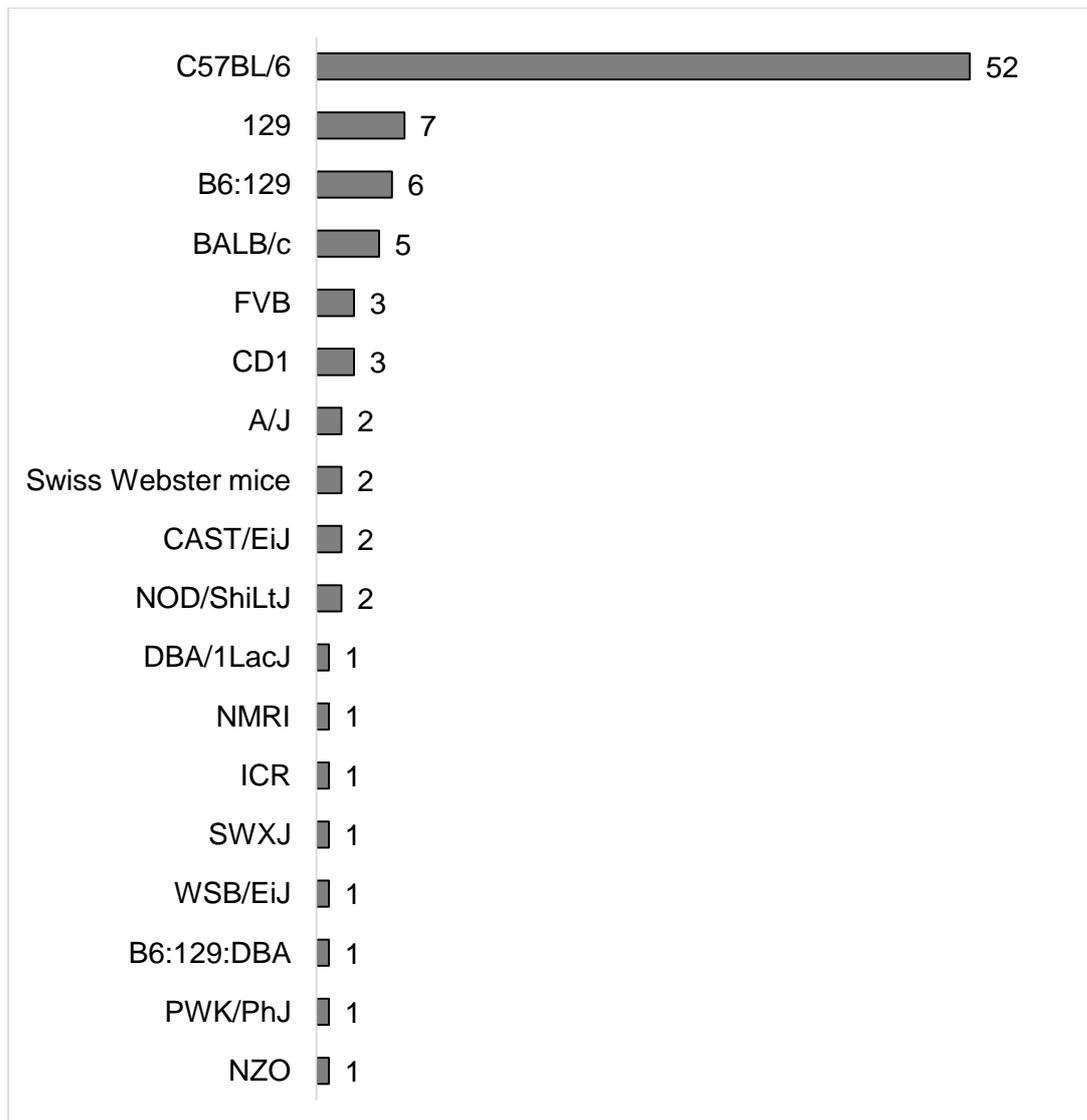


Abbildung 9: Verteilung der Mausstämme

Anzahl der Studien mit dem jeweiligen Mausstamm, 93 Angaben aus 72 Studien

Die Verteilung der Mausstämme ist in der Abbildung 9 veranschaulicht. Der weitaus am häufigsten verwendete Mausstamm war C57BL/6. Dieser wurde von 52 Studien gewählt. Gefolgt von den Stämmen 129 ($n = 7$) und Balb/c ($n = 5$). Hybride Mausstämme kamen in sieben Studien vor. Dabei handelte es sich in sechs Fällen um B6;129 und in einer Studie um B6;129;DBA Mäuse. CD1 und FVB Stämme wurden für jeweils drei Studien ausgesucht. Jeweils zwei Studiengruppen entschieden sich für A/J, CAST/EiJ, CFW und NOD/ShiLtJ Mäuse und folgende Mausstämme wurden nur in jeweils einer Studie verwendet: DBA/1LacJ, ICR, NMRI, NZO, PWK/PhJ, SWXJ und WSB/EiJ.

5.3.3. Geschlecht, Alter und Gewicht

72 Studien (83,7 %) berichteten über das Geschlecht der verwendeten Tiere. Das Verhältnis zwischen weiblichen und männlichen Tieren war nahezu gleich. Ausschließlich weibliche Mäuse wurden für 35 und männliche Mäuse für 29 Studien genommen. Mäuse beider Geschlechter wurden in acht Studien untersucht. Zu den 14 Studien ohne Angabe zum Geschlecht zählen 7 Studien, in denen ebenfalls Mäuse beider Geschlechter studiert wurde, jedoch die Geschlechter in den Ergebnissen nicht differenziert ausgewertet wurden. Letztere konnten somit nicht bezüglich des Geschlechts ausgewertet werden. Sieben Studien erwähnten nicht welchem Geschlecht ihre Versuchstiere angehörten.

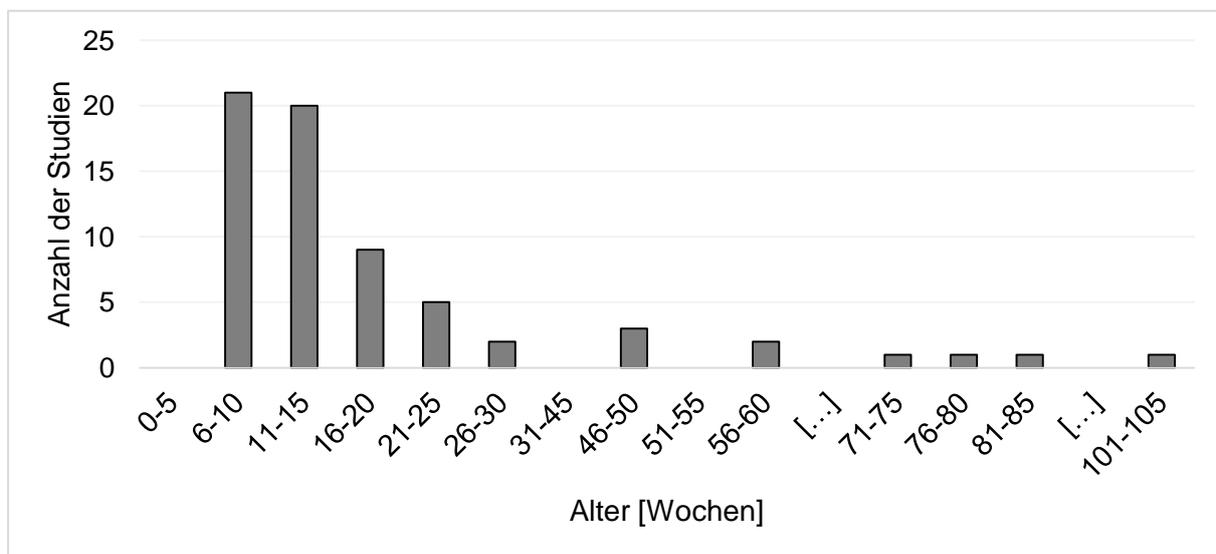


Abbildung 10: Alter der Mäuse

Das Alter wurde in 56 von 86 Studien angegeben (65,1 %), exklusive der ausgeschlossenen Angaben (siehe unten). Eine weitere Studie gab das Alter nur eines Teiles der untersuchten Mausstämme an. Das Alter wurde entweder in Tagen ($n = 2$), in Wochen ($n = 43$) oder Monaten ($n = 12$) angegeben. In 32 Studien wurde das Alter als Spannbreite angegeben und es folgte eine Mittelwertberechnung. Die Spannbreiten betragen von 2 Wochen bis maximal 5 Monate, wobei Altersangaben mit einer Spannbreite von über 3 Monaten ($n = 2$) ausgeschlossen wurden (vergleiche Kapitel 4.4.1.3). Eine Studie untersuchte Mäusegruppen unterschiedlichen Alters ohne in den Ergebnissen zwischen beiden zu differenzieren, was zum Ausschluss der Information führte. In sieben Studien wurden Versuchsgruppen unterschiedlichen Alters untersucht. Dabei kamen in einer Studie 6 unterschiedliche Altersgruppen, in zwei Studien 4 und in drei Studien 2 Altersgruppen vor. Das Alter der Mäuse reichte von 5 Wochen bis 104 Wochen, wobei der weitaus größte Teil zwischen 6 und 16 Wochen alt war ($n = 43$) (Abbildung 10).

Das Gewicht der Mäuse gaben Forscher in insgesamt 42 von 86 Studien an. Zusätzlich gab eine Studie das Gewicht nur eines Teiles der Mäuse an. Insgesamt 26 der Studien gaben das Gewicht als Mittelwert und 16 Studien als Spannweite an. In drei Studien reichte die Spannweite des Gewichts der Mäuse über 10 g und wurde somit nicht übernommen (vergleiche Kapitel 4.4.1.3). Abbildung 11 veranschaulicht die Verteilung des Gewichts, welches von 13,4 g bis 61 g betrug. Der weitaus größte Anteil der Mäuse wog zwischen 20 und 30 Gramm. In vier Studien wurden Mäuse nach Erhalt zunächst über mehrere Wochen unterschiedlichen Diäten unterzogen.

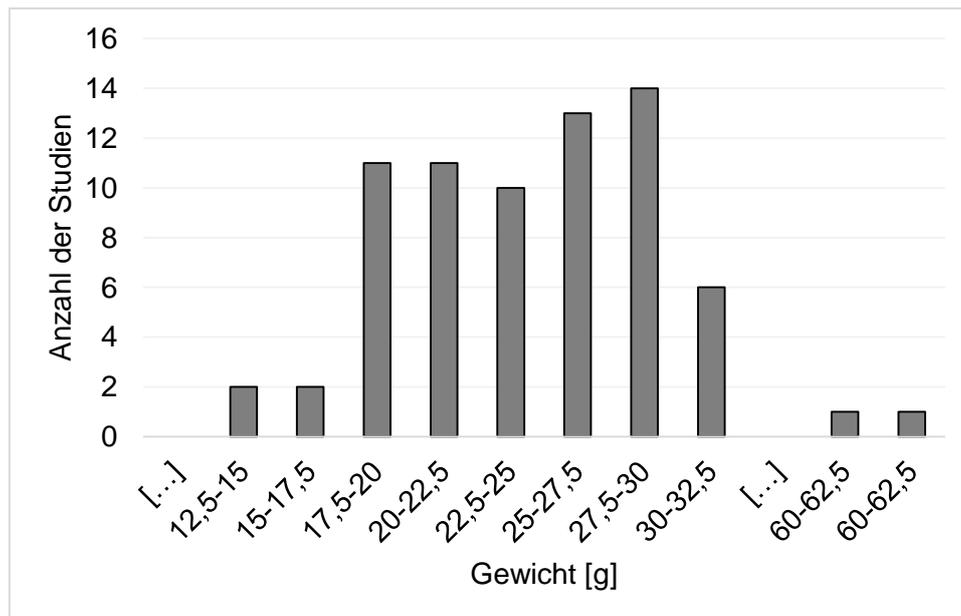


Abbildung 11: Gewicht der Mäuse

Von den Studien mit Angaben zu Alter oder Gewicht, gaben 26 Studien Informationen zu beiden an. Eine Studie gab Alter und Gewicht nur zu einem Teil der untersuchten Mäuse an. Dies bedeutet, dass um die Hälfte der 57 Studien mit Alters- und der 42 Studien mit Gewichtsangabe die jeweils andere Angabe unterließen. Insgesamt kamen 13 Studien, ohne jegliche Anmerkung zu Alter oder Gewicht, vor.

5.3.4. Scheinintervention und Lichtzyklus

Die Scheinoperationen wurden abhängig von ihrer Art in drei Kategorien eingeteilt. Unter die erste Kategorie fielen Studien, in denen die Scheinintervention nicht invasiv sondern z.B. als orale Gabe eines Stoffes durchgeführt wurde. Injektionen und intravenöse Gaben bildeten die zweite Gruppe und Operationen, wie Laparotomien, die dritte Gruppe.

Scheininterventionsgruppen wurden in insgesamt 34 Studien untersucht. Elf dieser Studien führten sowohl eine Scheininterventions- als auch Kontrollgruppe. Injektionen bildeten in 18

Studien die Intervention und operative Eingriffe wurden in zehn Studien durchgeführt. Eine nicht invasive Intervention erfolgte in vier Studien. Zwei Studien gaben die Art der Scheinintervention nicht an.

Von acht Studien, welche Angaben zum verwendeten Lichtzyklus machten, handelte es sich in allen um einen normalen Lichtzyklus mit einer Lichtphase tagsüber und einer Dunkelphase in der Nacht.

5.4. Ergebnisse der Zystometrieigenschaften

5.4.1. Zeitpunkt und Dauer der Messung

Insgesamt 84 Studien führten die Zystometrie an allen Versuchsgruppen an den gleichen Tagen durch. Die Spannweite der Anzahl von Tagen von der Katheterimplantation bis zur Durchführung der Zystometrie variierte zwischen Null Tagen ($n = 41$), 2 Tagen ($n = 15$), 3 Tagen ($n = 19$), 4 Tagen ($n = 4$), 6 Tagen ($n = 1$), 7 Tagen ($n = 7$) und 8 Tagen ($n = 1$) (Abbildung 12). Hiervon maßen zwei Studien ihre Schein- und Interventionsgruppe in einem zeitlichen Abstand von einem bzw. zwei Tagen: an Tag Null und Tag 2, sowie an Tag 2 und 3 nach Katheterimplantation und werden somit doppelt aufgezählt.

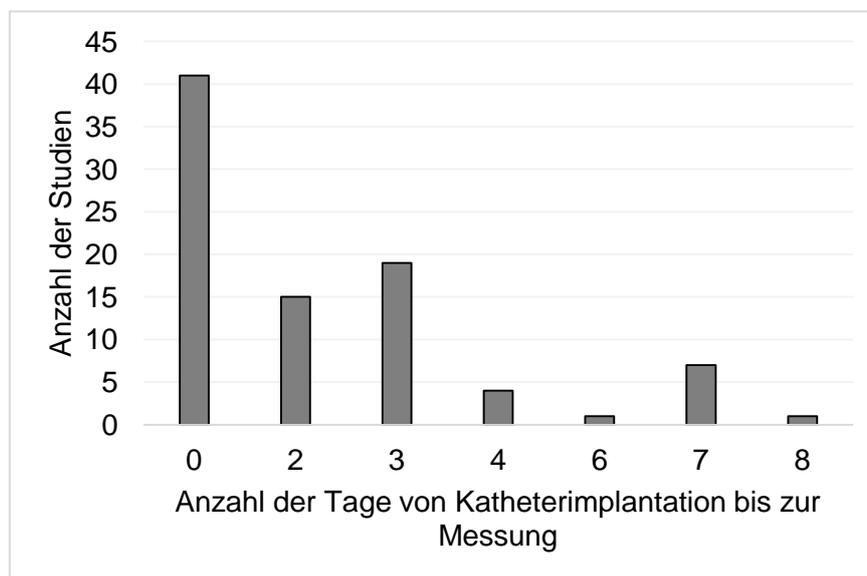


Abbildung 12: Anzahl der Tage von der Katheterimplantation bis zur Zystometrie
Doppelte Auflistung zweier Studien wegen an unterschiedlichen Tagen erfolgter Messung
(Messung an Tag 0 und Tag 2 sowie an Tag 2 und Tag 3)

Nur drei Studien gaben an während welcher Lichtphase gemessen wurde. Alle gaben an in der hellen (aktiven) Phase gemessen zu haben. Die Dauer der Messung wurde in 15 Studien erwähnt und betrug 20 Minuten ($n = 1$), 30 Minuten ($n = 5$), 60 Minuten ($n = 3$), 90 Minuten (n

= 4), 120 Minuten (n = 1) oder 150 Minuten (n = 1). Viele Studien gaben anstelle von Minuten die Anzahl der gemessenen Miktionszyklen an und wurden daher hier nicht erfasst.

5.4.2. Fixierung und Katheterisierung

Von 48 Studien an wachen Mäusen wurden in 5 Studien Mäuse fixiert gehalten und in 36 Studien konnten sich die Mäuse während der Messung frei bewegen. Hiervon forschte eine Studie sowohl an in der Bewegung eingeschränkten als auch uneingeschränkten Mäusen. Acht Studien beschrieben nicht wie ihre Mäuse gehalten wurden. Zwei der fünf Studien mit fixiert gehaltenen Mäusen gaben die Art Fixierungsvorrichtung an (2 mal *Ballman restraining cage*) und von den 37 Studien an frei beweglichen Mäusen nannten 21 Studien die Art des Käfigs: *Metabolic cage* (n = 13), *Small Animal Cystometry Lab Station* (n = 4), *cystometry cage* (n = 2), *recording cage* (n = 1) und *Lexan Box* (n = 1).

Alle 86 Studien gaben an worüber die Blase infundiert wurde. In 63 Studien wurde ein Katheter in die Harnblase implantiert, den Rücken entlang getunnelt und am Nacken externalisiert. Eine transvesikale Kanülierung wurde in 20 Studien durchgeführt und in drei Studien kam ein transurethraler Katheter zum Einsatz.

Polyethylen (PE) war das am häufigsten verwendete Kathetermaterial (n = 65). Die vorkommenden Größen waren PE-10 (n = 35), PE-20 (n = 3) und PE-50 (n = 24). In einer Studie blieb die Kathetergröße unklar und zwei der Studien mit PE-Kathetern sowie vier Studien mit Katheter aus Polytetrafluorethylen (PTF) gaben nicht die Größe des Katheters an. Insgesamt 13 Studien gaben die Kathetergröße in Gauge an, wobei Katheter in den Größen 20G (n = 3), 24G (n = 5), 25G (n = 2), 27G (n = 2) und 30G (n = 1) vorkamen. In einer Studie kam ein BTCOEX-25 Katheter vor. Drei Studien machten weder eine Angabe zu Material noch zur Größe des Katheters.

5.4.3. Anästhesie

In 41 von 86 Studien wurden Mäuse im anästhesierten Zustand urodynamisch gemessen, davon forschten drei Studien ebenfalls an wachen Mäusen. Insgesamt 45 Studien führten Zystometrien ausschließlich an wachen Mäusen durch.

Abgesehen von zwei der 41 Studien an anästhesierten Mäusen, gaben alle das verwendete Anästhetikum an. Eine Studie führte Zystometrien an drei Mausgruppen mit jeweils unterschiedlichen Anästhetika durch. Das am häufigsten verwendete Anästhetikum war Urethan (n = 24), wobei es zusätzlich in vier Studien in Kombination mit einem anderen Anästhetikum gegeben wurde (Urethan-Chlorhydrat (n = 3), Urethan-Isfluran (n = 1)).

Desweiteren kamen Isofluran ($n = 4$), Tribromoethanol (Avertin®) ($n = 2$), Halothan ($n = 2$), Pentobarbital ($n = 1$) und Ketamin ($n = 1$) zur Verwendung. Die Kombinationen Ketamin-Xylazin-Acepromazin sowie Ketamin-Xylazin kamen in jeweils zwei und in einer Studie vor.

Von den 24 Studien mit Urethan wurde das Anästhetikum in den Dosierungen 1000 ($n = 4$), 1200 ($n = 10$), 1300 ($n = 2$), 1400 ($n = 1$) und 1800 ($n = 6$) mg/kg KG angewendet. Eine Studie gab die verwendete Dosis nicht an. In der Kombination Urethan-Chlorhydrat war das Verhältnis in allen drei Studien 1600 zu 90 mg/kg KG. Mit Isofluran wurde Urethan in einer Dosis von 1200 mg/kg KG kombiniert ($n = 1$).

5.4.4. Infusion

Neben Kochsalzlösung ($n = 79$), wurde in zwei Studien steriles Wasser und in einer Studie Krebs-Henseleit-Lösung als Infusionsflüssigkeit eingesetzt. Vier Studien machten keine Angaben zur Infusion. Die Verteilung der für Kochsalzlösung verwendeten Infusionsgeschwindigkeiten sind der Abbildung 13 zu entnehmen. Die Spannweite reichte von 0,59 bis 80 $\mu\text{l}/\text{min}$. Die Krebs-Henseleit-Lösung wurde mit einer Geschwindigkeit 20 $\mu\text{l}/\text{min}$ und das sterile Wasser in den zwei Studien mit je 16,67 und 100 $\mu\text{l}/\text{min}$ infundiert. Drei Studien beschrieben die Zystometrien mit Infusionsgeschwindigkeiten von entweder 25 oder 40 $\mu\text{l}/\text{min}$ ($n = 1$) bzw. 25 oder 50 $\mu\text{l}/\text{min}$ ($n = 2$) durchgeführt zu haben, unterschieden jedoch bei der Wiedergabe der Ergebnisse nicht zwischen den beiden Geschwindigkeiten, weshalb die Information ausgeschlossen wurde.

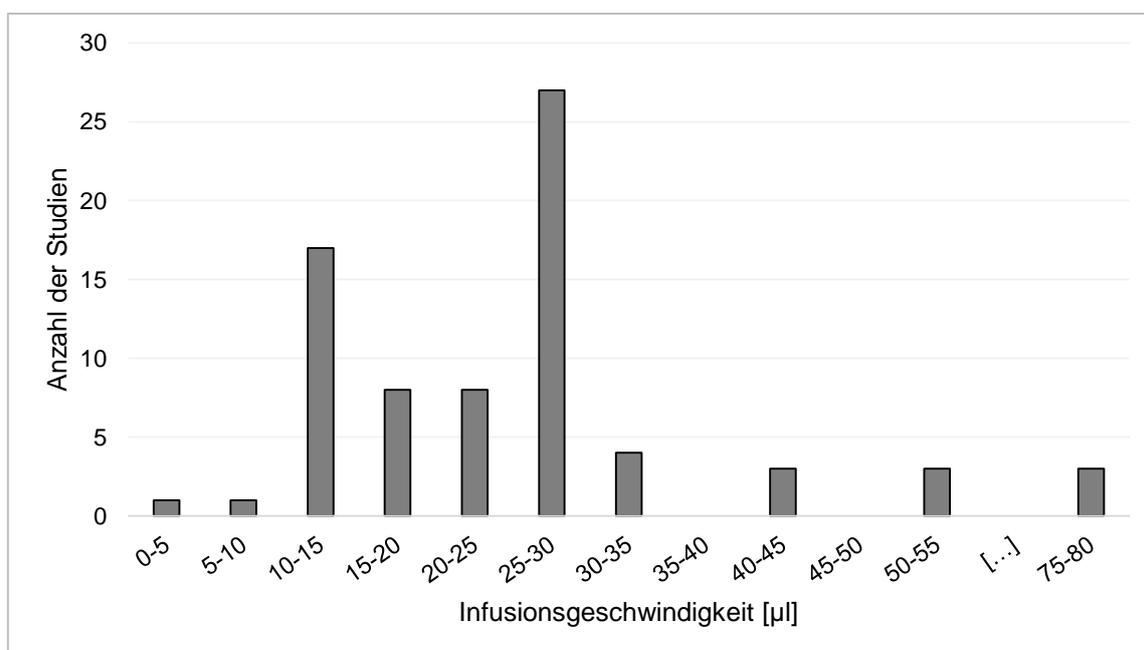


Abbildung 13: Infusionsgeschwindigkeiten

5.4.5. Elektromyographie

Obgleich in Ratten manchmal die Elektromyografie verwendet wird um die Funktion von sowohl Detrusormuskel als auch des externen urethralen Sphinkters zu erfassen, wurde eine Elektromyografie des externen urethralen Sphinkters in keiner der Studien mit Mäusen durchgeführt.

5.5. Berichterstattung der Tier- und Zystometrieigenschaften zusammengefasst

Es unterscheidet sich von Faktor zu Faktor wie gut die Berichterstattung in Studien ist. Die Abbildung 14 fasst alle Faktoren zusammen und gibt an in wie viel Prozent der Studien der jeweilige Faktor angegeben wurde. **Insgesamt lag die durchschnittliche Quote der Berichterstattung pro Einflussfaktor bei 69,9 %.** Diese heterogene Datenlage in Bezug auf die Berichterstattung machte die ursprünglich intendierte Meta-Analyse der Daten unmöglich (s. folgenden Kapitel).

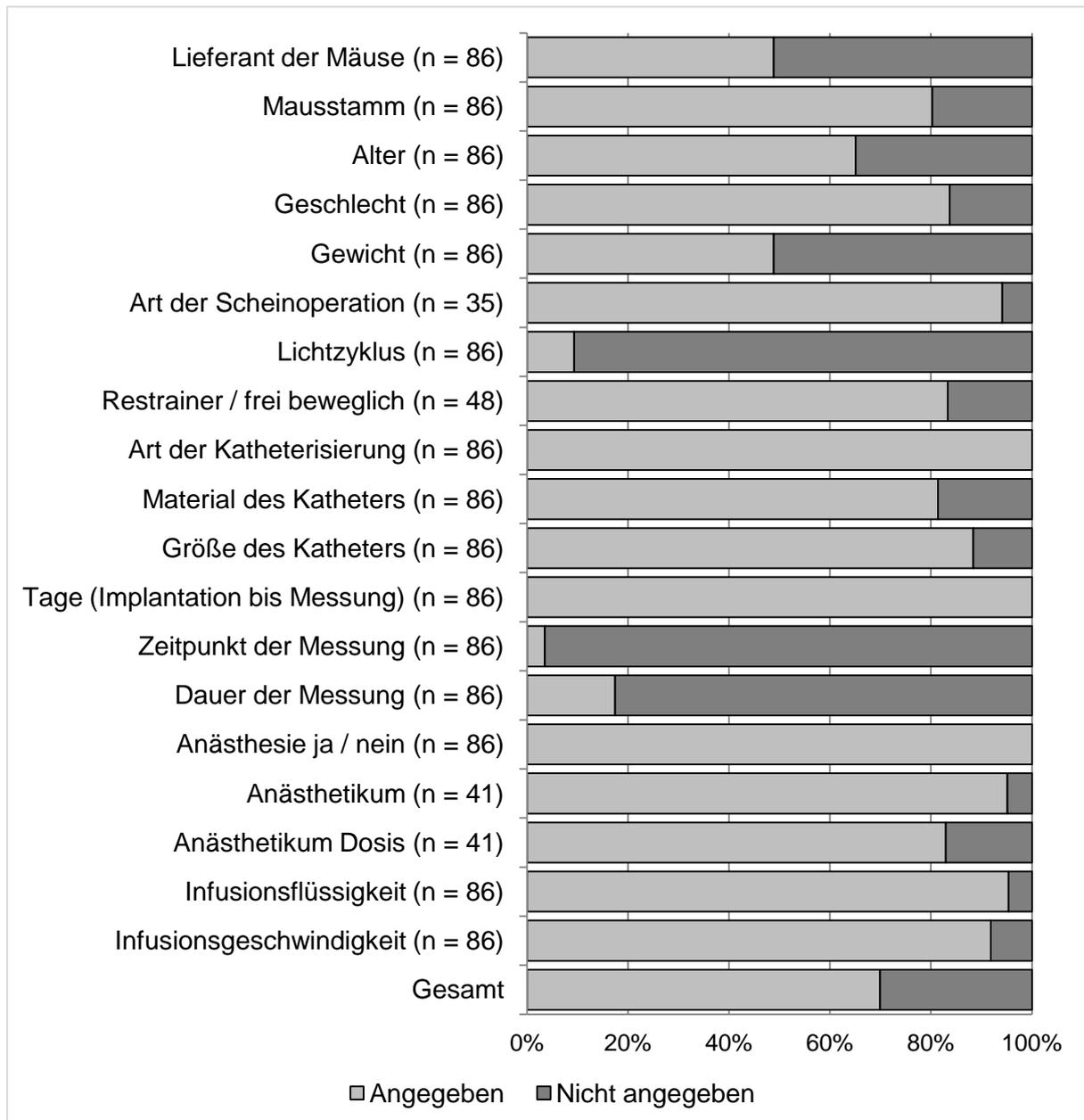


Abbildung 14: Berichterstattung von Tier- und Zystometrieigenschaften

Angabe in Prozent bezogen auf die Gesamtanzahl (n) der Studien, in denen der jeweilige Faktor ermittelt wurde

5.6. Ergebnisse der Messparameter

5.6.1. Häufigkeiten von gemessenen Parametern

Die Studien erhoben zwischen 1 bis 7 urodynamische Messparameter. Hierzu zählen nur die in dieser Arbeit erhobenen Parameter (siehe Kapitel 4.4.3) Sortiert nach der Häufigkeit wurden die Parameter Maximaler Blasendruck während der Miktion (n = 118), Miktionsintervall (n = 77), Prämiktionsdruck (n = 69), Miktionsvolumen (n = 68), Blasenkapazität (n = 60) und Basaldruck (n = 49) am häufigsten gemessen gefolgt von den Parametern Restvolumen (n = 27), Compliance (n = 26), Leak Point Pressure (n = 20) sowie Miktionsfrequenz (n = 18). Der Parameter Miktionszeit wurde 13 mal, die Flussrate 12 mal, das Prämiktionsvolumen 5 mal, die maximale Flussrate 5 mal, der Closure Pressure 2 mal und der Maximaler Druck während der Speicherung 1 mal erfasst (Tabelle 8 und 9). Der Maximale Blasendruck während der Miktion wird im folgenden einfachheitshalber als Maximaler Blasendruck bezeichnet.

5.6.2. Berichterstattung

Die vorangegangenen Kapitel verdeutlichen die starke lückenhafte Berichterstattung und Heterogenität von Studien- und Tiereigenschaften in Studien. Um aussagekräftige Mittelwerte berechnen zu können, muss man die verschiedenen Einflussfaktoren (Tabelle 4 und 5) mit berücksichtigen. Im Falle des am häufigsten erfassten Parameters Maximaler Blasendruck wird die Problematik in der Abbildung 15 verständlich gemacht. Insgesamt 118 mal gemessen, beziehen sich davon 74 Werte auf Messungen in wachem Zustand, wovon wiederum 34 auf den häufigsten Stamm, C57BL/6, zurückzuführen sind. 13 Werte sind auf Gruppen mit männlichen und 16 Werte auf Gruppen mit weiblichen Mäusen zurückzuführen. Grenzt man die Messungen zusätzlich zum weiblichen Geschlecht auch durch das Alter ein, erhält man 12 Werte von Mäusen im Alter von 8 - 60 Wochen zum Auswerten. Diese 12 Werte (C57BL/6, wach, weiblich, 8 - 14 Wochen alt) sind von 11 Gruppen aus 7 unterschiedlichen Studien. Eine weitere Analyse in Abhängigkeit vom Gewicht würde die Zahl auf fünf reduzieren.

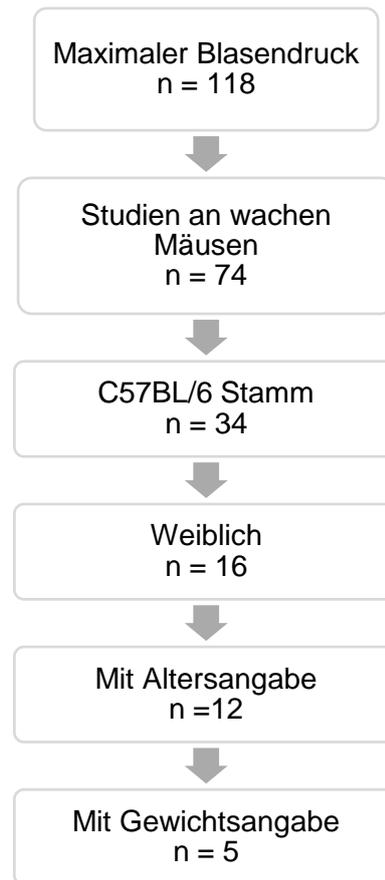


Abbildung 15: Maximaler Blasendruck in Abhängigkeit der Studien- und Tiereigenschaften (n = 118)

5.6.3. Miktionsvolumen, Miktionsintervall und Maximaler Blasendruck

Der Parameter Miktionsvolumen wurde in der Gruppe der wachen Mäuse insgesamt 56 Mal erhoben. Dabei lagen die Werte zwischen 30,3 und 390 μl . Die Abbildungen 16 und 17 zeigen das Miktionsvolumen in Abhängigkeit vom Alter in den Gruppen der wachen sowie anästhesierten Mäuse unabhängig aller weiteren Faktoren. Die Auswertung der Gruppe "Anästhesie" ergab für Miktionsvolumina 12 Werte im Bereich von 28 μl bis 263 μl . Die Abbildungen 18 und 19 zeigen das Miktionsvolumen in Abhängigkeit vom Geschlecht in der Gruppe "Wach".

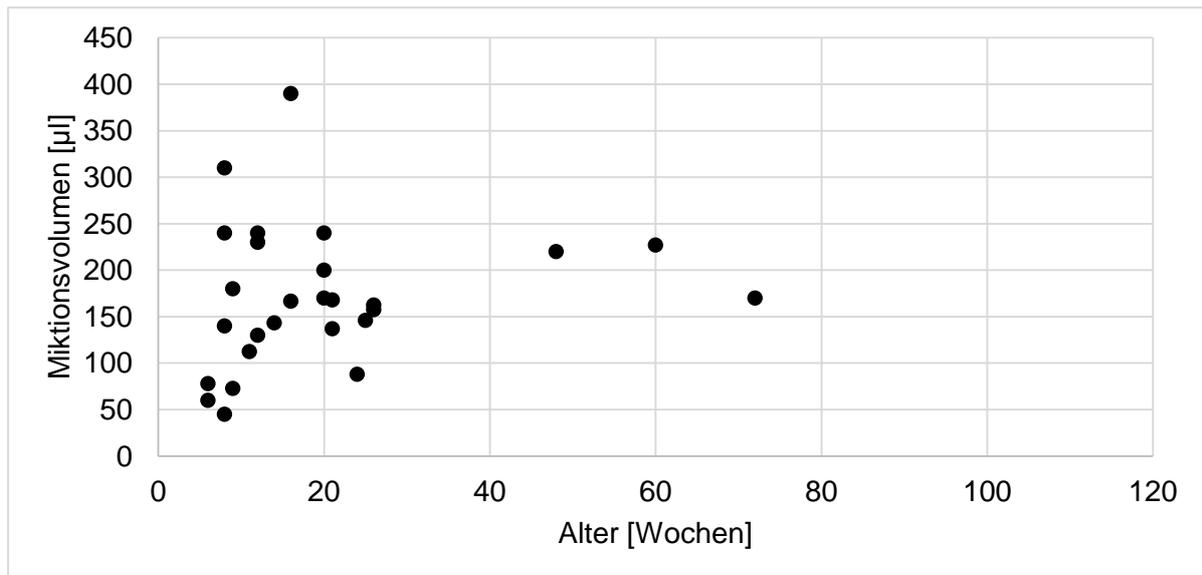


Abbildung 16: Miktionsvolumen in Abhängigkeit vom Alter in der Gruppe "Wach"

Unabhängig jedweder weiteren Faktoren, welche relevanten Einfluss auf das Miktionsvolumen haben könnten (wie z.B. die Infusionsgeschwindigkeit)
Werte aus 20 Studien (Punkte = N = Anzahl Untersuchungsgruppen*).

* Die Anzahl der Untersuchungsgruppen ist nicht identisch mit der Anzahl von Studien, da einige Studien mehrere Mausgruppen untersuchen (siehe Kapitel 5.3.1 und 5.3.2)

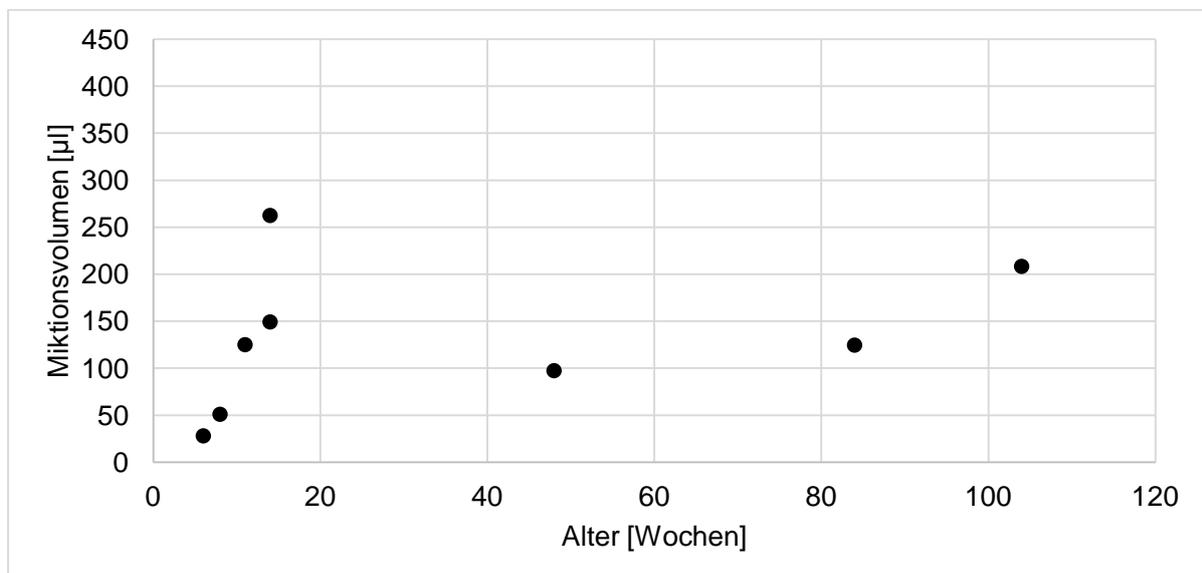


Abbildung 17: Miktionsvolumen in Abhängigkeit vom Alter in der Gruppe "Anästhesie"

Unabhängig jedweder weiteren Faktoren, welche relevanten Einfluss auf das Miktionsvolumen haben könnten. (wie z.B. die Infusionsgeschwindigkeit)
Werte aus 4 Studien (Punkte = N = Anzahl Untersuchungsgruppen)

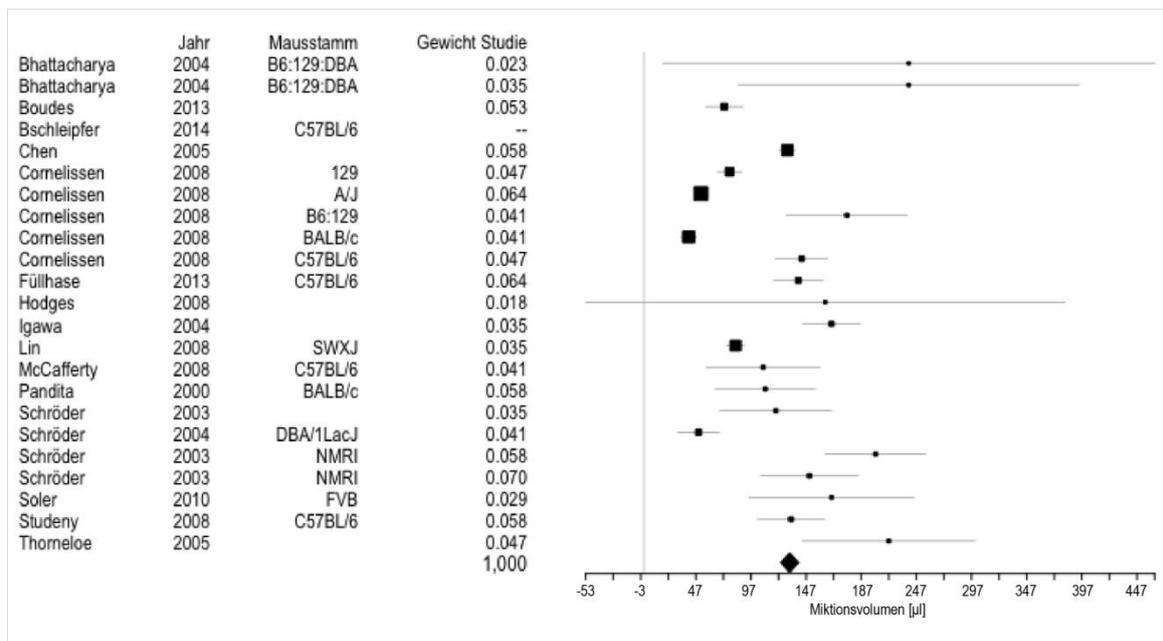


Abbildung 18: Miktionsvolumen der weiblichen Mäuse in der Gruppe "Wach"
 Unabhängig jedweder weiteren Faktoren, welche relevanten Einfluss auf das
 Miktionsvolumen haben könnten (z.B. Alter)

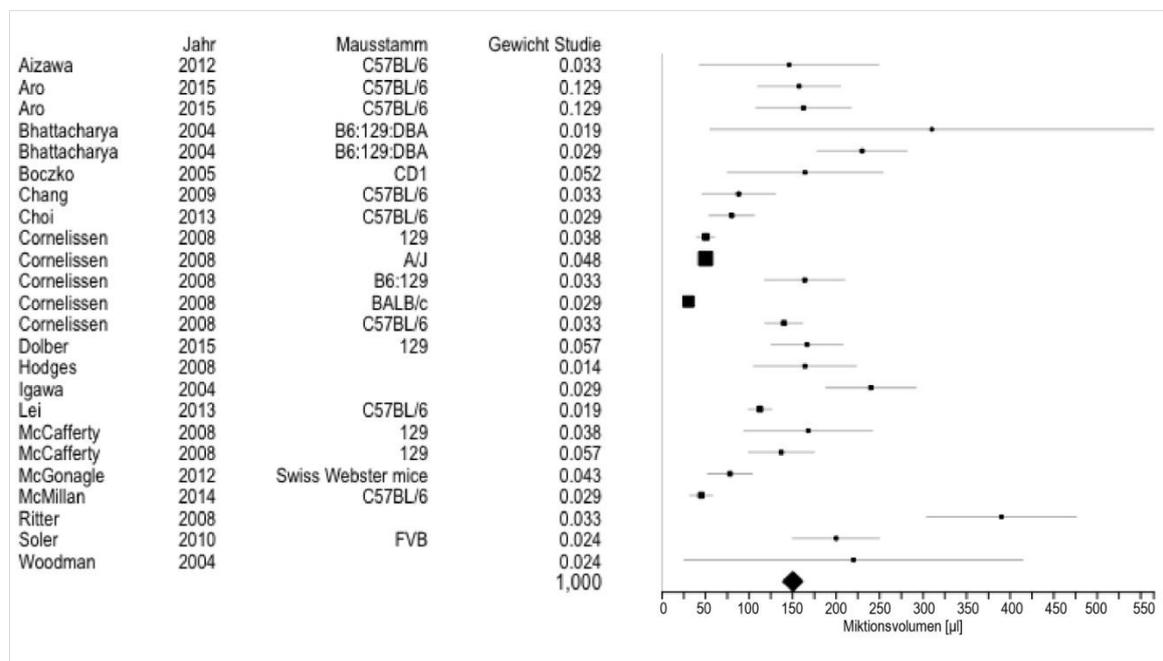


Abbildung 19: Miktionsvolumen der männlichen Mäuse in der Gruppe "Wach"
 Unabhängig jedweder weiteren Faktoren, welche relevanten Einfluss auf das
 Miktionsvolumen haben könnten (z.B. Alter)

Das Miktionsintervall zeigte unabhängig von jedweden weiteren Faktoren eine Spannweite von 86 s bis 810 s in der Gruppe der wachen Mäuse und 27 s bis 887 s in der Gruppe der anästhesierten Mäuse (Tabelle 8 und 9) . Das Miktionsintervall lediglich in Abhängigkeit des Körpergewichts in der Gruppe "Anästhesie" ist in Abbildung 20 dargestellt.

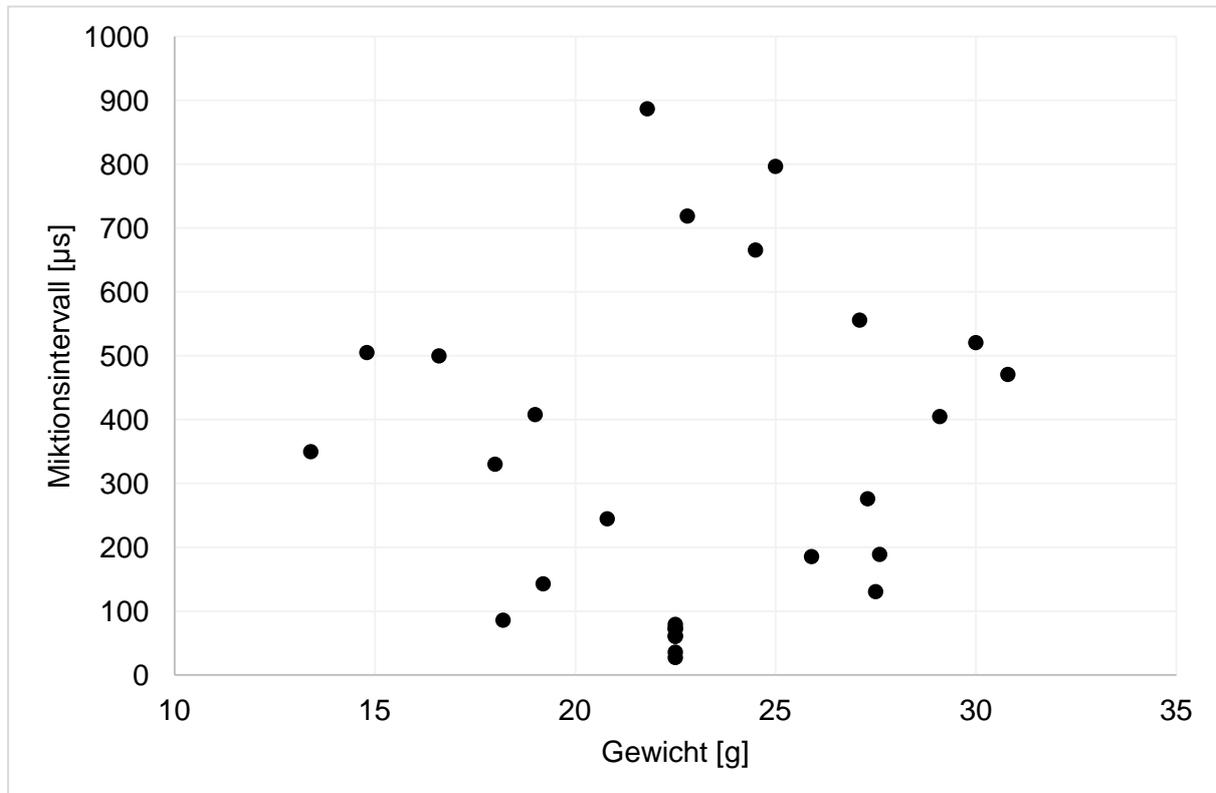


Abbildung 20: Miktionsintervall in Abhängigkeit vom Gewicht in der Gruppe "Anästhesie"

Unabhängig jedweder weiteren Faktoren, welche relevanten Einfluss auf das Miktionsvolumen haben könnten.

Werte aus 5 Studien (Punkte = N = Anzahl Untersuchungsgruppen)

Der Maximale Blasendruck war der in beiden Gruppen "Wach" und "Anästhesie" der am häufigsten erhobene Parameter. In der Gruppe "Anästhesie" mit insgesamt 44 Werten betrug er zwischen 14,8 und 70 cmH₂O (Tabelle 8). Studien an wachen Mäusen erhoben den Maximalen Blasendruck insgesamt 74 Mal (10 - 99,7 cmH₂O) (Tabelle 9). Die Ergebnisse der Gruppe "Wach" (weiblich, C57BL/6) sind der Abbildung 21 zu entnehmen.

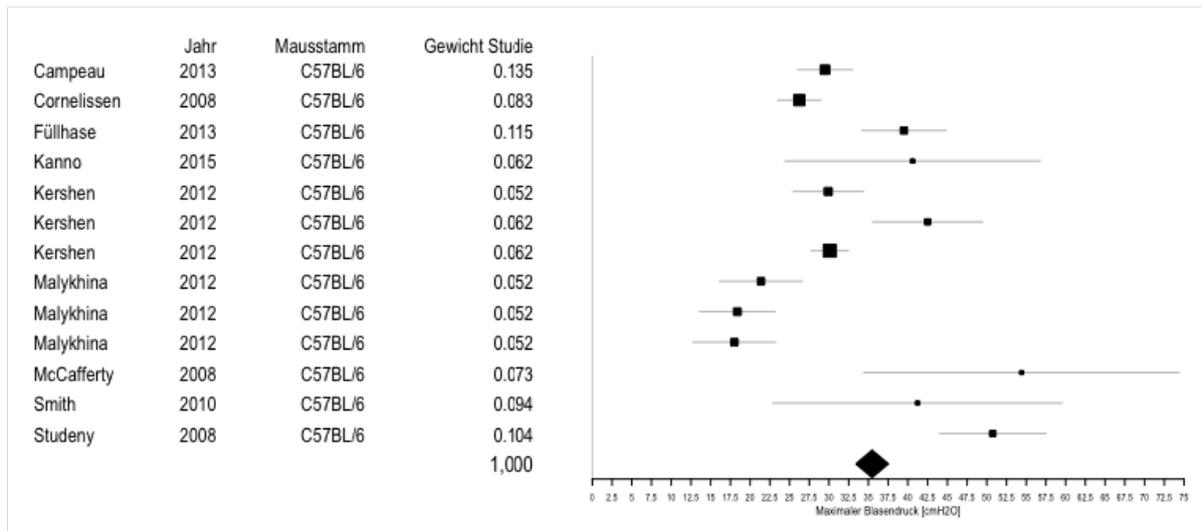


Abbildung 21: Maximaler Blasendruck der weiblichen C57BL/6 Mäuse in der Gruppe "Wach" Unabhängig jedweder weiterer Faktoren, welche relevanten Einfluss auf das Miktionsvolumen haben könnten.

5.6.4. Median-, Mittel-, Minimal- und Maximalwerte

Aufgrund der Heterogenität der Daten sowie Fehlen von Information, konnten weder bedeutsame Berechnungen durchgeführt noch eine Metaanalyse erhoben werden. Die Berechnungen und Forest Plots für die Parameter Miktionsvolumen und Maximaler Blasendruck (Abbildungen 18, 19 und 21) wurden unabhängig jedweder weiterer Faktoren, welche relevanten Einfluss auf das Miktionsvolumen haben könnten, analysiert.

Um trotz der Vielfältigkeit von Effektmodifikatoren die Daten zu präsentieren und einen groben Überblick der Spannweite der Werte zu gewähren, wurden Median-, Mittel-, Minimal- und Maximalwerte aller Werte der jeweiligen Parameter in den Gruppen "Anästhesie" und "Wach" ermittelt. Hierbei wurden die Parameter unabhängig aller Studien-, Tier- und Zystometrieigenschaften ausgewertet. Angegeben wird die Anzahl der Mäuse, auf die die Werte zurückgeführt werden können, sowie die Anzahl der Untersuchungsgruppen. Letzteres darf nicht mit der Anzahl von Studien verwechselt werden. Einige Studien haben beispielsweise drei unterschiedliche Mausstämme oder zu unterschiedlichen Zeitpunkten eine Gruppe Mäuse zystometrisch erfasst, wodurch die jeweilige Studie mit mehreren Untersuchungsgruppen repräsentiert ist.

Parameter	Einheit	N (Gruppen)	N (Mäuse)	Median	Mittelwert	Minimum	Maximum
Basaldruck	cmH2O	15	103	8,6	9,6	1	26,7
Prämiktionsvolumen	µL	0	0	0	0	0	0
Prämiktionsdruck	cmH2O	18	129	21,9	20,3	4,4	41,2
Miktionsvolumen	µL	12	84	125	123	28	263
Blasenkapazität	µL	28	184	252	223	48	710
Restvolumen	µL	8	58	74,5	77,6	7,1	160
Miktionszeit	s	11	53	8	26	2,3	125
Max. Blasendruck (Speicherung)	cmH2O	0	0	0	0	0	0
Max. Blasendruck (Miktion)	cmH2O	44	219	32,7	33,4	14,8	70
Durchflussrate	µL/s	12	110	26,4	26,4	15,8	41,7
Maximale Durchflussrate	µL/s	5	44	237	250	207	295
Miktionsintervall	s	33	174	226	299	27,6	887
Miktionsfrequenz	Kontraktionen/h	11	33	12	13,8	5,1	30
Compliance	µL/cmH2O	16	107	9,1	21,4	1,4	100
Leak Point Pressure	cmH2O	20	104	24,4	26,7	7,1	51,9
Closure Pressure	cmH2O	2	12	35,4	35,4	34,8	36

Tabelle 8: Exemplarische Ergebnisse aller Parameter der Gruppe der anästhesierten Mäuse unabhängig von Mausstamm, Alter, Gewicht, usw.

Parameter	Einheit	N (Gruppen)	N (Mäuse)	Median	Mittelwert	Minimum	Maximum
Basaldruck	cmH2O	34	279	7,6	11,1	3,7	29,9
Prämiktionsvolumen	µL	5	41	122	132	40	258
Prämiktionsdruck	cmH2O	51	381	18,6	19,5	5,9	47,3
Miktionsvolumen	µL	56	460	143	148	30,3	390
Blasenkapazität	µL	32	220	133	142	50,9	290
Restvolumen	µL	19	26	30	35,6	1,7	120
Miktionszeit	s	2	24	16,7	16,7	14	19,4
Max. Blasendruck (Speicherung)	cmH2O	1	6	71,2	71,2	71,2	71,2
Max. Blasendruck (Miktion)	cmH2O	74	568	34,8	38,7	10	99,7
Durchflussrate	µL/s	0	0	0	0	0	0
Maximale Durchflussrate	µL/s	0	0	0	0	0	0
Miktionsintervall	s	44	299	333	354,6	86	810
Miktionsfrequenz	Kontraktionen/h	7	38	10,8	23	6,3	72
Compliance	µL/cmH2O	10	61	20	46,3	5,4	180
Leak Point Pressure	cmH2O	0	0	0	0	0	0
Closure Pressure	cmH2O	0	0	0	0	0	0

Tabelle 9: Exemplarische Ergebnisse aller Parameter der Gruppe der wachen Mäuse unabhängig von Mausstamm, Alter, Gewicht, usw.

5.6.5. Abweichende Nomenklatur der Messparameter

Da Standards für Bezeichnungen für Parameter nicht vorliegen, ist es unvermeidlich auf variierende Termini zu treffen. Tabelle 10 listet die Termini auf, von denen verschiedene Benennungen in Studien gefunden wurden. Nur in wenigen Fällen unterschied sich die Terminologie völlig von den in dieser Arbeit verwendeten Begriffen oder derselbe Begriff wurde für Definitionen verwendet, die von den üblichen abweichen.

Tabelle 10: Parameter und deren Synonyme

Parameter	Synonyme
Basal pressure	Baseline pressure, Minimal pressure, Resting pressure
Premicturition volume	Volume threshold, Threshold volume
Premicturition pressure	Pressure threshold, Threshold pressure
Void volume	Micturition volume
Post-void residual urine	Residual urine, residual volume
Micturition time	Voiding time, Micturition duration, Contraction duration
Maximum bladder pressure during voiding	Micturition pressure, Peak pressure, Peak intravesical pressure
Intermicturition interval	Micturition interval, Contraction interval, Intercontraction interval, Micturition density
Micturition frequency	Voiding frequency

In der Mehrheit der Fälle werden *micturiton time* und *voiding time* als Synonyme verwendet. Jedoch unterscheiden einzelne Studien zwischen diesen beiden Begriffen und bezeichnen als *micturition time* die Miktion als die Periode von der ersten Strömungsspitze bis zum Ende der Strömung und die *voiding time* als die Gesamtdauer mehrerer Strömungsspitzen (Streng 2002). In diesen Fällen war die *voiding time* der gesuchte Parameter.

5.7. Risiko für Bias

Betrachtet man die Bias, war das am häufigsten erfüllte Kriterium der genehmigte Ethikantrag ($n = 73$). Über einen Standardlichtrhythmus im Sinne eines 12:12 Stunden hell-dunkel Rhythmus, berichteten 41 Studien. Ein geringes Risiko für Attrition Bias herrschte in 35 Studien. In diesen wurden entweder Kriterien und Ursachen für den Ausschluss von Mäusen erläutert oder die Ergebnisse aller in der Zystometrie gemessenen Mäuse wurde wiedergegeben. Seltener fand man in Studien eine randomisierte Gruppenteilung der Mäuse ($n = 7$), eine Verblindung des Untersuchers ($n = 5$) oder der Ergebnisbewertung ($n = 3$). Die Abbildung 22 zeigt das Bias-Risiko nach Jahr der Publikation.

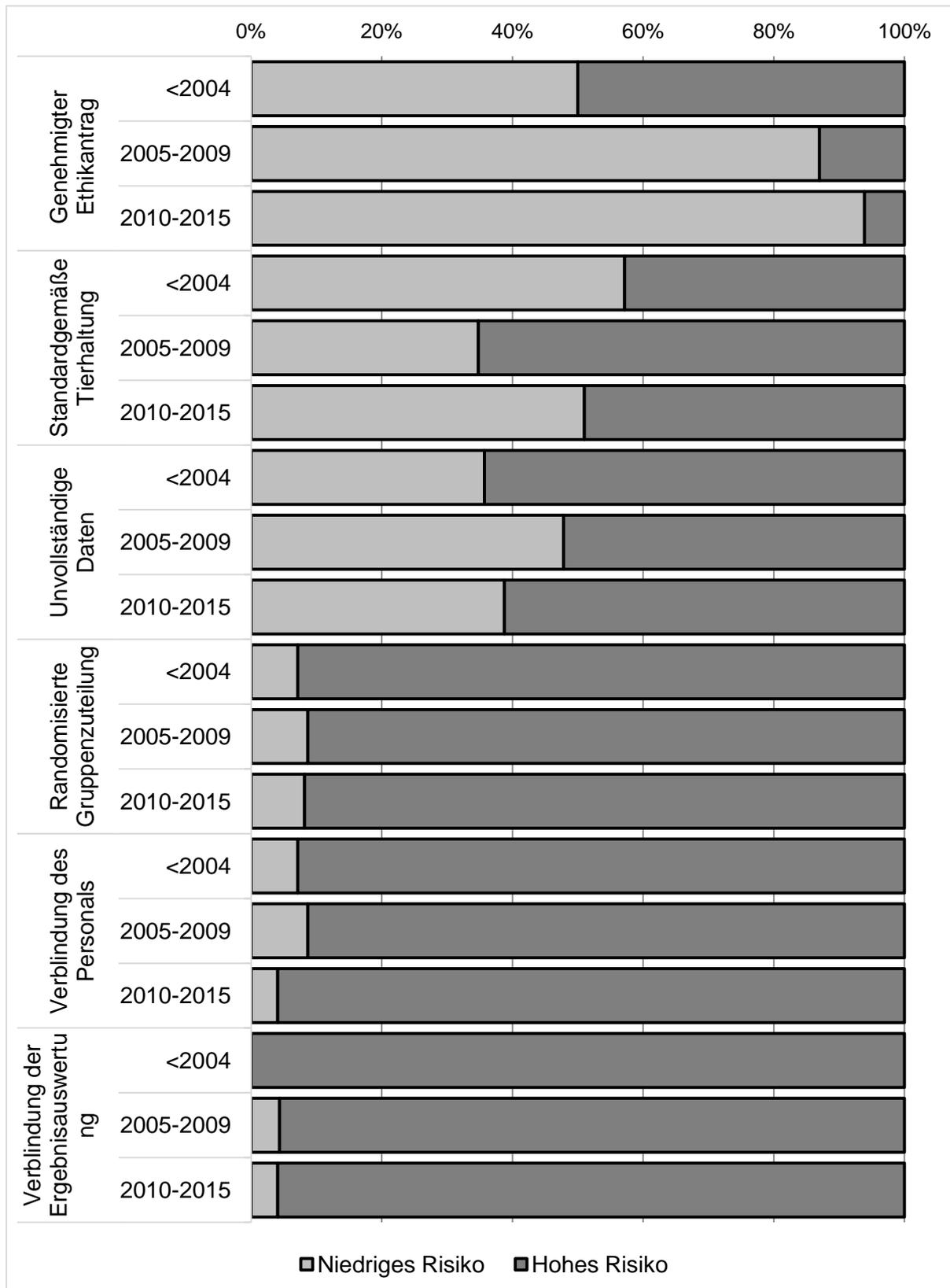


Abbildung 22: Biasrisiko nach Jahren

N (1999-2004) = 14 Anzahl der Studien: N (2005-2010) = 23 N (2011-2015) = 49

6. Diskussion

6.1. Studiendesign und Studienkollektiv

Es handelt sich bei dieser Übersichtsarbeit um die erste ihrer Art. Urodynamische Studien an Mäusen wurden bisher nicht in diesem Umfang systematisch miteinander verglichen. Bisher erschienene nicht-systematische Übersichtsarbeiten dienten bislang nur der Verschaffung eines groben Überblickes oder beschränkten sich auf Teilbereiche, wie z.B. die Neuro-Urodynamik (Ito 2017).

Grundlage dieser Arbeit sind alle bis 2015 veröffentlichten Studien zu Urodynamik an Mäusen. Die Studie ist somit umfangreicher als frühere Veröffentlichungen. Obwohl diese Arbeit alle vor 2015 publizierten Studien in Betracht zog und somit die Gesamtheit der veröffentlichten Studien in diesem Bereich repräsentiert, kann nicht ausgeschlossen werden, dass nicht alle urodynamischen Studien an Mäusen gefiltert wurden. Mit 162 gesichteten Studien und nach Heranziehen der Ausschlusskriterien eingeschlossenen 86 Studien ist die Fallzahl gering, jedoch wird im Allgemeinen weniger an Mäusen als beispielsweise an Ratten geforscht. Diese Studie gibt somit einen guten Überblick über die Situation urodynamischer Studien in Mäusen und verdeutlicht die Problematik der schlechten Vergleichbarkeit und des geringen Translationswertes.

6.2. Eingeschlossene Studien

Man kann eine über die Jahre zunehmende Prävalenz von urodynamischen Tierstudien beobachten (Abbildung 8). Nicht nur im Bereich der urodynamischen Forschung ist diese Tendenz zu sehen, sondern eine allgemeine Steigerung der Anzahl von Tierstudien wurde bereits in der Literatur beschrieben (Goodman 2015).

Von 162 primär gesichteten Publikationen wurden letztlich 46,9 % der Studien ausgeschlossen. Hiervon wurden 13 % aufgrund „mangelnder Berichterstattung der Ergebnisse“ ausgeschlossen. Allein dieser hohe Anteil spricht bereits für eine schlechte Qualität der Studien. Die Ausschlusskriterien wurden streng gestellt um die Vergleichbarkeit und Aussagekraft der eingeschlossenen Studien zu sichern. Studien, in denen die Miktion der Mäuse durch Dezerebration, Ovarialektomie oder Verursachung einer Polyurie beeinflusst wurden, repräsentieren keine Miktion im Normalzustand und wurden daher nicht eingeschlossen.

Sowohl die Zunahme von Tierversuchen als auch die hohe Anzahl an ausgeschlossenen Studien sprechen bereits für die dringliche Notwendigkeit qualitativ besserer Studien, um den Translationswert und den Nutzen von präklinischen Tierstudien zu sichern und zu verbessern.

Die Werte eines beträchtlichen Teils der Studien mussten aus Diagrammen und Grafiken herausgelesen werden. Dies unterliegt zweifellos einem subjektiven Einfluss durch den Bearbeiter. Streng genommen könnte man die Entscheidung, die geometrisch erhobenen Daten zu übernehmen, anzweifeln und bemängeln, man hätte nur als Zahlen präsentierte Werte einschließen sollen. Da jedoch ein Drittel der Studien von dieser Reduktion betroffen gewesen wäre, hätte es die bereits niedrige Studienzahl weiter verringert. Die Überlegung ist jedoch angebracht und verdeutlicht, die Wichtigkeit gemessene Werte auch in Form konkreter Zahlen anzugeben, wie es einige Studien in Form von online verfügbaren Zusatztabelle machen (Bschleipfer 2015, Leiria 2013).

6.3. Zystometrien und nicht invasive Messungen

Zystometrien werden häufiger durchgeführt als nicht-invasive MC-Messungen. Während nicht-invasive Methoden vor allem für Langzeituntersuchungen und wiederholte Messungen vorteilhaft sind, ermöglichen invasive Untersuchungen die Erhebung von weitaus mehr Parametern. Beide haben ihre Vorteile und sollten nicht als Ersatz sondern als Komplementierung der jeweils anderen Messung gesehen werden.

6.4. Diskussion der Berichterstattung von Tier- und Zystometrieeigenschaften

6.4.1. Lieferant der Mäuse und Mausstamm

Ob die Herkunft, der Lieferant, der Mäuse urodynamische Untersuchungen beeinflusst, ist bisher noch nicht untersucht worden. Insgesamt 19 Lieferanten wurden in 41 der eingeschlossenen 85 Studien beschrieben, was eine sehr große Vielfalt darstellt. Man würde eher vermuten, dass die Herkunft der Mäuse die Untersuchungen nicht beeinflussen dürfte. Es scheint wahrscheinlicher, dass nicht direkt der Lieferant sondern die Art der Züchtung und Tierhaltung Auswirkungen haben.

Die gemeinsame Unterbringung von Mäusen und Ratten ist oft üblich, wobei mögliche Auswirkungen auf die Tiere vernachlässigt werden. Eine erhöhte Stressaktivität, sowohl akut

als auch chronisch, konnte sowohl in Mäusen als auch in Ratten bei gemeinsamer Tierhaltung beobachtet werden, weshalb für die getrennte Unterbringung von verschiedenen Tierarten bereits Empfehlungen ausgesprochen wurden (Arndt 2010).

In den eingeschlossenen Studien wurden sowohl Zuchteinrichtungen, Forschungslaboratorien als auch universitäre Einrichtungen als Lieferanten genannt. Könnte man davon ausgehen, dass die Mäuse in allen Institutionen identisch gehalten werden, dürfte dieser Einfluss nahezu Null sein. Hiervon kann jedoch nicht ausgegangen werden. Aufgrund der genannten Überlegungen ist alleinig der Name des Lieferanten also nicht für eine Beurteilung ausreichend. Neben der Information zur Tierhaltung nach Erhalt der Tiere vom Lieferanten, sollte optimaler Weise auch zur Erkenntnis gebracht werden, wie die Mäuse vom Lieferanten gehalten wurden.

In der vorliegenden Arbeit wurde von den erwähnten Mausstämmen der Hauptstamm für die Analyse übernommen. Man muss jedoch beachten, dass sich Unterstämme untereinander unterscheiden. Beispielsweise hat die getrennte Züchtung von C67BL/6 Mäusen zur Bildung von verschiedenen Unterstämmen geführt, welche durch zusätzliche Akronyme voneinander unterschieden werden (u.a. C57BL/6J für Jackson Laboratories, C57BL/6N für National Institute of Health oder C57BL/6NTac für Taconic). In Unterstämmen und in der ursprünglichen Kolonie kommt es mit der Zeit zu spontanen Mutationen, die dazu führen, dass Unterstämme untereinander nicht vollständig genetisch identisch sind. So weißt z.B. die C57BL/6J-Maus eine Löschung des Nnt-Gens auf, welches wiederum in der C57BL/6N-Maus nicht zu finden ist (The Jackson Laboratory 2018). Neben Unterschieden auf genetischer Ebene sind ebenfalls Verhaltensunterschiede zwischen Unterstämmen u.a. des C57BL/6-Stammes beschrieben worden (Bryant 2008).

Es gibt eine sehr große Bandbreite an Mausstämmen, die für urodynamische Studien herangezogen werden. Insgesamt 18 verschiedene Stämme konnten identifiziert werden. Hinzu kommen noch die Studien, in denen der Stamm nicht berichtet wurde. Fünf der erwähnten 18 Stämme kamen wiederum nur in Studien vor, die mehrere Stämme verwendeten um den genetischen Einfluss zu untersuchen (Cast/EiJ, NOD/ShiLtJ, NZO, PWK/PhJ, WSB/EiJ). Man könnte daher davon ausgehen, dass diese fünf Stämme sonst für Urodynamiken nicht benutzt werden. Desweiteren wurden weitere fünf Stämme (B6:129:DBA, DBA/1LacJ, ICR, NMRI, SWXJ) ebenfalls nur ein Mal beschrieben. Zur Kenntnis muss man nehmen, dass nur in 77,6 % der Studien der Mausstamm beschrieben wird. Der Einfluss von genetischem Hintergrund auf die Miktionsfunktion wurde bereits in mehreren Studien durch urodynamische Messungen an Mäusen unterschiedlicher Stämme verdeutlicht (Bjorling 2015, Cornelissen 2008, Yu 2014). Dabei wurden bei jeweils

identischer Tierhaltung und Durchführung der Messung teils signifikante Unterschiede der Parameter zwischen Mäusen verschiedener Mausstämme beschrieben. Sie bestätigten hiermit eine starke stammspezifische Urodynamik, sowohl in der Zystometrie als auch in VSAs und heben die Notwendigkeit für eine ausführliche Beschreibung der Tiereigenschaften in veröffentlichten Studien hervor.

Aufgrund der Möglichkeit einfacher genetischer Modifikation, werden Mäuse in der genetischen Forschung bevorzugt verwendet. Sogar 54 % (n = 46) der eingeschlossenen Studien befassten sich mit Knock-Out-, transgenen oder anderwärtig genetisch modifizierten Mäusen. Davon gaben 18 Studien nicht den Mausstamm der GM-Mäuse an (31,9 %). In andern wissenschaftlichen Bereichen ergaben Studienauswertungen inkomplette Angaben bezüglich des Mausstammes in über der Hälfte der Studien mit genmodifizierten Mäusen (Fontaine 2016).

Zwar wurden für die vorliegende Analyse alle Unterstämme zu Hauptstämmen zusammengefasst, jedoch ist in Publikationen eine detaillierte Bezeichnung des verwendeten Mausstammes unabdingbar. Die genaue Dokumentation des genetischen Hintergrunds ist entscheidend für die Interpretation experimenteller Daten und sollte fester Bestandteil von Veröffentlichungen sein.

6.4.2. Geschlecht, Alter und Gewicht

Die Verteilung von männlichen und weiblichen Mäusen in urodynamischen Studien ist nahezu gleich. Das Geschlecht ist eines der am häufigsten berichteten Faktoren. Da aber sieben Studien zwar berichteten Mäuse beide Geschlechter verwendet zu haben, jedoch in der Auswertung nicht zwischen diesen unterschieden, konnte diese Information nicht ausgewertet werden. Dies ergibt somit 84% der Studien mit Angabe zum Geschlecht.

In früher veröffentlichten Studien konnte nachgewiesen werden, dass Miktionsparameter männlicher Mäuse sich teils signifikant von denen weiblicher Mäuse unterscheiden (Bjorling 2015, Cornelissen 2008, Yu 2014). In Anbetracht dieser Unterschiede ist es umso wichtiger das Geschlecht der Mäuse anzugeben und bei Messungen mit beiden Geschlechtern, die Mäuse nach ihrem Geschlecht getrennt auszuwerten. Noch besser wäre die Aussagekraft von Studien, würden sie Untersuchungen sowohl an männlichen als auch weiblichen Tieren durchführen um geschlechtsspezifische Reaktionen auf Interventionen aufzudecken. Dies wäre im Gegenzug jedoch mit einem größeren finanziellen und organisatorischen Aufwand verbunden und daher selten möglich.

Bei Studien an nur einem Geschlecht wäre es ebenfalls wünschenswert, dass die Gründe für die Wahl des Geschlechtes kurz erläutert werden würden. Bei der Analyse der Studien kam die Frage auf, weshalb bevorzugt weibliche Tiere für die Forschung der BOO, eines ausschließlich bei Männern vorkommenden Krankheitsbildes, gewählt wurden. Comiter und Phull brachten die Begründung, dass die Operation in Form einer Obstruktion der Harnröhre durch eine Naht bei weiblichen Mäusen einfacher durchzuführen ist (Comiter 2012), in vielen weiteren Studien blieb der Grund jedoch unerwähnt.

Im Menschen steigt die Prävalenz von LUTS mit dem Alter und auch in Mäusen kann eine Änderung der Miktion mit dem Alter beobachtet werden. Sowohl Smith et al als auch Kim et al (Kim 2017, Smith 2012) beschreiben einen konstanten Miktionsdruck und Detrusorstärke im Alter, während es gleichzeitig zu einer Abnahme der Blasensensibilität kommt. Ein Drittel der eingeschlossenen Studien unterließen die Altersangabe.

In klinischen Studien können wichtige Faktoren wie Geschlecht und Alter nicht unerwähnt gelassen werden und das Gleiche muss auch für präklinische Tierstudien gelten. Es ist zweifellos notwendig, dass Geschlechts- und Altersangaben eine Voraussetzung für weitere Studien sind, damit eine bestmögliche Auswertung der Daten ermöglicht wird.

Mit einer Spannweite von 13,4 bis 61 g war das Gewicht der Mäuse sehr breit, wobei der Großteil der Mäuse zwischen 20 und 30 g wog. Der Einfluss vom Körpergewicht wurde bislang nur in Studien im Rahmen von Fettleibigkeit untersucht (Aizawa 2013, Leiria 2012). Während Aizawa et al den Schluss zogen, dass die Fettleibigkeit die Blasenfunktion eher nicht beeinflusst (Aizawa 2013), beschrieben Leiria et al eine signifikant erhöhte Miktionsfrequenz sowie einen erhöhten Postmiktionsdruck in übergewichtigen Mäusen (Leiria 2012).

Studien handhabten es unterschiedlich, ob sie das Gewicht der Tiere bei Erhalt der Mäuse vom Lieferanten oder kurz vor Durchführung der Messung maßen. Vor allem in Studien, in denen die Mäuse nicht direkt sondern erst nach einigen Wochen gemessen werden, ist eine Gewichtsangabe von kurz vor der Messung zu empfehlen, da es mit dem Alter zu einer Gewichtszunahme kommt.

6.4.3. Scheinintervention, Lichtzyklus und Tierhaltung

Sowohl unbehandelte Mäuse als auch Scheininterventionen unterzogene Mäuse wurden als Kontrollgruppen verwendet. Auch hier ist eine genaue Beschreibung nicht nur der Intervention sondern auch der Scheinintervention wichtig. Zwei Studien über BOO erläuterten z.B. nicht das Maß der Scheinintervention (Lemack 2000, Lemack 1999). Eine

kurze Erwähnung zur Scheinintervention sollte alleine schon deshalb stattfinden, weil das Ausmaß von Studie zu Studie variiert. In Studien zur BOO wurde die Scheinintervention u.a. als alleinige Laparotomie (Beamon 2009) oder als Laparotomie mit anschließender Dissektion der Urethra von der Vaginalwand ohne anschließende Naht (Kanno 2016) beschrieben.

Zusätzlich zu der Information ob Tiere in normalen oder inversen Lichtrhythmus gehalten wurden, ist die Angabe wichtig, während welcher Lichtphase die Versuche durchgeführt wurden. Mäuse sind nachtaktive Tiere und nur zwei Studien mit Zystometrien gaben an in welcher Phase sie gemessen haben. Eine Studie von Herrera und Meredith (Herrera 2010) zeigte bei wachen Ratten eine vom zirkadianen Rhythmus abhängige Blasenkapazität und Miktionsfrequenz. Eine vergleichsweise Studie zu Mäusen ist nicht bekannt, aber entsprechende Ergebnisse könnten auch von einer Studie an Mäusen erwartet werden. Ob der Lichtzyklus Einfluss auf die Ergebnisse von Messungen in Anästhesie hat bleibt eine offene Frage.

Einflüsse der Tierhaltung wurden bisher nur im Rahmen von Miktions-Spot-Assays untersucht (Keil 2016). Berichtet wurde, dass Haltungsfaktoren, wie Tageszeit der Messung sowie Wechsel des Käfigs innerhalb von 24 Stunden, signifikant die Ergebnisse beeinflusst. In MC-Studien konnte eine Tageszeitabhängigkeit beobachtet werden. Hier ergaben FV-Messungen während des dunklen Lichtzyklus signifikant höhere Wassereinnahmen, Miktionsfrequenzen und Gesamturinmengen im Vergleich zu Messungen während der hellen Phase. Umso wichtiger ist es daher, dass vor allem bei Durchführung von nicht-invasiven Messungen wie VSA oder FV-Messungen, die Lichtphase beschrieben wird. Bei Angabe der Uhrzeit ist auch die Information nötig ob Mäuse im normalen (tagsüber hell) oder invertierten Lichtzyklus (tagsüber dunkel) gehalten werden. Zwar beschrieb keine der eingeschlossenen Studien einen umgekehrten Lichtrhythmus, jedoch war hier die Berichterstattung mit 10 % so gering, dass es nicht ausgeschlossen werden kann.

6.4.4. Zeitpunkt und Dauer der Messung

Das Intervall zwischen Katheterimplantation und Messung in den eingeschlossenen Studien betrug zwischen null (Zystometrie am selben Tag) und acht Tagen. Wurden Zystometrien an wachen Mäusen durchgeführt, folgte der Implantation in 63 % der Fälle zunächst eine Ruhephase von 2 - 3 Tagen.

Bisher gibt es keine Empfehlung bezüglich des Tages der Messung, aber betrachtet man die Studie von Mann-Gow et al., stellen gerade der 2. und 3. postoperative Tag den Zeitpunkt der stärksten Beeinflussung dar. Sie untersuchten in ihrer Studie an Mäusen u.a. den

Einfluss der Katheterimplantation und Dauer der Erholungsphase auf die Harnblase und das Miktionsverhalten. Sie konnten beobachten, dass sich am 2. postoperativen Tag eine submuköse Schwellung entwickelte, welche sich erst am 5. Tag wieder zurückbildete und nur noch inflammatorische Zellen die Mukosa durchsetzten. An Tag 7 war die Histologie der Blasenwand wieder normalisiert. Das größte Ausmaß des Gewebsödems wurde an den Tagen 2 und 3 beobachtet, korrelierend mit den urodynamisch erhobenen Messwerten, die eine eingeschränkte Blasenfunktion in diesem Zeitraum aufwiesen (Mann-Gow 2017).

Vergleichbare histologische Ergebnisse hatten Morikawa et al bereits Jahre vorher in einer Studie an Ratten erzielt. Sie konnten neben den ähnlich der von Mann-Gow et al. beschriebenen histologischen Befunden zeigen, dass die Blase während der ersten Tage eine Hyperreflexie mit relativ geringen Miktionsvolumina und einer hohen Anzahl von Miktionen zeigte (Morikawa 1990).

Lediglich 17 % der Studien gaben die Dauer der Messung an. Ein weitaus größerer Anteil, der nicht in Zahlen erfasst wurde, beschrieb anstelle der Dauer in Minuten die Anzahl der gemessenen Miktionszyklen. Zeiteinheiten können einfacher und sicherer verglichen werden und sollten zur Angabe der Messdauer bevorzugt werden. Die Anzahl von Miktionszyklen wiederum kann zeitlich gesehen sehr variabel sein und birgt das Risiko, dass nur gut auswertbare Miktionszyklen in Betracht gezogen werden. Desweiteren sollte vor jeder Messung eine Stabilisierungsperiode stattfinden (Füllhase 2014, May 2010, Pandita 2000).

6.4.5. Fixierung und nicht Einschränkung der Bewegung

Studien an wachen Mäusen gaben nur zu 84,8 % an ob Mäuse frei beweglich oder in der Bewegung eingeschränkt gemessen wurden, wobei wiederum siebenmal häufiger Mäuse im frei beweglichen Zustand untersucht wurden. Eine kürzlich veröffentlichte Studie mit Ratten befasste sich mit dieser Fragestellung. Die Forscher maßen sowohl an in der Bewegung eingeschränkten als auch frei beweglichen Ratten reproduzierbare und zuverlässige urodynamische Daten. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Die Autoren beschrieben jedoch seltener auftretende technische Probleme bei den beweglich eingeschränkten Ratten, sodass die Anzahl der ausgeschlossenen Ratten im Vergleich zu der Gruppe der frei beweglichen Ratten deutlich geringer war (Chen 2016).

In einer älteren Studie wurde wiederum eine durch die Fixierung hervorgerufene erhöhte sympathische Aktivität und dadurch beeinflusste Blasenkapazität beschrieben (Morikawa 1990). An Mäusen wurden Studien zu diesem Thema noch nicht veröffentlicht, jedoch

deuten die Ergebnisse darauf hin, dass noch weitere Forschung zur Beantwortung der Frage nach dem Ausmaß des Einflusses durch Fixierung notwendig ist.

Ob es bei frei beweglichen Mäusen zu einer größeren Exklusion von Versuchstieren kommt, kann aus den eingeschlossenen Studien nicht sicher gesagt werden. Gründe für einen Ausschluss waren u.a. Bewegungsartefakte, Katheterdislokation, Infektion, widersprüchliche Miktionsmuster sowie nicht-analyisierbare Miktionskontraktionen. Von den zehn Studien, die über ausgeschlossene Versuchstiere berichteten, handelte es sich in jeweils fünf Fällen um Studien an anästhesierten und in fünf Studien an frei beweglichen Mäusen. Studien mit in der Bewegung eingeschränkten Mäusen berichteten nicht über ausgeschlossene Versuchstiere. Zwar berichteten nur wenige Studien über ausgeschlossene Versuchstiere, jedoch ist mit einer deutlich höheren Dunkelziffer zu rechnen. Hierauf wird später nochmals im Detail eingegangen.

6.4.6. Art der Katheterisierung, Katheterart und Kathetergröße

Alle Zystometriestudien gaben die Art der Katheterisierung (implantiert suprapubisch, transurethral, transvesikal) an. Dies war gemeinsam mit dem Faktor Anästhesie der einzige Faktor, über den in jeder Studie berichtet wurde. Von den untersuchten Mäusen wurde zu 98 % ein suprapubischer Katheter implantiert. Ein Grund hierfür ist sicherlich das geringere Dislokationsrisiko gegenüber eines transurethralen oder transvesikal kanülierten Katheters. Außerdem nagen sich Mäuse den Katheter im wachen Zustand ab, sollte er sich am Bauch befinden. Ein Katheter, welcher im Nacken ausgeleitet ist, ist für eine Maus unerreichbar. Jedoch müssen Mäuse mit Katheter einzeln im Käfig gehalten werden. Mäuse, die unter Anästhesie gemessen wurden, wurden zu gleichermaßen suprapubisch implantiert oder transvesikal kanüliert. In allen drei Studien mit transurethralem Katheter handelte es sich um Messungen in Anästhesie.

In der Literatur sind teils kontroverse Angaben zum Einfluss der Art der Katheterisierung vorzufinden. Eine Studie an Ratten empfiehlt die Verwendung suprapubischer Katheterisierung in urodynamischen Studien. Abgesehen von volumenbezogenen Parameteränderungen der Blasenkapazität, welche wahrscheinlich in Zusammenhang mit der chirurgischen Implantation des Katheters zu sehen sind, wurden in der Studie die zystometrischen und physiologischen Reaktionen auf die Miktion bei suprapubischer Katheterisierung im Vergleich zu normaler, nicht-instrumentierter Miktion, nicht verändert. Die transurethrale Zystometrie wiederum schien obstruktiv zu wirken und könnte eventuell zur Aktivierung nozizeptiver Reflexe führen (Smith 2008). Eine jüngst veröffentlichte Studie an Mäusen wiederum beschrieb eine durch suprapubische Katheterimplantation

hervorgerufene Reduktion der Parameter Miktionsvolumen, Restvolumen, Blasenkapazität und Maximaler Blasendruck im Vergleich zu nicht Katheter implantierten Mäusen mit transurethraler Katheterisierung (Xiang 2017). Insgesamt ist die Datenlage hierzu uneinheitlich und dünn, so dass weitere Studien diesen Faktor untersuchen sollten.

Insgesamt wurden 11 in Größe und Material unterschiedliche Katheter beschrieben. Bisher ist keine Studie bekannt, welche den Einfluss der Kathetergröße auf die Zystometrie und deren Messwerte näher betrachtet und verglichen hat. PE-10 Katheter sind die am häufigsten verwendeten Katheter in der Mauszystometrie. Ein möglicher Grund ist, dass PE-10 Katheter flexibler als die der Größe PE-50 sind. Smith und Kuchel hielten es für möglich, dass der im Vergleich zur Harnblase der Maus steifere PE-50 Katheter Blasenirritationen und gestörte Blasenmechanik hervorruft und so zu Artefakten führt (Smith 2010). In den vorliegenden Studien wurden Artefakte in der Messung nur in Form von Bewegungsartefakten erwähnt und nicht auf Katheter induzierte Irritationen zurückgeführt. Die bereits angedeutete hohe Dunkelziffer an Studien, die über den Ausschluss von Mäusen nicht berichtete, kann jedoch auch Studien beinhalten, für die das oben genannte gilt.

6.4.7. Anästhesie

Die Verteilung von Studien an anästhesierten und wachen Mäuse fiel nahezu gleich aus. Das am weit häufigsten verwendete Anästhetikum war Urethan. Zu den Vorteilen der Messung an anästhesierten Mäusen wird oft gezählt, dass die Mäuse nicht in ihrer Bewegung eingeschränkt werden müssen. Dies ermöglicht eine stabilere Messung und vereinfachtes Sammeln von Miktionsvolumina, da durch Bewegung hervorgerufene Artefakte wegfallen. Urethan ist das am häufigsten verwendete Anästhetikum, da es am wenigsten die Miktion beeinflusst. Während inhalative Anästhetika (u.a. Isofluran) und Barbiturate den Miktionsreflex beeinträchtigen, bleibt dieser bei Verwendung von Urethan verschont. Zudem erholen sich die Mäuse nach einer Narkose mit Urethan vollständig ohne wesentliche Nachwirkungen (Matsuura 2000).

Eine weitere Studie, welche sich mit den Auswirkungen von Ketamin/Xylazin und Urethan auf die Miktion bei Ratten beschäftigte, beschrieb eine durch beide Anästhetika, aber stärker durch Ketamin/Xylazin, hervorgerufene Reduktion der Blasenkapazität. Ebenso lag der Schwellendruck sowie das Volumen, bei dem es zur Kontraktion kam, bei der Urethan-Gruppe näher dem Wert bei wacher Zystometrie (Cannon 2001). In einer Studie an Mäusen wurden wiederum erhöhte Schwellen- und Maximaldrücke in der mit Urethan anästhesierten Gruppe als in wachen Mäusen beobachtet (Smith 2010).

Eine eindeutige Empfehlung, ob Mäuse anästhesiert, wach und in der Bewegung eingeschränkt oder wach und frei beweglich untersucht werden sollten, gibt es bisher noch nicht. Während die Vorteile der Anästhesie gut nachvollziehbar sind, kann der Einfluss durch das Anästhetikum nicht vernachlässigt werden. Gleichzeitig kommt es jedoch bei frei beweglichen Mäusen häufiger zu technischen Problemen und somit zum Ausschluss der Tiere. Die Zystometrie ist ein terminales Verfahren. Müssen Mäuse aus oben genannten Gründen von der Studie ausgeschlossen werden, ist dies ethisch gesehen eine Verschwendung von Versuchstieren.

6.4.8. Infusion

Die Infusionsrate variierte signifikant zwischen 0,59 und 80 $\mu\text{l}/\text{min}$, wobei der Großteil der Studien Geschwindigkeiten von 10 - 20 $\mu\text{l}/\text{min}$ anwendeten. Die Füllrate wirkt sich auf die Funktion des unteren Harntrakts aus und sollte idealerweise nahe der natürlichen Füllrate liegen, was aber wiederum zu langen Wartezeiten zwischen den Miktionen führen würde (Ito 2017). Inwieweit die Infusionsgeschwindigkeit zystometrische Parameter beeinflusst, wurde in einer kürzlich publizierten Studie untersucht (Kim 2017). Hier wurden Zystometrien mit Infusionsgeschwindigkeiten von 17, 25, 33, 41 und 49 $\mu\text{l}/\text{min}$ durchgeführt. Die Druckamplituden blieben trotz Anstieg der Füllrate gleich. Alle Gruppen zeigten jedoch mit zunehmender Infusionsgeschwindigkeit eine nicht-lineare Reduktion sowohl des Miktionsintervalls als auch der Compliance, während Prämiktionsdrücke mit der Füllrate anstiegen. Die Nichtlinearität zwischen Infusionsgeschwindigkeit und Miktionsintervall verdeutlicht den erschwerten Vergleich von Daten bei unterschiedlich verwendeter Methodik.

6.5. Problematik der starken Heterogenität und lückenhaften Berichterstattung der Studien

Eine Übersichtsarbeit ist eine retrospektive Aufarbeitung bereits veröffentlichter Studien. Die Aussagekraft einer solchen Arbeit hängt somit entscheidend von der Qualität der eingeschlossenen Studien ab. Neben Studien hoher Qualität sind oft auch qualitativ minderwertige Studien eingeschlossen und beeinflussen somit das Ergebnis der Arbeit. Vielen Schwachstellen dieses Reviews liegen Mängel der eingeschlossenen Studien zu Grunde. Dieses ist sowohl ein Kritikpunkt wie auch eine wichtige Erkenntnis. Eine der wichtigsten Ergebnisse dieser Übersichtsarbeit ist die mangelnde Berichterstattung über Tier- und Studieneigenschaften urodynamischer Studien an Mäusen.

Die Berichterstattung über Tier- und Studiencharakteristika war im großen Teil der Studien lückenhaft und die Eigenschaften untereinander sehr variabel. Somit konnten Studienergebnisse nicht in gewünschtem Ausmaß miteinander verglichen werden. Wie bereits erwähnt, werden Indikation und Durchführung urodynamischer Untersuchungen am Menschen durch Leitlinien reguliert. Eine Standardisierung ist jedoch in der Forschung an Tieren genauso wichtig und deren Notwendigkeit wurde bereits wiederholt in der Literatur hervorgehoben (Andersson 2011, Bjorling 2015).

Die Verbesserung des Translationswertes ist nicht der einzige Grund weshalb Standards wichtig sind. Auch mit ethischen und wirtschaftlichen Aspekten kann argumentiert werden. Mäuse finden breite Verwendung als Versuchstiere in der Grundlagenforschung. Qualitativ hochwertige Studien, die untereinander vergleichbar sind, reduzieren die unnötige Nutzung von Versuchstieren, für welche die Zystometrie meist eine terminale Prozedur darstellt. Gleichzeitig können weniger qualitative und mit anderen Studien nicht zu vergleichende Studien ohne jegliche Wirkung auf spätere Forschungen, wirtschaftlich gesehen, als schlecht investierte Forschungsgelder betrachtet werden.

Eine Verbesserung des experimentellen Designs zusammen mit einer lückenlosen Berichterstattung haben eine entscheidende Auswirkung auf den translationalen Wert von Studien (Jackson 2017). Zur Verbesserung der Berichterstattung in Tierversuchen, bilden die ARRIVE-Leitlinien (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments) des National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research (NC3R^S) eine gute Lösung (siehe Anhang 13.2). In Form einer Checkliste dienen sie Autoren als Leitfaden um alle essentiellen Informationen im Manuskript wiederzugeben. Sie fördern reproduzierbare, transparente und präzise beschriebene Studienprotokolle und verbessern die Wahrnehmung von Forschungsergebnissen in der Öffentlichkeit (Kilkenny 2010).

Eine Anwendung dieser Leitlinien würde voraussichtlich zu einem signifikant geringeren Bias-Risiko führen und die Qualität zu veröffentlichender Studien deutlich verbessern ist sowohl aus wissenschaftlichen, ökonomischen und ethischen Gründen sinnvoll.

6.6. Diskussion der Messwerte

Anders als in der Urodynamik für Menschen, ist keine Standardisierung der Terminologie in der Urodynamik bei Tieren vorhanden. Die Studienauswertung deckte eine Anzahl von Synonymen von Begriffen auf. In dem Großteil der Fälle ist klar erkennbar, dass es sich um Begriffe mit gleicher Bedeutung handelt. Da jedoch keine offiziellen Richtlinien zu Begrifflichkeiten, deren Definitionen und Einheiten bestehen, gab es auch Studien, in denen

Definitionen oder Einheiten eines Parameters sich trotz identischem oder ähnlichem Namen von dem in dieser Arbeit erhobenen Parameter abwich. Die Problematik bezüglich unterschiedlicher Einheiten kam vor allem in Bezug auf den Parameter Compliance vor. Einige Studien gaben den Parameter mit der Einheit Druck / Volumen (Leiria 2014, Leiria 2012) an während der Großteil ihn als Volumen / Druck angaben.

Die Parameter Miktionsvolumen und Miktionsintervall gehörten mit dem Maximalen Blasendruck zu den am häufigsten erfassten Parametern. Die Abbildung 16 - 21 zeigen, dass zwischen den dargestellten Parametern und den Faktoren Alter bzw. Gewicht kein Zusammenhang erkennbar ist. Wobei gesagt werden muss, dass durchaus ein Zusammenhang zwischen Miktionsvolumen und -intervall und Alter bzw. Gewicht vorhanden sein könnte. Es gibt jedoch zu viele weitere beeinflussenden Faktoren (Mausstamm, Infusionsgeschwindigkeit, etc.), über welche insgesamt zu wenig und zu inhomogen berichtet wird, so dass sich im Endeffekt ein solcher Zusammenhang meta-analytisch in unserer Studie nicht nachweisen lässt. Noch wichtiger ist jedoch die Heterogenität der Werte, welche auch in den Abbildungen 17 und 20 zu sehen ist. Betrachtet man die Minimal- und Maximalwerte (Tabelle 8 und 9), so beträgt in über der Hälfte der Fälle der Maximalwert um das Zehnfache des Minimalwerts. Es handelt sich dabei um eine überaus große Spannweite, die teilweise durch einzelne Ausreißer hervorgerufen wird, in anderen Fällen die Werte wiederum relativ gleichmäßig über die gesamte Spannweite verteilt sind. Illustriert wird dies durch differierende Median- und Mittelwerte (Tabelle 8 und 9)

Mit dem Datensatz dieser Arbeit ist es nicht möglich, aussagekräftige Normwerte zu berechnen. Schon während der Auswertung der Studien wurde ersichtlich, dass die Datenlage gleichzeitig lückenhaft und sehr heterogen ist. Neben einer bereits niedrigen Studienzahl und geringen Anzahl von erhobenen Werten, unterscheiden sich Studien erheblich untereinander, sodass ein einfacher Vergleich der Studien nicht möglich ist. Betrachtet man ausschließlich die gemessenen Werte, ist deren Spannweite teilweise so groß, dass ein daraus berechneter Mittelwert nicht vertrauenswürdig ist. Der Mittelwert wird stark von Ausreißern beeinflusst und wird in deren Richtung gezogen, sodass dieser nicht immer repräsentativ für die vorliegenden Daten ist.

Ein weniger für Ausreißer und Extremwerte anfälliger Wert ist der Median und wird bei schiefen Zahlenverteilungen als der beste Repräsentant der zentralen Position angesehen. Auch Zentralwert genannt, ist der Median definiert als der Mittelwert einer Datenverteilung. 50 % der Werte einer Datenreihe sind somit größer, 50 % wiederum kleiner als dieser Wert.

Ursprünglich war das Ziel dieser Studie alle publizierten urodynamischen Werte von Mäusen zusammenzufassen, um Standardwerte für Parameter des unteren Harntrakts nennen und

eventuell die Auswirkung verschiedener Faktoren identifizieren zu können. Eine so starke Variabilität sowohl in der Berichterstattung als auch in den Studien- und Tiereigenschaften, wie sie in den vorliegenden Studien vorzufinden ist, macht dieses Vorhaben jedoch unmöglich.

Um einen aussagekräftigen Mittelwert für einen Parameter berechnen zu wollen, müsste man die Gesamtkonstellation der potenziellen Einflussfaktoren in Betracht ziehen und jeden Einzelnen Faktor im Zusammenhang mit den Restlichen betrachten. Will man also einen Standardwert für den basalen Harnblasendruck berechnen, muss man den Mausstamm, das Alter und Geschlecht der Mäuse sowie optimaler jeden weiteren beeinflussenden Faktor berücksichtigen.

Je detaillierter die Ausgangssituation ist (z.B. C57BL/6, weiblich, 5 Wochen alt, wach, frei beweglich, suprapubischer PE-10 Katheter), desto geringer ist die Anzahl von Studien, die gerade mit dieser Konstellation ihre Untersuchung durchgeführt haben. Hinzu kommt die bereits erwähnte teils geringe Anzahl von gemessenen Parametern pro Studie. Haben also beispielsweise fünf Studien mit identischer Konstellation Zystometrien durchgeführt, heißt es nicht, dass ein Parameter unbedingt auch fünf Mal gemessen wurde, sondern der gesuchte Parameter eventuell nur in einer Studie vorkommt. Um einen Standardwert berechnen zu können, muss die Gesamtkonstellation der Faktoren beachtet werden, jedoch führt es bei der jetzigen Datenlage zu nicht ausreichenden Daten für eine Analyse. Ein größerer Filter von Studien (z.B. C57BL/6, männlich, 5 - 6 Wochen alt, wach) würde zwar die Auswertung von mehr Werten erlauben, jedoch wäre die Aussagekraft und Validität des ermittelten Wertes deutlich geringer und könnte nicht verallgemeinert werden, da Modifikatoren wie u.a. Art des Katheters sowie Fixierung in diesem Beispiel nicht mit ausgewertet werden würden. Am Beispiel des Parameters Maximaler Blasendruck ergab die Auswertung, dass alleine schon aufgrund von Begrenzung durch drei Faktoren die Anzahl der Werte von 74 Ausgangswerten auf ein 1/6 fallen (Abbildung 15).

Eine einzige Meta-Analyse kann keine Antwort auf alle Fragen erbringen. Theoretisch gesehen bräuchte man für jeden Faktor mehrere Meta-Analysen. Betrachtet man nur die Effektmodifikatoren Mausstamm, Geschlecht, Anästhesie ja / nein und Art der Katheterisierung ergeben sich 216 mögliche Konstellationen.

6.7. Bias

Die vorliegende Arbeit konnte ein hohes Risiko für Bias in den eingeschlossenen Studien nachweisen. Lediglich in der Berichterstattung in Bezug auf Ethikanträge konnte eine

Minderung des Bias über die Jahre beobachtet werden. Während nur 25 % der vor dem Jahr 2000 veröffentlichten Studien über anerkannte Ethikanträge berichteten, stieg der Anteil in den nach 2011 publizierten Studien auf 92 %. Die Ethik ist ein in den Medien wiederkehrendes und stark diskutiertes Thema. Forschung gänzlich ohne Tierversuche ist nicht möglich, jedoch muss unnötige Nutzung von Tieren verhindert werden. Dies ist für vor allem urodynamische Studien relevant, da die Zystometrie ein terminales Verfahren darstellt. Um die ethische Akzeptabilität von Studien zu gewährleisten, müssen alle Studien einen von einer zuständigen Institution genehmigten Ethikantrag vorweisen können.

Über Standardtierhaltung im Sinne eines 12:12 Stunden hell-dunkel Lichtrhythmus berichteten insgesamt nur 51,7 % aller Studien. Neben der bereits erwähnten Notwendigkeit, anzugeben während welcher Lichtphase die Messung durchgeführt wurde, ist auch eine Standardtierhaltung unverzichtbar um Einflüsse durch die Tierhaltung zu minimieren. Eine einheitliche Haltung von Versuchstieren verbessert die Vergleichbarkeit von Studien untereinander.

Während Faktoren wie Randomisierung und Verblindung in klinischen Studien als essenziell betrachtet werden, sind sie in präklinischen Studien unterrepräsentiert. Bestätigt wird dies in den untersuchten Studien, in denen nur vereinzelt die erwähnten Komponenten Bestandteil der Studiendurchführung waren. Dies bewirkt eine Minderung der Studienqualität.

Um Verzerrungen vorzubeugen, sollten Gruppeneinteilungen randomisiert und Experimente soweit wie möglich blind in Bezug auf die Intervention oder Therapie durchgeführt werden, da die Kenntnis über Zuteilung unbewusst die Experimentdurchführung oder Analyse der Ergebnisse beeinflussen kann. Jedoch ist weder eine randomisierte Gruppeneinteilung noch eine Verblindung der Interventionsdurchführung immer möglich. Letzteres trifft vor allem zu, wenn es sich um operative Interventionen, wie z.B. eine BOO handelt. Eine Verblindung der Ergebnisauswertung hingegen ist nahezu immer möglich und sollte auch angestrebt werden.

Betrachtet man die Berichterstattung zu ausgeschlossenen Versuchstieren, muss man feststellen, dass zwei Drittel der Studien bezüglich dessen keine Angaben machen. Wie bereits vorher erläutert, ist davon auszugehen, dass in vielen Studien Mäuse trotz fehlender Erwähnung ausgeschlossen wurden, ohne, dass davon berichtet wurde. Entweder stimmte in Studien die unter dem Absatz "Material und Methoden" angegebene Anzahl nicht mit der später in den Ergebnissen berichteten Anzahl von Mäusen überein oder Informationen zur Gesamtzahl fehlte und die in den Ergebnissen präsentierten Gruppennzahlen der Versuchsgruppen waren ungerade und untereinander nicht identisch. Beides weist darauf hin, dass Mäuse vor oder während der Messung oder bei der Auswertung ausgeschlossen

wurden, ohne dass darüber berichtet wurde. Dies spricht für ein hohes Risiko für Bias und eine schlechte Qualität der eingeschlossenen Studien.

Häufig werden für Publikationen Studien mit statistisch signifikanten Ergebnissen bevorzugt. Aufgrund dieser Publikationsbias bleiben nicht selten Studien aufgrund nicht-signifikanter Resultate unveröffentlicht. Auch im Bereich urodynamischer Studien ist mit einem Einfluss der Publikationsbias zu rechnen. Drei der für dieses Review gesichteten Volltexte mussten ausgeschlossen werden, da trotz durchgeführter Zystometrie keine Veröffentlichung der Daten aufgrund fehlender Signifikanz erfolgte. Die Studien konnten somit für dieses Review nicht ausgewertet werden.

6.8. Ausblick

Die Problematik der Heterogenität beschränkt sich nicht nur auf urodynamische Forschung in Mäusen, sondern sie ist auch in Studien mit Ratten vorhanden. Es stellt sich somit die Frage, wie die erhobenen Daten am besten präsentiert werden können, um sie der Öffentlichkeit zugänglich zu machen. Als Lösung fand sich die Idee einer für die Öffentlichkeit zugänglichen Internetseite, auf welcher alle Daten vorzufinden und abrufbar sind.

Die Internetseite <https://developer.medignition.ch/inus> ist eine von unserem Kooperationspartner, dem Universitätsspital Balgrist konzipierte und noch unter Entwicklung stehende Website. Da die Seite sich zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der vorliegenden Arbeit noch in Bearbeitung befindet, sind Änderungen der Internetadresse vorbehalten.

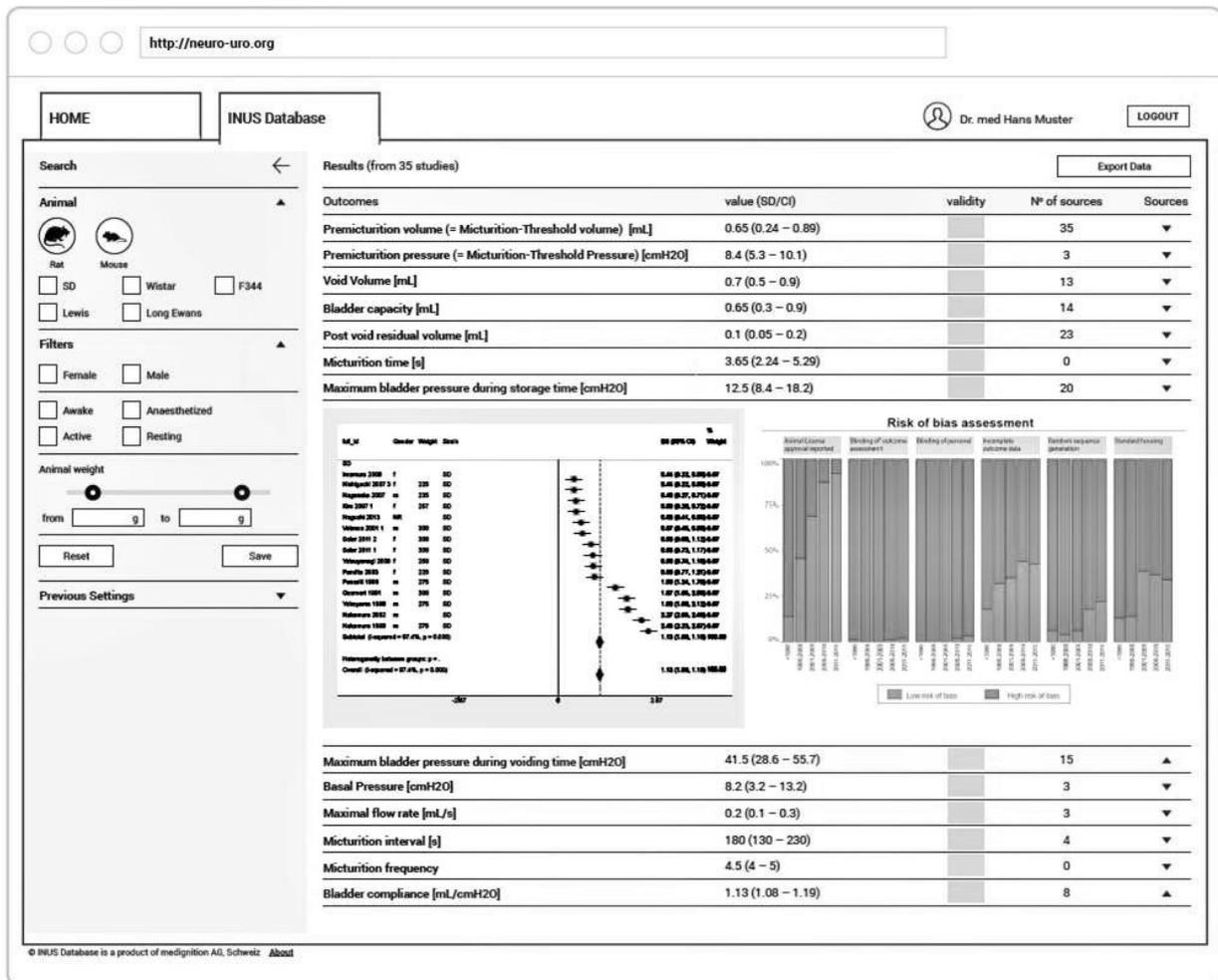


Abbildung 23: Beispielansicht der Internetseite zur Veröffentlichung der erhobenen Daten

Ziel der Seite ist es alle Daten zu urodynamischen Studien sowohl an Mäusen als auch an Ratten zusammenzufassen. Eine Beispielansicht ist der Abbildung 23 zu entnehmen. Auf der linken Seite der Website befinden sich die Filter, auf der rechten Seite werden die gemessenen Ergebnisparameter angezeigt. Gefiltert werden kann nach Tierart, Mausstamm, Geschlecht, Alter, Gewicht, Anästhesie, fixiert / frei beweglich, Katheterart und Kathetergröße sowie Infusionsgeschwindigkeit. Auf der Beispielabbildung der Vorgängerversion sind nicht alle Filter angezeigt, diese sollen jedoch in Zukunft noch hinzugefügt werden. Zu den angezeigten Parametern zählen: Basaldruck, Prämiktionvolumen (= Miktionsschwellenvolumen), Prämiktionsdruck (= Miktionsschwellendruck), Miktionvolumen, Blaskapazität, Restvolumen, Miktionszeit, Maximaler Blasendruck während der Speicherung, Maximaler Blasendruck während der Miktion, Maximale Durchflussrate, Miktionsintervall, Miktionsfrequenz, Compliance, Leak point pressure und Closure pressure. Auch bezüglich der Filter- und Parametereinstellungen sind Änderungen vorbehalten.

Angegeben werden die Werte auf der Internetseite als arithmetisches Mittel zusammen mit der in Klammern stehenden Spannweite. In den weiteren Spalten kann die Validität und die Anzahl der repräsentierten Studien abgelesen sowie über den ganz auf der rechten Seite befindenden Pfeil die Auflistung der Studien aufgerufen werden. Durch Anklicken des jeweiligen Parameters öffnet sich eine für diesen Parameter in Abhängigkeit der gewählten Filter spezifische Meta-Analyse sowie ein Diagramm zum Risiko für Bias der eingeschlossenen Studien.

Je mehr Filter angewendet werden, desto genauer wird die Ausgangssituation eingegrenzt und mehr Studien von der Auswahl ausgeschlossen. Viele Filter bedeuten eine geringere aber detailliertere Auswahl von Studien. Die Filterfunktion ermöglicht das Erstellen jeglicher Kombination unterschiedlicher Modifikatoren und dadurch die Anzeige von Mittelwerten der Parameter aller Studien, deren Eigenschaften der im Filter ausgewählten Konstellation entsprechen.

Ein großer Vorteil dieser noch in Entwicklung stehenden Internetseite ist die Möglichkeit im Verlauf die Daten weiterer urodynamischer Studien einzuschleusen. Aber auch Daten bereits veröffentlichter und aufgrund von Suchkriterien nicht erfasster Studien können im Nachhinein eingefügt werden.

Wer nach Fertigstellung im Verlauf für die Aufrechterhaltung der Internetseite und das Eingeben von weiteren Daten aus Studien zuständig sein wird, ist bisher noch offen. Jedoch ist mit der Initiative dieser Internetseite bereits der erste Schritt gesetzt worden, um den Vergleich von Messwerten aus Studien zu vereinfachen und einen Überblick über die Datenlage zu Urodynamik in Mäusen und Ratten zu ermöglichen.

7. Schlussfolgerung

Zwar konnte diese Übersichtsarbeit ihr ursprüngliches Ziel, Normwerte zur Urodynamik in Mäusen zu veröffentlichen, nicht erreichen, jedoch sind gleichzeitig die ursächlichen Gründe dieses Scheiterns wichtige Erkenntnisse und sollten dazu dienen die Studienqualität und Vergleichbarkeit zukünftiger Studien zu verbessern. Standards zu Terminologie mitsamt Definitionen und Einheiten werden dringend benötigt. Diese Arbeit deckt die schlechte Berichterstattung veröffentlichter urodynamischer Studien (69,9 %, Abbildung 14) auf und soll als Anstoß für ein Umdenken und eine Verbesserung der Berichterstattung präklinischer urodynamischer Studien dienen. Die Angabe folgender Informationen scheint zwecks sinnvoller Vergleichbarkeit der Studien und Erhöhung des Translationswertes unabdingbar: Anzahl der Mäuse, Mausstamm, Alter, Geschlecht, Gewicht, Messung in Anästhesie oder wachem Zustand, wurden wache Mäuse fixiert, Art der Katheterisierung, Material und Größe des Katheters, Anästhetikum und dessen Dosis, Infusionsflüssigkeit und -geschwindigkeit, Zeitpunkt (Anzahl der Tage nach Katheterisierung), Lichtphase und Dauer der Messung.

Eine detaillierte Beschreibung der Materialien und Methodik in Studien ist auch erforderlich um Studienergebnisse reproduzieren zu können. Eine detaillierte Berichterstattung kann auch in Form von online verfügbarem Ergänzungsmaterial veröffentlicht werden. Es herrscht eine breite Heterogenität der Studien-, Versuchstier- und Zystometrieigenschaften. Dies bedeutet, dass trotz detaillierter Berichterstattung Studien sich meist in mehreren Aspekten wenig bis stark voneinander unterscheiden. Starke Abweichungen der Studien untereinander könnte man mit Hilfe von Richtlinien zur Studien- und Versuchsausführung urodynamischer Studien verringern.

Inwieweit Richtlinien bezüglich des Studienaufbaus gestellt werden sollten, ist keine einfache zu beantwortende Frage. Je ähnlicher Zystometrien in Studien durchgeführt werden, desto einfacher kann man sie miteinander vergleichen. Dabei muss man sich fragen, ob man festlegen sollte, am Beispiel der Infusion, mit welcher Flüssigkeit und Geschwindigkeit die Harnblase infundiert werden sollte. Es sollte sich bei solchen Richtlinien jedoch nicht um starre Konstrukte halten, sondern eher um eine Empfehlung zur Durchführung von Zystometrien.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese systematische Übersichtsarbeit die Probleme der veröffentlichten Studien identifizieren konnte, obwohl das ursprüngliche Ziel Normwerte für die Urodynamik in Mäusen definieren zu können nicht erreicht wurde. Zu den wichtigen Erkenntnissen dieser Arbeit gehören die Notwendigkeit einer Standardisierung der Terminologie sowie der Erstellung von Empfehlungen für urodynamische Untersuchungen an

Mäusen, während Publikationen wiederum eine vollständige und detaillierte Berichterstattung über Studien- und Versuchsaufbau nachweisen sollten.

8. Abkürzungsverzeichnis

5 α -Reduktase-Inhibitor	5-Alpha-Reduktase-Inhibitor
BOO	Bladder outlet obstruction
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BPS	Benignes Prostatasyndrom
FV	Frequenz/ Volumen
GM	Genmodifiziert
ICS	International Continence Society
KG	Körpergewicht
KO	Knock-out
LUTS	Lower urinary tract symptoms
MC	Metabolic cage
OAB	Overactive bladder
PDE5-Inhibitor	Phosphodiesterase Typ 5-Inhibitor
PE	Polyethylen
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PTF	Polytetrafluorethylen
VSA	Void Spot Assay
WT	Wildtyp
α 1-Blocker	Alpha-1-adrenerge Rezeptor-Antagonist

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie des männlichen unteren Harntraktes	6
Abbildung 2: Prävalenz von LUTS.....	9
Abbildung 3: Die komplexen Verhältnisse zwischen benigner Prostatahyperplasie (BPH), benigner Prostatavergrößerung (Benign prostatic enlargement, BEE), benignem Prostatasyndrom (BPS) und Symptomen des unteren Harntrakts (Lower urinary tract symptoms, LUTS).....	11
Abbildung 4: Katheterimplantation am Beispiel einer Ratte	15
Abbildung 5: Aufbau Zystometrie.....	16
Abbildung 6: Flussdiagramm	31
Abbildung 7: Gründe und Anzahl ausgeschlossener Studien	32
Abbildung 8: Jahr der Veröffentlichung ein- und ausgeschlossener Studien.....	33
Abbildung 9: Verteilung der Mausstämme	36
Abbildung 10: Alter der Mäuse	37
Abbildung 11: Gewicht der Mäuse.....	38
Abbildung 12: Anzahl der Tage von der Katheterimplantation bis zur Zystometrie.....	39
Abbildung 13: Infusionsgeschwindigkeiten	41
Abbildung 14: Berichterstattung von Tier- und Zystometrieigenschaften	43
Abbildung 15: Maximaler Blasendruck in Abhängigkeit der Studien- und Tiereigenschaften	45
Abbildung 16: Miktionsvolumen in Abhängigkeit vom Alter in der Gruppe "Wach"	46
Abbildung 17: Miktionsvolumen in Abhängigkeit vom Alter in der Gruppe "Anästhesie".....	46
Abbildung 18: Miktionsvolumen der weiblichen Mäuse in der Gruppe "Wach"	47
Abbildung 19: Miktionsvolumen der männlichen Mäuse in der Gruppe "Wach"	47
Abbildung 20: Miktionsintervall in Abhängigkeit vom Gewicht in der Gruppe "Anästhesie" ...	48
Abbildung 21: Maximaler Blasendruck der weiblichen C57BL/6 Mäuse in der Gruppe "Wach"	49
Abbildung 22: Biasrisiko nach Jahren.....	54
Abbildung 23: Beispielansicht der Internetseite zur Veröffentlichung der erhobenen Daten..	70

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Suchbegriffe.....	21
Tabelle 2: Einschlusskriterien.....	22
Tabelle 3: Ausschlusskriterien.....	22
Tabelle 4: Extrahierte Daten - Tiereigenschaften.....	24
Tabelle 5: Extrahierte Daten - Zystometrieigenschaften.....	24
Tabelle 6: Extrahierte Daten - Parameter.....	25
Tabelle 7: Bias.....	29
Tabelle 8: Exemplarische Ergebnisse aller Parameter der Gruppe der anästhesierten Mäuse unabhängig von Mausstamm, Alter, Gewicht, usw.	50
Tabelle 9: Exemplarische Ergebnisse aller Parameter der Gruppe der wachen Mäuse unabhängig von Mausstamm, Alter, Gewicht, usw.	51
Tabelle 10: Parameter und deren Synonyme.....	52

11. Literaturverzeichnis

- [1] Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. (2002). The standardisation of terminology of lower urinary tract function. Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol. Urodyn.* 21:167–78
- [2] Aizawa N, Homma Y, Igawa Y (2013). Influence of High Fat Diet Feeding for 20 Weeks on Lower Urinary Tract Function in Mice. *Lower urinary tract symptoms* 5:101–08
- [3] Andersson K-E (2013). Animal in vivo models of lower urinary tract dysfunction. Translational value. *The Journal of Urology* 189:1622–23
- [4] Andersson K-E, Soler R, Füllhase C (2011). Rodent models for urodynamic investigation. *Neurourology and urodynamics* 30:636–46
- [5] Andersson S-O, Rashidkhani B, Karlberg L, Wolk A, Johansson J-E (2004). Prevalence of lower urinary tract symptoms in men aged 45-79 years. A population-based study of 40 000 Swedish men. *BJU international* 94:327–31
- [6] Arndt SS, Lohavech D, van't Klooster J, Ohl F (2010). Co-species housing in mice and rats. Effects on physiological and behavioral stress responsivity. *Hormones and behavior* 57:342–51
- [7] Bach T (2014). Benignes Prostatasyndrom (BPS). In: Hautmann R, Gschwend JE (eds) *Urologie*. 5th ed. Springer, Berlin, pp 157–68
- [8] Beamon CR, Mazar C, Salkini MW, Phull HS, Comiter CV (2009). The effect of sildenafil citrate on bladder outlet obstruction: a mouse model. *BJU international* 104:252–56
- [9] Bjorling DE, Wang Z, Vezina CM, Ricke WA, Keil KP, Yu W, et al. (2015). Evaluation of voiding assays in mice. Impact of genetic strains and sex. *American journal of physiology. Renal physiology* 308:F1369-78
- [10] Boudes M, Uvin P, Pinto S, Voets T, Fowler CJ, Wenning GK, et al. (2013). Bladder dysfunction in a transgenic mouse model of multiple system atrophy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 28:347–55
- [11] Braun PM, Jünemann K-P (2012). Anatomie, Physiologie und Innervation des Harntraktes. In: Schultz-Lampel D, Goepel M, Haferkamp A (eds) *Urodynamik*. 3rd ed. Springer, s.l., pp 13

- [12] Brown JS, Subak LL, Gras J, Brown BA, Kuppermann M, Posner SF (1998). Urge Incontinence. The Patient's Perspective. *Journal of Women's Health* 7:1263–69
- [13] Bryant CD, Zhang NN, Sokoloff G, Fanselow MS, Ennes HS, Palmer AA, et al. (2008). Behavioral differences among C57BL/6 substrains. Implications for transgenic and knockout studies. *Journal of neurogenetics* 22:315–31
- [14] Bschiepfer T, Dannenmaier A-K, Illig C, Kreisel M, Gattenlöhner S, Langheinrich AC, et al. (2015). Systemic atherosclerosis causes detrusor overactivity: functional and morphological changes in hyperlipoproteinemic apoE⁻/LDLR⁻ mice. *The Journal of Urology* 193:345–51
- [15] Cannon TW, Damaser MS (2001). Effects of anesthesia on cystometry and leak point pressure of the female rat. *Life sciences* 69:1193–202
- [16] Chen B, Zhang H-p, Tian B-z, Yuan H-f, Ye Z-q, Huang X-y (2016). Urodynamic characteristics of awake rats under retrained versus freely moving condition. Using a novel model. *Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical sciences* 36:226–30
- [17] Comiter C, Phull HS (2012). Angiotensin II type 1 (AT-1) receptor inhibition partially prevents the urodynamic and detrusor changes associated with bladder outlet obstruction: a mouse model. *BJU international* 109:1841–46
- [18] Cornelissen LL, Misajet B, Brooks DP, Hicks A (2008). Influence of genetic background and gender on bladder function in the mouse. *Autonomic neuroscience : basic & clinical* 140:53–58
- [19] Coyne KS, Wein AJ, Tubaro A, Sexton CC, Thompson CL, Kopp ZS, et al. (2009a). The burden of lower urinary tract symptoms. Evaluating the effect of LUTS on health-related quality of life, anxiety and depression: EpiLUTS. *BJU international* 103 Suppl 3:4–11
- [20] Coyne KS, Sexton CC, Thompson CL, Milsom I, Irwin D, Kopp ZS, et al. (2009b). The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden. Results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. *BJU international* 104:352–60
- [21] Dutta S, Sengupta P (2016). Men and mice. Relating their ages. *Life sciences* 152:244–48
- [22] Fisang C, Müller SC (2014). Anatomie des unteren Harntraktes. In: Hautmann R, Gschwend JE (eds) *Urologie*. 5th ed. Springer, Berlin, pp 13–23

- [23] Fontaine DA, Davis DB (2016). Attention to Background Strain Is Essential for Metabolic Research. C57BL/6 and the International Knockout Mouse Consortium. *Diabetes* 65:25–33
- [24] Füllhase C, Campeau L, Sibaeve A, Storr M, Hennenberg M, Gratzke C, et al. (2014). Bladder function in a cannabinoid receptor type 1 knockout mouse. *BJU international* 113:144–51
- [25] Goodman J, Chandna A, Roe K (2015). Trends in animal use at US research facilities. *Journal of medical ethics* 41:567–69
- [26] Gravas S, Cornu JN, Drake MJ, Gacci M, Gratzke C, Herrmann, T. R. W., Madersbacher, S., et al. (2018). Guidelines on the Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). EAU Guidelines Office
- [27] Hackam DG, Redelmeier DA (2006). Translation of research evidence from animals to humans. *JAMA* 296:1731–32
- [28] Herrera GM, Meredith AL (2010). Diurnal variation in urodynamics of rat. *PloS one* 5:e12298
- [29] Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)* 343:d5928
- [30] Homma Y, Batista J, Griffiths D., Hilton P, Kramer G, Lose G, et al. (2002). Urodynamics. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein AJ (eds) *Incontinence*. 2nd ed. Plymbridge Distributors, Plymouth, pp 317–72
- [31] Hooijmans CR, Rovers MM, Vries RBM de, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW (2014). SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC medical research methodology* 14:43
- [32] Hu TW, Wagner TH (2000). Economic considerations in overactive bladder. *The American journal of managed care* 6:S591-8
- [33] Instech Laboratories, Inc. PE Tubing Sizes for lab animals | Instech Laboratories. Online verfügbar unter <https://www.instechlabs.com/hubfs/Content%20Offers/Tubing%20Resource%20Guide.pdf?hsCtaTracking=cf8802a6-4d0c-4534-8f30-283577338de5%7C53e68a21-17b1-4e4c-b32d-e62d34016924>. Zuletzt geprüft am 13.12.2018

- [34] Irwin DE, Milsom I, Kopp Z, Abrams P, Artibani W, Herschorn S (2009). Prevalence, severity, and symptom bother of lower urinary tract symptoms among men in the EPIC study. Impact of overactive bladder. *European urology* 56:14–20
- [35] Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. (2006). Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries. Results of the EPIC study. *European urology* 50:1306-14; discussion 1314-5
- [36] Ito H, Pickering AE, Igawa Y, Kanai AJ, Fry CH, Drake MJ (2017). Muro-Neuro-Urodynamics. A Review of the Functional Assessment of Mouse Lower Urinary Tract Function. *Frontiers in physiology* 8:49
- [37] Jackson SJ, Andrews N, Ball D, Bellantuono I, Gray J, Hachoumi L, et al. (2017). Does age matter? The impact of rodent age on study outcomes. *Laboratory animals* 51:160–69
- [38] Kanno Y, Mitsui T, Kitta T, Moriya K, Tsukiyama T, Hatakeyama S, et al. (2016). The inflammatory cytokine IL-1 β is involved in bladder remodeling after bladder outlet obstruction in mice. *Neurourology and urodynamics* 35:377–81
- [39] Keil KP, Abler LL, Altmann HM, Bushman W, Marker PC, Li L, et al. (2016). Influence of animal husbandry practices on void spot assay outcomes in C57BL/6J male mice. *Neurourology and urodynamics* 35:192–98
- [40] Kilkenney C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG (2010). Improving bioscience research reporting. The ARRIVE guidelines for reporting animal research. *PLoS biology* 8:e1000412
- [41] Kilkenney C, Parsons N, Kadyszewski E, Festing MFW, Cuthill IC, Fry D, et al. (2009). Survey of the quality of experimental design, statistical analysis and reporting of research using animals. *PloS one* 4:e7824
- [42] Kim AK, Hill WG (2017). Effect of filling rate on cystometric parameters in young and middle aged mice. *Bladder* 4:e28
- [43] Kok ET, Schouten BW, Bohnen AM, Groeneveld FPMW, Thomas S, Bosch JLHR (2009). Risk factors for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in a community based population of healthy aging men. The Krimpen Study. *The Journal of Urology* 181:710–16

- [44] Latour, R. A Ruler For Windows. Free on screen pixel ruler and reading guide. Version 3.3.3. Online verfügbar unter <http://www.arulerforwindows.com/index.html>. Zuletzt geprüft am 13.12.2018
- [45] Leiria LO, Silva FH, Davel APC, Alexandre EC, Calixto MC, Nucci G de, et al. (2014). The soluble guanylyl cyclase activator BAY 60-2770 ameliorates overactive bladder in obese mice. *The Journal of Urology* 191:539–47
- [46] Leiria LO, Sollon C, Báú FR, Mónica FZ, D'Ancona CL, Nucci G de, et al. (2013). Insulin relaxes bladder via PI3K/AKT/eNOS pathway activation in mucosa: unfolded protein response-dependent insulin resistance as a cause of obesity-associated overactive bladder. *The Journal of physiology* 591:2259–73
- [47] Leiria LO, Sollon C, Calixto MC, Lintomen L, Mónica FZ, Anê GF, et al. (2012). Role of PKC and CaV1.2 in detrusor overactivity in a model of obesity associated with insulin resistance in mice. *PLoS one* 7:e48507
- [48] Lemack GE, Zimmern PE, Vazquez D, Connell JD, Lin VK (2000). Altered response to partial bladder outlet obstruction in mice lacking inducible nitric oxide synthase. *The Journal of Urology* 163:1981–87
- [49] Lemack GE, Burkhard F, Zimmern PE, McConnell JD, Lin VK (1999). Physiologic sequelae of partial infravesical obstruction in the mouse. Role of inducible nitric oxide synthase. *The Journal of Urology* 161:1015–22
- [50] Lin Y-H, Liu G, Kavran M, Altuntas CZ, Gasbarro G, Tuohy VK, et al. (2008). Lower urinary tract phenotype of experimental autoimmune cystitis in mouse: a potential animal model for interstitial cystitis. *BJU international* 102:1724–30
- [51] Lüllmann-Rauch R, Paulsen F (2012). *Taschenlehrbuch Histologie*. 10 Tabellen. 4th ed. Thieme, Stuttgart
- [52] Mann EA, Alam Z, Hufgard JR, Mogle M, Williams MT, Vorhees CV, et al. (2015). Chronic social defeat, but not restraint stress, alters bladder function in mice. *Physiology & behavior* 150:83–92
- [53] Mann-Gow TK, Larson TR, Wøien CT, Andersen TM, Andersson K-E, Zvara P (2017). Evaluating the Procedure for Performing Awake Cystometry in a Mouse Model. *Journal of visualized experiments : JoVE* 123:e55588
- [54] Matsuura S, Downie JW (2000). Effect of anesthetics on reflex micturition in the chronic cannula-implanted rat. *NeuroUrol. Urodynam.* 19:87–99

- [55] May V, Vizzard MA (2010). Bladder dysfunction and altered somatic sensitivity in PACAP-/- mice. *The Journal of Urology* 183:772–79
- [56] Milsom I, Coyne KS, Nicholson S, Kvasz M, Chen C-I, Wein AJ (2014). Global prevalence and economic burden of urgency urinary incontinence. A systematic review. *European urology* 65:79–95
- [57] Morikawa K, Kakiuchi M, Fukuoka M, Kato H, Ito Y, Gomi Y (1990). Effects of various drugs on bladder function in conscious restrained-denervated rats placed in a restraining cage and produced by transection of the hypogastric nerve. *Japanese journal of pharmacology* 52:405–11
- [58] Nørby B, Nordling J, Mortensen S (2005). Lower urinary tract symptoms in the danish population. A population-based study of symptom prevalence, health-care seeking behavior and prevalence of treatment in elderly males and females. *European urology* 47:817–23
- [59] Pandita RK, Fujiwara M, Alm P, Andersson KE (2000). Cystometric evaluation of bladder function in non-anesthetized mice with and without bladder outlet obstruction. *The Journal of Urology* 164:1385–89
- [60] Reeves P, Irwin D, Kelleher C, Milsom I, Kopp Z, Calvert N, et al. (2006). The current and future burden and cost of overactive bladder in five European countries. *European urology* 50:1050–57
- [61] Reis LO, Pereira TC, Favaro WJ, Cagnon VHA, Lopes-Cendes I, Ferreira U (2009). Experimental animal model and RNA interference. A promising association for bladder cancer research. *World journal of urology* 27:353–61
- [62] Roehrborn CG (2005). Benign Prostatic Hyperplasia. An Overview. *Reviews in urology* 7:S3-S14
- [63] Schiebler TH, Korf H-W (2007). *Anatomie. Abdomen und Pelvis*. 10th ed. Springer E-book Collection. Steinkopff, Heidelberg
- [64] Sena E, van der Worp HB, Howells D, Macleod M (2007). How can we improve the pre-clinical development of drugs for stroke? *Trends in neurosciences* 30:433–39
- [65] Smith PP, DeAngelis A, Kuchel GA (2012). Detrusor expulsive strength is preserved, but responsiveness to bladder filling and urinary sensitivity is diminished in the aging mouse. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 302:R577-86

- [66] Smith PP, Kuchel GA (2010). Continuous uroflow cystometry in the urethane-anesthetized mouse. *Neurourology and urodynamics* 29:1344–49
- [67] Smith PP, Hurtado E, Smith CP, Boone TB, Somogyi GT (2008). Comparison of cystometric methods in female rats. *Neurourology and urodynamics* 27:324–29
- [68] Speakman M, Kirby R, Doyle S, Ioannou C (2015). Burden of male lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH) - focus on the UK. *BJU international* 115:508–19
- [69] Streng T, Lehtoranta M, Poutanen M, Talo A, Lammintausta R, Santti R (2002). Developmental, estrogen induced infravesical obstruction is reversible in adult male rodents. *The Journal of Urology* 168:2263–68
- [70] The Jackson Laboratory. C57BL/6NJ. Also Known As: C57BL/6NCrJ, B6N, Black 6N. Online verfügbar unter <https://www.jax.org/strain/005304>. Zuletzt geprüft am 31.10.2018
- [71] van der Worp HB, Howells DW, Sena ES, Porritt MJ, Rewell S, O'Collins V, et al. (2010). Can animal models of disease reliably inform human studies? *PLoS medicine* 7:e1000245
- [72] Vries RBM de, Hooijmans CR, Langendam MW, van Luijk J, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, et al. (2015). A protocol format for the preparation, registration and publication of systematic reviews of animal intervention studies. *Evidence-based Preclinical Medicine* 2:e00007
- [73] Wang W, Guo Y, Zhang D, Tian Y, Zhang X (2015). The prevalence of benign prostatic hyperplasia in mainland China. Evidence from epidemiological surveys. *Scientific reports* 5:13546
- [74] Waterston RH, Lindblad-Toh K, Birney E, Rogers J, Abril JF, Agarwal P, et al. (2002). Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome. *Nature* 420:520–62
- [75] Welch G, Weinger K, Barry MJ (2002). Quality-of-life impact of lower urinary tract symptom severity. Results from the Health Professionals Follow-up Study. *Urology* 59:245–50
- [76] Xiang Z, Li Y, Bian T, He M, Xu Y, Wang G, et al. (2017). An optimized transurethral catheterization cystometry in mice and comparison with classic suprapubic catheterization cystometry. *Neurourology and urodynamics* 36:1965–71
- [77] Yu W, Ackert-Bicknell C, Larigakis JD, MacIver B, Steers WD, Churchill GA, et al. (2014). Spontaneous voiding by mice reveals strain-specific lower urinary tract function

to be a quantitative genetic trait. American journal of physiology. Renal physiology
306:F1296-307

12. Eingeschlossene Studien

Aizawa N, Homma Y, Igawa Y (2013) Influence of High Fat Diet Feeding for 20 Weeks on Lower Urinary Tract Function in Mice. *Lower urinary tract symptoms* 5:101–08

Aro E, Bastman S, Andersson K-E, Streng T (2015) Is there a peripheral site of action contributing to the voiding effects of α_2 -adrenoceptor agonists and antagonists? *World journal of urology* 33:433–40

Baker SA, Hatton WJ, Han J, Hennig GW, Britton FC, Koh SD (2010) Role of TREK-1 potassium channel in bladder overactivity after partial bladder outlet obstruction in mouse. *The Journal of Urology* 183:793–800

Beamon CR, Mazar C, Salkini MW, Phull HS, Comiter CV (2009) The effect of sildenafil citrate on bladder outlet obstruction: a mouse model. *BJU international* 104:252–56

Bhattacharya A, Dang H, Zhu Q-M, Schnegelsberg B, Rozengurt N, Cain G, et al. (2004) Uropathic observations in mice expressing a constitutively active point mutation in the 5-HT_{3A} receptor subunit. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 24:5537–48

Bielefeldt K, Lamb K, Gebhart GF (2006) Convergence of sensory pathways in the development of somatic and visceral hypersensitivity. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology* 291:G658-65

Bielenberg DR, Seth A, Shimizu A, Pelton K, Cristofaro V, Ramachandran A, et al. (2012) Increased smooth muscle contractility in mice deficient for neuropilin 2. *The American journal of pathology* 181:548–59

Bjorling DE, Wang Z, Vezina CM, Ricke WA, Keil KP, Yu W, et al. (2015) Evaluation of voiding assays in mice. Impact of genetic strains and sex. *American journal of physiology. Renal physiology* 308:F1369-78

Boczko J, Tar M, Melman A, Jelicks LA, Wittner M, Factor SM, et al. (2005) *Trypanosoma cruzi* infection induced changes in the innervation, structure and function of the murine bladder. *The Journal of Urology* 173:1784–88

Boudes M, Uvin P, Pinto S, Voets T, Fowler CJ, Wenning GK, et al. (2013a) Bladder dysfunction in a transgenic mouse model of multiple system atrophy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 28:347–55

- Boudes M, Uvin P, Pinto S, Freichel M, Birnbaumer L, Voets T, et al. (2013b) Crucial role of TRPC1 and TRPC4 in cystitis-induced neuronal sprouting and bladder overactivity. *PloS one* 8:e69550
- Boudes M, Uvin P, Kerselaers S, Vennekens R, Voets T, Ridder D de (2011) Functional characterization of a chronic cyclophosphamide-induced overactive bladder model in mice. *Neurourology and urodynamics* 30:1659–65
- Bschleipfer T, Dannenmaier A-K, Illig C, Kreisel M, Gattenlöhner S, Langheinrich AC, et al. (2015) Systemic atherosclerosis causes detrusor overactivity: functional and morphological changes in hyperlipoproteinemic apoE⁻/LDLR⁻ mice. *The Journal of Urology* 193:345–51
- Bschleipfer T, Nandigama R, Moeller S, Illig C, Weidner W, Kummer W (2012) Bladder outlet obstruction influences mRNA expression of cholinergic receptors on sensory neurons in mice. *Life sciences* 91:1077–81
- Campeau L, Füllhase C, Sawada N, Gratzke C, Hedlund P, Howlett AC, et al. (2014) Characterization of bladder function in a cannabinoid receptor type 2 knockout mouse in vivo and in vitro. *Neurourology and urodynamics* 33:566–70
- Chang A, Butler S, Sliwoski J, Valentino R, Canning D, Zderic S (2009) Social stress in mice induces voiding dysfunction and bladder wall remodeling. *American journal of physiology. Renal physiology* 297:F1101-8
- Chen H-Y, Chen C-J, Lin Y-N, Chen Y-H, Chen W-C, Chen C-M (2013) Proteomic analysis related to stress urinary incontinence following vaginal trauma in female mice. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 171:171–79
- Chen Q, Takahashi S, Zhong S, Hosoda C, Zheng H-Y, Ogushi T, et al. (2005) Function of the lower urinary tract in mice lacking alpha1d-adrenoceptor. *The Journal of Urology* 174:370–74
- Chen Y-H, Chen C-J, Yeh S, Lin Y-N, Wu Y-C, Hsieh W-T, et al. (2014) Urethral dysfunction in female mice with estrogen receptor β deficiency. *PloS one* 9:e109058
- Choi SH, Cho YS, Cho ST, Lee T, Kim KH (2013) Acute dose-related differential effects of methylphenidate on murine cystometric parameters. *International neurourology journal* 17:162–67
- Cockayne DA, Hamilton SG, Zhu QM, Dunn PM, Zhong Y, Novakovic S, et al. (2000) Urinary bladder hyporeflexia and reduced pain-related behaviour in P2X3-deficient mice. *Nature* 407:1011–15

- Comiter C, Phull HS (2012) Angiotensin II type 1 (AT-1) receptor inhibition partially prevents the urodynamic and detrusor changes associated with bladder outlet obstruction: a mouse model. *BJU international* 109:1841–46
- Cornelissen LL, Misajet B, Brooks DP, Hicks A (2008) Influence of genetic background and gender on bladder function in the mouse. *Autonomic neuroscience : basic & clinical* 140:53–58
- Deba A, Palea S, Rouget C, Westfall TD, Lluet P (2009) Involvement of beta(3)-adrenoceptors in mouse urinary bladder function: role in detrusor muscle relaxation and micturition reflex. *European journal of pharmacology* 618:76–83
- Deba A, Lluet P, Polea S (2007) Propriétés pharmacologiques de l'oxybutynine sur la fonction vésicale chez la souris. *Pelv Perineol* 2:12–19
- Dolber PC, Jin H, Nassar R, Coffman TM, Gurley SB, Fraser MO (2015) The effects of Ins2(Akita) diabetes and chronic angiotensin II infusion on cystometric properties in mice. *Neurourology and urodynamics* 34:72–78
- Ercolani M, Sahota A, Schuler C, Yang M, Evan AP, Reimer D, et al. (2010) Bladder outlet obstruction in male cystinuria mice. *International urology and nephrology* 42:57–63
- Franken J, Gevaert T, Uvin P, Wauterickx K, Boeve AC, Rietjens R, et al. (2016) Urodynamic changes in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis correlate with neurological impairment. *Neurourology and urodynamics* 35:450–56
- Frias B, Charrua A, Avelino A, Michel MC, Cruz F, Cruz CD (2012) Transient receptor potential vanilloid 1 mediates nerve growth factor-induced bladder hyperactivity and noxious input. *BJU international* 110:E422-8
- Füllhase C, Campeau L, Sibaev A, Storr M, Hennenberg M, Gratzke C, et al. (2014) Bladder function in a cannabinoid receptor type 1 knockout mouse. *BJU international* 113:144–51
- Gevaert T, Vriens J, Segal A, Everaerts W, Roskams T, Talavera K, et al. (2007) Deletion of the transient receptor potential cation channel TRPV4 impairs murine bladder voiding. *The Journal of clinical investigation* 117:3453–62
- Girard BM, Tompkins JD, Parsons RL, May V, Vizzard MA (2012) Effects of CYP-induced cystitis on PACAP/VIP and receptor expression in micturition pathways and bladder function in mice with overexpression of NGF in urothelium. *Journal of molecular neuroscience : MN* 48:730–43

- Herrera GM, Pozo MJ, Zvara P, Petkov GV, Bond CT, Adelman JP, et al. (2003) Urinary bladder instability induced by selective suppression of the murine small conductance calcium-activated potassium (SK3) channel. *The Journal of physiology* 551:893–903
- Hicks AN, Campeau L, Burmeister D, Bishop CE, Andersson K-E (2013) Lack of nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase 2 (Nmnat2): consequences for mouse bladder development and function. *Neurourology and urodynamics* 32:1130–36
- Hodges SJ, Zhou G, Deng F-M, Aboushwareb T, Turner C, Andersson K-E, et al. (2008) Voiding pattern analysis as a surrogate for cystometric evaluation in uroplakin II knockout mice. *The Journal of Urology* 179:2046–51
- Igawa Y, Zhang X, Nishizawa O, Umeda M, Iwata A, Taketo MM, et al. (2004) Cystometric findings in mice lacking muscarinic M2 or M3 receptors. .; Nishizawa, O.; Umeda, M.; Iwata, A.; Taketo, M.; Manabe, T.; Matsui, M.; Andersson, K. *The Journal of Urology* 172:2460–64
- Jiang X, Luttrell I, Chitale K, Yang CC (2014) T- and L-type voltage-gated calcium channels: their role in diabetic bladder dysfunction. *Neurourology and urodynamics* 33:147–52
- Jiang X, Luttrell I, Li DY, Yang CC, Chitale K (2012) Altered bladder function in elastin-deficient mice at baseline and in response to partial bladder outlet obstruction. *BJU international* 110:413–19
- Kanasaki K, Yu W, Bodungen M von, Larigakis JD, Kanasaki M, Ayala de la Pena, Francisco, et al. (2013) Loss of β 1-integrin from urothelium results in overactive bladder and incontinence in mice: a mechanosensory rather than structural phenotype. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 27:1950–61
- Kanno Y, Mitsui T, Kitta T, Moriya K, Tsukiyama T, Hatakeyama S, et al. (2016) The inflammatory cytokine IL-1 β is involved in bladder remodeling after bladder outlet obstruction in mice. *Neurourology and urodynamics* 35:377–81
- Kershen R, Mann-Gow T, Yared J, Stromberg I, Zvara P (2012) Caffeine ingestion causes detrusor overactivity and afferent nerve excitation in mice. *The Journal of Urology* 188:1986–92

- Lai HH, Boone TB, Yang G, Smith CP, Kiss S, Thompson TC, et al. (2004) Loss of caveolin-1 expression is associated with disruption of muscarinic cholinergic activities in the urinary bladder. *Neurochemistry international* 45:1185–93
- Lamb K, Zhong F, Gebhart GF, Bielefeldt K (2006) Experimental colitis in mice and sensitization of converging visceral and somatic afferent pathways. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology* 290:G451-7
- Lee SH, Lysiak JJ, Steers WD (2013) Bladder and urethral function in a mouse model of cavernous nerve injury. *Neurourology and urodynamics* 32:1038–43
- Lei Q, Pan X-Q, Villamor AN, Asfaw TS, Chang S, Zderic SA, et al. (2013) Lack of transient receptor potential vanilloid 1 channel modulates the development of neurogenic bladder dysfunction induced by cross-sensitization in afferent pathways. *Journal of neuroinflammation* 10:3
- Leiria LO, Silva FH, Davel APC, Alexandre EC, Calixto MC, Nucci G de, et al. (2014) The soluble guanylyl cyclase activator BAY 60-2770 ameliorates overactive bladder in obese mice. *The Journal of Urology* 191:539–47
- Leiria LO, Sollon C, Báú FR, Mónica FZ, D'Ancona CL, Nucci G de, et al. (2013) Insulin relaxes bladder via PI3K/AKT/eNOS pathway activation in mucosa: unfolded protein response-dependent insulin resistance as a cause of obesity-associated overactive bladder. *The Journal of physiology* 591:2259–73
- Leiria LO, Sollon C, Calixto MC, Lintomen L, Mónica FZ, Anhê GF, et al. (2012) Role of PKC and CaV1.2 in detrusor overactivity in a model of obesity associated with insulin resistance in mice. *PLoS one* 7:e48507
- Leiria LOS, Mónica FZT, Carvalho, F D G F, Claudino MA, Franco-Penteado CF, Schenka A, et al. (2011) Functional, morphological and molecular characterization of bladder dysfunction in streptozotocin-induced diabetic mice: evidence of a role for L-type voltage-operated Ca²⁺ channels. *British journal of pharmacology* 163:1276–88
- Lemack GE, Zimmern PE, Vazquez D, Connell JD, Lin VK (2000) Altered response to partial bladder outlet obstruction in mice lacking inducible nitric oxide synthase. *The Journal of Urology* 163:1981–87
- Lemack GE, Burkhard F, Zimmern PE, McConnell JD, Lin VK (1999) Physiologic sequelae of partial infravesical obstruction in the mouse. Role of inducible nitric oxide synthase. *The Journal of Urology* 161:1015–22

- Lin Y-H, Liu G, Li M, Xiao N, Daneshgari F (2010) Recovery of continence function following simulated birth trauma involves repair of muscle and nerves in the urethra in the female mouse. *European urology* 57:506–12
- Lin Y-H, Liu G, Daneshgari F (2008a) A mouse model of simulated birth trauma induced stress urinary incontinence. *Neurourology and urodynamics* 27:353–58
- Lin Y-H, Liu G, Kavran M, Altuntas CZ, Gasbarro G, Tuohy VK, et al. (2008b) Lower urinary tract phenotype of experimental autoimmune cystitis in mouse: a potential animal model for interstitial cystitis. *BJU international* 102:1724–30
- Liu G, Daneshgari F, Li M, Lin D, Lee U, Li T, et al. (2007) Bladder and urethral function in pelvic organ prolapsed lysyl oxidase like-1 knockout mice. *BJU international* 100:414–18
- Malykhina AP, Lei Q, Erickson CS, Epstein ML, Saban MR, Davis CA, et al. (2012) VEGF induces sensory and motor peripheral plasticity, alters bladder function, and promotes visceral sensitivity. *BMC physiology* 12:15
- Mauney JR, Cannon GM, Lovett ML, Gong EM, Di Vizio D, Gomez P, et al. (2011) Evaluation of gel spun silk-based biomaterials in a murine model of bladder augmentation. *Biomaterials* 32:808–18
- May V, Vizzard MA (2010) Bladder dysfunction and altered somatic sensitivity in PACAP^{-/-} mice. *The Journal of Urology* 183:772–79
- McCafferty GP, Misajet BA, Laping NJ, Edwards RM, Thorneloe KS (2008) Enhanced bladder capacity and reduced prostaglandin E₂-mediated bladder hyperactivity in EP3 receptor knockout mice. *American journal of physiology. Renal physiology* 295:F507-14
- McGonagle E, Smith A, Butler S, Sliwoski J, Valentino R, Canning D, et al. (2012) Water avoidance stress results in an altered voiding phenotype in male mice. *Neurourology and urodynamics* 31:1185–89
- McMillan MT, Pan X-Q, Smith AL, Newman DK, Weiss SR, Ruggieri MR, et al. (2014) Coronavirus-induced demyelination of neural pathways triggers neurogenic bladder overactivity in a mouse model of multiple sclerosis. *American journal of physiology. Renal physiology* 307:F612-22
- Mingin GC, Peterson A, Erickson CS, Nelson MT, Vizzard MA (2014) Social stress induces changes in urinary bladder function, bladder NGF content, and generalized bladder inflammation in mice. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 307:R893-900

- Niederhoff RA, Manson SR, Tawfik A, Austin PF (2010) The physiological significance of p27(KIP1) expression in detrusor function. *The Journal of Urology* 184:1686–91
- Pandita RK, Fujiwara M, Alm P, Andersson KE (2000) Cystometric evaluation of bladder function in non-anesthetized mice with and without bladder outlet obstruction. *The Journal of Urology* 164:1385–89
- Ritter AM, Martin WJ, Thorneloe KS (2009) The voltage-gated sodium channel Nav1.9 is required for inflammation-based urinary bladder dysfunction. *Neuroscience Letters* 452:28–32
- Schnegelsberg B, Sun T-T, Cain G, Bhattacharya A, Nunn PA, Ford, Anthony P D W, et al. (2010) Overexpression of NGF in mouse urothelium leads to neuronal hyperinnervation, pelvic sensitivity, and changes in urinary bladder function. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 298:R534-47
- Schröder A, Newgreen D, Andersson K-E (2004) Detrusor responses to prostaglandin E2 and bladder outlet obstruction in wild-type and Ep1 receptor knockout mice. *The Journal of Urology* 172:1166–70
- Schröder A, Uvelius B, Newgreen D, Andersson K-E (2003a) Bladder overactivity in mice after 1 week of outlet obstruction. Mainly afferent dysfunction? *The Journal of Urology* 170:1017–21
- Schröder A, Pandita RK, Hedlund P, Warner M, Gustafsson J-A, Andersson K-E (2003b) Estrogen receptor subtypes and afferent signaling in the bladder. *The Journal of Urology* 170:1013–16
- Silva RBM, Sperotto NDM, Andrade EL, Pereira TCB, Leite CE, Souza AH de, et al. (2015) Spinal blockage of P/Q- or N-type voltage-gated calcium channels modulates functional and symptomatic changes related to haemorrhagic cystitis in mice. *British journal of pharmacology* 172:924–39
- Smith PP, DeAngelis A, Kuchel GA (2012a) Detrusor expulsive strength is preserved, but responsiveness to bladder filling and urinary sensitivity is diminished in the aging mouse. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 302:R577-86
- Smith PP, Deangelis AM, Kuchel GA (2012b) Evidence of central modulation of bladder compliance during filling phase. *Neurourology and urodynamics* 31:30–35
- Smith PP, Kuchel GA (2010) Continuous uroflow cystometry in the urethane-anesthetized mouse. *Neurourology and urodynamics* 29:1344–49

- Soler R, Füllhase C, Lu B, Bishop CE, Andersson K-E (2010) Bladder dysfunction in a new mutant mouse model with increased superoxide--lack of nitric oxide? *The Journal of Urology* 183:780–85
- Streng T, Lehtoranta M, Poutanen M, Talo A, Lammintausta R, Santti R (2002a) Developmental, estrogen induced infravesical obstruction is reversible in adult male rodents. *The Journal of Urology* 168:2263–68
- Streng T, Li X, Lehtoranta M, Mäkelä S, Poutanen M, Talo A, et al. (2002b) Infravesical Obstruction in Aromatase Over Expressing Transgenic Male Mice With Increased Ratio of Serum Estrogen-To-Androgen Concentration. *The Journal of Urology*:298–302
- Streng TK, Talo A, Andersson K-E, Santti R (2005) A dose-dependent dual effect of oestrogen on voiding in the male mouse? *BJU international* 96:1126–30
- Studený S, Cheppudira BP, Meyers S, Balestreire EM, Apodaca G, Birder LA, et al. (2008) Urinary bladder function and somatic sensitivity in vasoactive intestinal polypeptide (VIP)-/- mice. *Journal of molecular neuroscience : MN* 36:175–87
- Takezawa K, Kondo M, Kiuchi H, Soda T, Takao T, Miyagawa Y, et al. (2014) Combination of bladder ultrasonography and novel cystometry method in mice reveals rapid decrease in bladder capacity and compliance in LPS-induced cystitis. *American journal of physiology. Renal physiology* 307:F234-41
- Thorneloe KS, Sulpizio AC, Lin Z, Figueroa DJ, Clouse AK, McCafferty GP, et al. (2008) N-((1S)-1-{4-((2S)-2-((2,4-dichlorophenyl)sulfonylamino)-3-hydroxypropanoyl)-1-piperazinylcarbonyl}-3-methylbutyl)-1-benzothiophene-2-carboxamide (GSK1016790A), a novel and potent transient receptor potential vanilloid 4 channel agonist induces urinary bladder contraction and hyperactivity: Part I. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 326:432–42
- Thorneloe KS, Meredith AL, Knorn AM, Aldrich RW, Nelson MT (2005) Urodynamic properties and neurotransmitter dependence of urinary bladder contractility in the BK channel deletion model of overactive bladder. *American journal of physiology. Renal physiology* 289:F604-10
- Vadhavkar M, Golbidi S, Sea J, Longpre M, Stothers L, Laher I (2011) Exercise improves bladder function in diabetic mice. *Neurourology and urodynamics* 30:174–82
- Wang X, Momota Y, Yanase H, Narumiya S, Maruyama T, Kawatani M (2008) Urothelium EP1 receptor facilitates the micturition reflex in mice. *Biomedical research (Tokyo, Japan)* 29:105–11

Woodman SE, Cheung MW-C, Tarr M, North AC, Schubert W, Lagaud G, et al. (2004) Urogenital alterations in aged male caveolin-1 knockout mice. *The Journal of Urology* 171:950–57

Woo LL, Tanaka ST, Anumanthan G, Pope JC, Thomas JC, Adams MC, et al. (2011) Mesenchymal stem cell recruitment and improved bladder function after bladder outlet obstruction: preliminary data. *The Journal of Urology* 185:1132–38

Yu W, Ackert-Bicknell C, Larigakis JD, MacIver B, Steers WD, Churchill GA, et al. (2014) Spontaneous voiding by mice reveals strain-specific lower urinary tract function to be a quantitative genetic trait. *American journal of physiology. Renal physiology* 306:F1296-307

13. Anhang

13.1. Anhang: SYRCLE Protokoll - Systematic Review of lower urinary tract function in rodents	95
13.2. Anhang: The ARRIVE guidelines (Animal Research: Reporting In Vivo Experiments)	103

13.1. Anhang: SYRCLE Protokoll - Systematic Review of lower urinary tract function in rodents



SYSTEMATIC REVIEW PROTOCOL FOR ANIMAL INTERVENTION STUDIES

FORMAT BY SYRCLE (WWW.SYRCLE.NL)

VERSION 2.0 (DECEMBER 2014)

Item #	Section/Subsection/Item	Description	Check for approval
A. General			
1.	Title of the review	Assessment of lower urinary tract function in rodents: a systematic review for consensus statement on terminology and normal values	
2.	Authors (names, affiliations, contributions)	<p>Marc P. Schneider, University and ETH of Zürich study design, study selection, data extraction, data analysis, RoB assessment, manuscript writing, manuscript approval</p> <p>Miriam Koschorke, University of Zürich study selection, data extraction, RoB assessment, manuscript approval</p> <p>Andrea Sartori, University of Zürich data extraction, RoB assessment, manuscript approval</p> <p>Jure Tornic, University of Zürich data extraction, RoB assessment, manuscript approval</p> <p>Selina Moors, University of Zürich data extraction, RoB assessment, manuscript approval</p> <p>Claudius Füllhase, Rostock University Hospital study design, manuscript approval</p> <p>Francis "Monty" Hughes Jr, Duke University Medical Center study design, manuscript approval</p> <p>J. Todd Purves, Duke University Medical Center study design, manuscript approval</p> <p>Karl-Erik Andersson study design, manuscript approval</p> <p>Lucas M. Bachmann, Medignition Inc. study design, data analysis, manuscript writing, manuscript approval</p> <p>Thomas M. Kessler, University of Zürich study design, study selection, data extraction, data analysis, RoB assessment, manuscript writing, manuscript approval</p>	
3.	Other contributors (names,	The following contributors have critically revised the study	

	affiliations, contributions)	protocol: Ana Coelho, Hospital de S. Joao and Faculty of Medicine of Porto Jacques Corcos, Jewish General Hospital Montreal Francisco Cruz, Hospital de S. Joao and Faculty of Medicine of Porto William C. de Groat, University of Pittsburgh Dirk de Ridder, University Hospital Leuven Anne K. Engmann, University and ETH of Zürich Benjamin V. Ineichen, University and ETH of Zürich Martin Flück, University of Zürich Matthew O. Fraser, Duke University Medical Center Jerzy Gajewski, Dalhousie University Halifax Petter Hedlund, Linköping University Ulrich Mehnert, University of Zürich Martin E. Schwab, University and ETH of Zürich Jan Schwab, Ohio State University Karl-Dietrich Sievert, University of Salzburg Roberto Soler, University of São Paulo Tomi Streng, University of Turku Marco Tedaldi, University and ETH of Zürich Gommert A. van Koeveringe, University Hospital Maastricht Naoki Yoshimura, University of Pittsburgh	
4.	Contact person + e-mail address	mpsneider@outlook.com and tkessler@gmx.ch	
5.	Funding sources/sponsors	Swiss Continence Foundation www.swisscontinencefoundation.ch	
6.	Conflicts of interest	The authors report no conflicts of interest	
7.	Date and location of protocol registration	11 th of November 2015	
8.	Registration number (if applicable)	NA	
9.	Stage of review at time of registration	Systematic search and abstract-screening completed, full text extraction started	
B. Objectives			
Background			
10.	What is already known about this disease/model/intervention? Why is it important to do this review?	Rodents, especially mice and rats, are the most frequently used laboratory animals for lower urinary tract function research. However, there are no generally agreed normal values. Additionally there are many different methods in use, each with advantages, disadvantages and limitations. Nevertheless there is no consensus statement with recommendations on the methods' strength and weaknesses. To come up with recommendations, the first step is to summarize all the available evidence of functional lower urinary tract assessment in rodents, what will be the aim of this systematic review. A big problem of the field is the non-standardized terminology, what highly hampers the comparability of different studies. Therefore we also aim to address this issue by word frequency analysis and come up with a	

		<p>recommendation of terminology for functional lower urinary tract assessment. To increase the translational value of our field, we are in close cooperation with the International Continence Society (ICS) and we will match the functional lower urinary tract terminology in rodents as far as it makes sense and is possible to the terminology used in humans.</p> <p>We additionally aim to identify potential confounders and risk for bias to come up with recommendations on regulations of study designs, bias control systems, and systems for evaluation of validity and predictive value to improve translation from preclinical models to humans.</p>	
Research question			
11.	Specify the disease/health problem of interest	Lower urinary tract function assessment in rodents	
12.	Specify the population/species studied	Rodents	
13.	Specify the intervention/exposure	Any kind of lower urinary tract function assessment in rodents	
14.	Specify the control population	No intervention or placebo intervention (degree of severity will be assessed i.e. sham surgery and only interventions with very low risk of biasing the lower urinary tract function will be included, i.e. saline injection or comparable intervention)	
15.	Specify the outcome measures	<p>Primary outcomes: Lower urinary tract function parameters (such as detrusor pressure, detrusor overactivity, compliance, number of voids, voided volume, post void residual, voiding efficiency etc.)</p> <p>Secondary outcomes: Terms and definitions used in lower urinary tract function assessment</p>	
16.	State your research question (based on items 11-15)	<ol style="list-style-type: none"> 1. To summarize all evidence on lower urinary tract function assessment in rodents 2. To compare lower urinary tract parameters in healthy rodents versus rodents with different disorders (i.e. spinal cord injury; multiple sclerosis, cerebral infarction or Parkinson's disease like disorders; outflow obstruction; inflammation etc.) and to define normal values for lower urinary tract parameters 3. To identify advantages and disadvantages of different lower urinary tract function assessments and to give some consensus recommendations on which technique should be used in which situation 4. To give recommendations on technical aspects of 	

		<p>urodynamics in rodents (such as anesthesia; surgical techniques; urodynamic setup; equipment and tools; technique (infusion rate; catheterization; duration of urodynamics; data analysis and data presentation)</p> <p>5. To summarize terms and definitions used in lower urinary tract function assessment in rodents</p> <p>6. To standardize terminology of lower urinary tract function in rodents considering the International Continence Society (ICS) terminology in humans</p> <p>7. Recommendations on regulations of study designs, bias control systems, and systems for evaluation of validity and predictive value to improve translation from preclinical models to humans</p>	
C. Methods			
Search and study identification			
17.	Identify literature databases to search (e.g. Pubmed, Embase, Web of science)	<p>The search was performed in EMBASE, MEDLINE, SCOPUS and PubMed.</p> <p>Searched keywords include the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Urodynamics or bladder pressure measurement or cystometry or cystomanometry or urethral pressure measurement or lower urinary tract function or bladder function or electromyography of pelvic floor or electromyography of external urethral sphincter or metabolic cage or voiding volume or investigation of urinary storage and voiding function or voiding pattern AND • Rodent or rat or mice or Guinea pig <p>The search will not be limited by language or publication year.</p>	
18.	Define electronic search strategies (e.g. use the step by step search guide ¹⁵ and animal search filters ^{20, 21})	<p>When available, please add a supplementary file containing your search strategy: [Embase Search Strategy - Systematic Review of lower urinary tract function in rodents.pdf]</p>	
19.	Identify other sources for study identification	Other search strategies will include citation searching and examination of reference lists from relevant articles.	
20.	Define search strategy for these other sources	Please see Point 19.	
Study selection			

21.	Define screening phases (e.g. pre-screening based on title/abstract, full text screening, both)	Phase 1: screening of title and abstract to remove references with no relation at all to the review topic Phase 2: final inclusion or exclusion based on full-text screening of title and abstract	
22.	Specify (a) the number of reviewers per screening phase and (b) how discrepancies will be resolved	Phase 1: all abstracts and titles were assessed independently by two reviewers (MPS and MK) and disagreements were resolved by a third reviewer (TMK). Phase 2: each reference is assessed full-text by one to two reviewers from the review team (MPS, MK, AS, JT, SM, TMK). Disagreements are resolved through discussion with another reviewer.	
<i>Define all inclusion and exclusion criteria based on:</i>			
23.	Type of study (design)	Inclusion criteria: studies with a control group Exclusion criteria: case reports	
24.	Type of animals/population (e.g. age, gender, disease model)	Inclusion criteria: Rodents, any age or sex Exclusion criteria: Non - rodents	
25.	Type of intervention (e.g. dosage, timing, frequency)	Inclusion criteria: Not applicable (since we are mainly interested in the control groups) Exclusion criteria: Not applicable	
26.	Outcome measures	Inclusion criteria: : Any outcome reporting on any type of lower urinary tract function assessment Exclusion criteria: No outcome reporting on any type of lower urinary tract function assessment	
27.	Language restrictions	Inclusion criteria: any language Exclusion criteria: No language restriction	
28.	Publication date restrictions	Inclusion criteria: any date Exclusion criteria: No date restriction	
29.	Other	Inclusion criteria: Exclusion criteria:	
30.	Sort and prioritize your exclusion criteria per selection phase	Selection phase 1: 1. Article without original data (e.g. review, editorial) 2. Not an in vivo, rodent animal study 3. No lower urinary tract function assessment Selection phase 2: 1. Article without original data (e.g. review, editorial) 2. Not an in vivo, rodent animal study 3. No lower urinary tract function assessment 4. No relevant outcome measures 5. No control group or light sham intervention group 7. Article not retrievable	
Study characteristics to be extracted (for assessment of external validity, reporting quality)			
31.	Study ID (e.g. authors, year)	Author, year of publication	
32.	Study design characteristics (e.g. experimental groups, number of animals)	Treatment or pathology model used Additional findings to urodynamics Study type	
33.	Animal model characteristics (e.g. species, gender, disease induction)	Supplier of the animals Total Number of animals	

		Animal species used Strain Age Weight Gender Sham operated Type of sham surgery Injected placebo solution (saline, vehicle, control) Severity of sham surgery Pathology model used Normal or inverted housing cycle	
34.	Intervention characteristics (<i>e.g.</i> intervention, timing, duration)	Measurement Urodynamic Techniques Type of restrainers / freely moving Urodynamic assesement How many days after catheter implantation Measurement under anaesthesia Drug used for anaesthesia Dose in mg / kg body weight EMG of the external urethral sphincter (EUS) Technical tool used to assess void volume or flow Infusion speed Infusion liquid Diameter of Catheter (Tubing) and Material Duration of measurement	
35.	Outcome measures	Basal Pressure Premicturition volume (=Micturition-Threshold volume) Premicturition pressure (=Micturition-Threshold Pressure) Void Volume Bladder capacity Post void residual volume Micturition time Maximum bladder pressure during storage time Maximum bladder pressure during voiding time Maximal flow rate Micturition interval Micturition frequency Compliance	
36.	Other (<i>e.g.</i> drop-outs)		
Assessment risk of bias (internal validity) or study quality			
37.	Specify (a) the number of reviewers assessing the risk of bias/study quality in each study and (b) how discrepancies will be resolved	Each reference is assessed full-text by one to two reviewers from the review team (MPS, MK, AS, JT, SM, TMK). Disagreements are resolved through discussion with another reviewer.	
38.	Define criteria to assess (a) the internal validity of included studies (<i>e.g.</i> selection, performance, detection and attrition bias) and/or (b) other study quality measures (<i>e.g.</i> reporting quality, power)	<input type="checkbox"/> By use of SYRCLE's Risk of Bias tool⁴ <input checked="" type="checkbox"/> By use of SYRCLE's Risk of Bias tool, adapted as follows: Random sequence generation, attrition bias, Blinding of personel, Blinding of outcome assesement (detection bias), Animal license aprooved by local ethical comity, Standard housing reported, Methodes sufficient described	

		Additionally we will use an extra item to assess the risk of findings being explained by confounding. As the 6 most important potential confounders for efficacy/safety, we identified animal strain, weight, gender, medication, type of therapy, duration from implantation of catheter until measurement and if the measurements were performed awake or under anaesthesia. For each study, we will assess whether each prognostic confounder was considered and whether, if necessary, the confounder was controlled for in analysis.	
Collection of outcome data			
39.	For each outcome measure, define the type of data to be extracted (e.g. continuous/dichotomous, unit of measurement)	The goal is to have all urodynamic results or outcomes and it might be that we did not yet include all possible outcomes (or better it is likely). Thereby any new outcome will be added and for that we will add four new columns (one for the value and 3 for SD, SEM and CI) to have a marker for the variability. Different units: i.e. pressure can be plotted as mmHg or as cmH2O (1mmHg is 1.36 cmH2O) please calculate the cmH2O if they report mmHg by multiplication with 1.36. The unit to use is always in the [] in line number 2 of the excel sheet i.e. [mL] = millilitres. If we have there [seconds], and they report times in minutes, please calculate to seconds.	
40.	Methods for data extraction/retrieval (e.g. first extraction from graphs using a digital screen ruler, then contacting authors)	1. Numerical data from text or tables. 2. If data are only presented graphically, graphs will be measured using a digital screen ruler . 3. In case of missing data, we will contact authors in an attempt to retrieve additional information. In case of no response within three weeks including a reminder, the study will be excluded from analysis.	
41.	Specify (a) the number of reviewers extracting data and (b) how discrepancies will be resolved	Each reference is assessed full-text by one to two reviewers from the review team (MPS, MK, AS, JT, SM, TMK). Disagreements are resolved through discussion with another reviewer.	
Data analysis/synthesis			
42.	Specify (per outcome measure) how you are planning to combine/compare the data (e.g. descriptive summary, meta-analysis)	Individual study results will be summarized with the mean and standard deviation in each group (for numerical outcomes) or percentages (dichotomous outcomes). If numerical outcomes were quantified with different scales, standardized mean differences will be calculated.	
43.	Specify (per outcome measure) how it will be decided whether a meta-analysis will be performed	Meta-analysis: Heterogeneity (i.e. differences between studies) will be assessed graphically using forest plots and statistically using I-squared to aid in decisions on how to proceed with quantitative synthesis. The I-squared is the proportion of total variability explained by heterogeneity. This formal statistical analysis examines whether the observed variation in study results is compatible with the variation expected by chance alone. An I-squared value of 0 percent indicates no heterogeneity whereas values above 50 percent arbitrarily indicate moderate to high heterogeneity. Exploration of the causes of heterogeneity is planned using variation in features of the population	

		(inclusion and exclusion criteria), intervention(s), outcome (clinical heterogeneity) and study quality (methodological heterogeneity). If appropriate, we plan to perform fixed effects meta-analysis if heterogeneity is low (I-squared below 25 percent). Random effects pooling will be performed if moderate unexplained heterogeneity is present (I-squared below 50 percent). However, these summaries will be interpreted very cautiously. No pooling will be undertaken in the presence of significant source heterogeneity.	
<i>If a meta-analysis seems feasible/sensible, specify (for each outcome measure):</i>			
44.	The effect measure to be used (e.g. mean difference, standardized mean difference, risk ratio, odds ratio)	To be determined, Please see also point 43.	
45.	The statistical model of analysis (e.g. random or fixed effects model)	Please see point 43.	
46.	The statistical methods to assess heterogeneity (e.g. I^2 , Q)	Please see point 43.	
47.	Which study characteristics will be examined as potential source of heterogeneity (subgroup analysis)	Supplier of the animals Animal species used Strain Age Weight Gender Sham operation Time between implantation of catheter and measurement Whether the measurements were performed awake or under anaesthesia	
48.	Any sensitivity analyses you propose to perform	To be determined	
49.	Other details meta-analysis (e.g. correction for multiple testing, correction for multiple use of control group)	To be determined if needed. (i.e. Holm-Bonferroni correction for testing multiple subgroups)	
50.	The method for assessment of publication bias	We will use funnel plots and visual analysis of these plots for outcome measures containing >20 studies. Egger's test will be used for small study effects for outcome measures containing >20 studies.	
Final approval by (names, affiliations): On behalf of all co-authors, Marc P. Schneider and Thomas M. Kessler			
			Date: 11-11-2015

13.2. Anhang: The ARRIVE guidelines (Animal Research: Reporting In Vivo Experiments)



National Centre for the Replacement, Refinement
and Reduction of Animals in Research

The ARRIVE guidelines Animal Research: Reporting *In Vivo* Experiments

Carol Kilkenny¹, William J Browne², Innes C Cuthill³, Michael Emerson⁴ and Douglas G Altman⁵

¹The National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research, London, UK, ²School of Veterinary Science, University of Bristol, Bristol, UK, ³School of Biological Sciences, University of Bristol, Bristol, UK, ⁴National Heart and Lung Institute, Imperial College London, UK, ⁵Centre for Statistics in Medicine, University of Oxford, Oxford, UK

	ITEM	RECOMMENDATION
TITLE	1	Provide as accurate and concise a description of the content of the article as possible.
ABSTRACT	2	Provide an accurate summary of the background, research objectives, including details of the species or strain of animal used, key methods, principal findings and conclusions of the study.
INTRODUCTION		
Background	3	a. Include sufficient scientific background (including relevant references to previous work) to understand the motivation and context for the study, and explain the experimental approach and rationale. b. Explain how and why the animal species and model being used can address the scientific objectives and, where appropriate, the study's relevance to human biology.
Objectives	4	Clearly describe the primary and any secondary objectives of the study, or specific hypotheses being tested.
METHODS		
Ethical statement	5	Indicate the nature of the ethical review permissions, relevant licences (e.g. Animal [Scientific Procedures] Act 1986), and national or institutional guidelines for the care and use of animals, that cover the research.
Study design	6	For each experiment, give brief details of the study design including: a. The number of experimental and control groups. b. Any steps taken to minimise the effects of subjective bias when allocating animals to treatment (e.g. randomisation procedure) and when assessing results (e.g. if done, describe who was blinded and when). c. The experimental unit (e.g. a single animal, group or cage of animals). A time-line diagram or flow chart can be useful to illustrate how complex study designs were carried out.
Experimental procedures	7	For each experiment and each experimental group, including controls, provide precise details of all procedures carried out. For example: a. How (e.g. drug formulation and dose, site and route of administration, anaesthesia and analgesia used [including monitoring], surgical procedure, method of euthanasia). Provide details of any specialist equipment used, including supplier(s). b. When (e.g. time of day). c. Where (e.g. home cage, laboratory, water maze). d. Why (e.g. rationale for choice of specific anaesthetic, route of administration, drug dose used).
Experimental animals	8	a. Provide details of the animals used, including species, strain, sex, developmental stage (e.g. mean or median age plus age range) and weight (e.g. mean or median weight plus weight range). b. Provide further relevant information such as the source of animals, international strain nomenclature, genetic modification status (e.g. knock-out or transgenic), genotype, health/immune status, drug or test naïve, previous procedures, etc.

The ARRIVE guidelines: Animal Research: Reporting *In Vivo* Experiments

	ITEM	RECOMMENDATION
Housing and husbandry	9	Provide details of: <ol style="list-style-type: none"> Housing (type of facility e.g. specific pathogen free [SPF]; type of cage or housing; bedding material; number of cage companions; tank shape and material etc. for fish). Husbandry conditions (e.g. breeding programme, light/dark cycle, temperature, quality of water etc for fish, type of food, access to food and water, environmental enrichment). Welfare-related assessments and interventions that were carried out prior to, during, or after the experiment.
Sample size	10	<ol style="list-style-type: none"> Specify the total number of animals used in each experiment, and the number of animals in each experimental group. Explain how the number of animals was arrived at. Provide details of any sample size calculation used. Indicate the number of independent replications of each experiment, if relevant.
Allocating animals to experimental groups	11	<ol style="list-style-type: none"> Give full details of how animals were allocated to experimental groups, including randomisation or matching if done. Describe the order in which the animals in the different experimental groups were treated and assessed.
Experimental outcomes	12	Clearly define the primary and secondary experimental outcomes assessed (e.g. cell death, molecular markers, behavioural changes).
Statistical methods	13	<ol style="list-style-type: none"> Provide details of the statistical methods used for each analysis. Specify the unit of analysis for each dataset (e.g. single animal, group of animals, single neuron). Describe any methods used to assess whether the data met the assumptions of the statistical approach.
RESULTS		
Baseline data	14	For each experimental group, report relevant characteristics and health status of animals (e.g. weight, microbiological status, and drug or test naive) prior to treatment or testing. (This information can often be tabulated).
Numbers analysed	15	<ol style="list-style-type: none"> Report the number of animals in each group included in each analysis. Report absolute numbers (e.g. 10/20, not 50%). If any animals or data were not included in the analysis, explain why.
Outcomes and estimation	16	Report the results for each analysis carried out, with a measure of precision (e.g. standard error or confidence interval).
Adverse events	17	<ol style="list-style-type: none"> Give details of all important adverse events in each experimental group. Describe any modifications to the experimental protocols made to reduce adverse events.
DISCUSSION		
Interpretation/scientific implications	18	<ol style="list-style-type: none"> Interpret the results, taking into account the study objectives and hypotheses, current theory and other relevant studies in the literature. Comment on the study limitations including any potential sources of bias, any limitations of the animal model, and the imprecision associated with the results[†]. Describe any implications of your experimental methods or findings for the replacement, refinement or reduction (the 3Rs) of the use of animals in research.
Generalisability/translation	19	Comment on whether, and how, the findings of this study are likely to translate to other species or systems, including any relevance to human biology.
Funding	20	List all funding sources (including grant number) and the role of the funder(s) in the study.

The guidelines are intended to:

- Improve reporting of research using animals.
- Guide authors as to the essential information to include in a manuscript, and not be absolutely prescriptive.
- Be flexible to accommodate reporting a wide range of research areas and experimental protocols.
- Promote reproducible, transparent, accurate, comprehensive, concise, logically ordered, well written manuscripts.
- Improve the communication of the research findings to the broader scientific community.

The guidelines are NOT intended to:

- Promote uniformity, stifle creativity, or encourage authors to adhere rigidly to all items in the checklist. Some of the items may not apply to all studies, and some items can be presented as tables/figure legends or flow diagrams (e.g. the numbers of animals treated, assessed and analysed).
- Be a guide for study design and conduct. However, some items on the checklist, such as randomisation, blinding and using comparator groups, may be useful when planning experiments as their use will reduce the risk of bias and increase the robustness of the research.

What kind of research areas do the guidelines apply to?

- The guidelines will be most appropriate for comparative studies, where two or more groups of experimental animals are being compared; often one or more of the groups may be considered as a control. They apply also to studies comparing different drug doses, or, for example, where a single animal is used as its own control (within-subject experiment).
- Most of the recommendations also apply to studies that do not have a control group.
- The guidelines are suitable for any area of bioscience research where laboratory animals are used.

Who are the guidelines aimed at?

- Novice and experienced authors
- Journal editors
- Peer reviewers
- Funding bodies

How might these guidelines be used?

The guidelines provide a checklist for those preparing or reviewing a manuscript intended for publication.

References

1. Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG (2010) Improving Bioscience Research Reporting: The ARRIVE Guidelines for Reporting Animal Research. *PLoS Biol* 8(6): e1000412. doi:10.1371/journal.pbio.1000412
2. Schulz KF, Altman DG, Moher D, the CONSORT Group (2010) CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 340:c332.

Acknowledgements

The NC3Rs gratefully acknowledges the expertise and advice that all the contributors have given to developing the guidelines. We would particularly like to acknowledge the contribution of the NC3Rs Reporting Guidelines Working Group† – Professor Doug Altman, Centre for Statistics in Medicine, University of Oxford UK, Professor David Balding, Department of Epidemiology & Public Health, Imperial College, London UK, Professor William Browne, Department of Clinical Veterinary Science, University of Bristol UK, Professor Innes Cuthill, School of Biological Sciences, University of Bristol UK, Dr Colin Dunn, Editor Laboratory Animals (Royal Society of Medicine press), Dr Michael Emerson, National Heart and Lung Institute, Imperial College, London UK, Dr Stella Hurlley, Senior Editor Science, Professor Ian McGrath, Editor-in-Chief British Journal of Pharmacology (Wiley Blackwell Publishers) and Dr Clare Stanford, Department of Psychopharmacology, University College, London UK. We would also like to thank NC3Rs grant holders, the Medical Research Council, Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC), Wellcome Trust, Parkinson's Disease Society, British Heart Foundation and their grant holders and funding committee members who provided feedback on the guidelines; and Kathryn Chapman and Vicky Robinson (both NC3Rs) for their help with the manuscript.

†Please note: that the working group members who contributed to these guidelines were advising in their personal capacity and their input does not necessarily represent the policy of the organisations with which they are associated.

Funding

The reporting guidelines project was funded by the National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research (NC3Rs).

14. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denen danken, die mich bei Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben.

Vielen Dank Herrn Univ.-Prof. Dr. Michael Stöckle, der diese Arbeit und die Themenwahl ermöglicht hat.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Claudius Füllhase, der mich von Anfang an begleitet hat und mein Ansprechpartner war. Danke für all die hilfreiche und immer wieder motivierende Unterstützung sowie konstruktive Kritik während der Durchführung dieser Arbeit.

Vielen Dank Herrn Marc Schneider für die Kooperation von Schweizer Seite aus und seine Unterstützung, Hilfe sowie Ideen bei der Auswertung der Daten.

Weiterhin möchte ich mich herzlichst bedanken bei Herrn Andrea Sartori für all die Unterstützung bei der Auswertung der Volltexte, die immer gute Erreichbarkeit und das geduldige Beantworten aller auftretenden Fragen und Hilfe bei Problemen.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, die mir die Werkzeuge für das Leben gegeben haben, und meinen Schwestern, die mich immer unterstützen und mir in jeder Lebenslage zur Seite stehen.

Kiitos

15. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht