

Aus dem Radiologischen Institut
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Der Nachweis von Repräsentanz des
Harndranges auf zentraler Ebene: eine
Kombination aus Urodynamik und fMRT**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anja Sabine Strübing

aus Berlin

Gutachter/in: 1. Herr Priv. Doz. Dr. med. D. Beyersdorff
 2. Herr Prof. Dr. med. R. Tunn
 3. Herr Priv. Doz. Dr. med. F. König

Datum der Promotion: 18.11.2011

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Anatomie des weiblichen Beckenbodens.....	5
1.1.1	Anatomie des unteren Beckens	5
1.2	Physiologie der zentralen Steuerung des Harnkontinenzsystems	7
1.3	Harninkontinenz	10
1.3.1	Stressharninkontinenz.....	11
1.3.2	Dranginkontinenz	13
1.3.3	Mischformen	13
1.4	Technische Verfahren zur funktionellen Untersuchung des zentralen Harnkontinenzsystems.....	14
1.4.1	Funktionelle MRT (fMRT).....	14
1.4.2	Urodynamik.....	16
1.4.3	Kombination funktionelle MRT und Urodynamische Messung	17
1.5	Zielssetzung der Studie.....	18
2	Material und Methoden	19
2.1	Probandenauswahl	19
2.1.1	Risiken und Nachteile der Studienteilnehmer	19
2.1.2	Abbruchkriterien	20
2.1.3	Ein- und Ausschlusskriterien.....	20
2.1.4	Strukturierte Anamneserhebung	21
2.2	Versuchsaufbau	22
2.2.1	fMRT	22
2.2.2	Urodynamik.....	24
2.3	Untersuchungsablauf	25
2.3.1	Einteilung der Untersuchung.....	26
2.3.2	Auswertung der fMRT- Daten	28
2.4	Urodynamische Messung.....	32
2.4.1	Auswertung der urodynamischen Daten	32
3	Ergebnisse	34
3.1	Protokoll.....	34
3.2	Probandinnen.....	34
3.3	Ergebnisse der funktionellen MRT	35
3.4	Ergebnisse der Urodynamik.....	41
4	Diskussion	44
4.1	Interpretation der fMRT- Ergebnisse	44

4.1.1	Aktivierung des limbischen Kortex und Operculumregion bei starkem Harndrang	44
4.1.2	Aktivierung des Thalamus	46
4.1.3	Aktivierung des Gyrus cinguli, anterior /caudaler Anteil	47
4.1.4	Aktivierung der frontalen und präfrontalen Region	47
4.1.5	Aktivierung der prä- bzw. postzentralen Region	48
4.1.6	Aktivierungen im Bereich der Pons	48
4.2	Technische Auswertung	49
4.2.1	Bewegungsartefakte und Lokalisierungsfehler	50
4.2.2	Instabilität der technischen Geräte	50
4.2.3	Suszeptibilitätsartefakte	51
4.2.4	Physiologie der Probandinnen	52
4.2.5	zeitliche Verschiebung der Signalantwort zum Stimulus und das Problem des endogenen Reizes	52
4.3	Interpretation der urodynamischen Ergebnisse	53
4.4	Interpretation aus fMRT und Urodynamik	54
4.4.1	Probleme, die sich aus der Kombination der Methoden ergeben und Interpretation	55
4.5	Versuchsaufbau	56
4.6	klinische Anwendung der Methode	56
5	Zusammenfassung	58
6	Literaturverzeichnis	60
7	Danksagung	65
8	Lebenslauf	66
9	Erklärung	67

1 Einleitung

1.1 Anatomie des weiblichen Beckenbodens

1.1.1 Anatomie des unteren Beckens

Die Anatomie des weiblichen Beckenbodens unterscheidet sich sowohl knöchern als auch muskulär von der Anatomie des männlichen Beckens. Frauen haben im Allgemeinen ein knöchern weiteres Becken, die Beckenschaufeln (ossa ilii) sind im Bereich der unteren Beckenöffnung weiter von einander entfernt. Da das Becken in seiner knöchernen Struktur ausladender als das männliche Becken ist, ist es anfälliger für Schwächen der Beckenbodenmuskulatur.

Die weibliche Muskulatur des Beckenbodens ist stärker von Bindegewebe durchzogen als die männliche. Während das männliche Becken eher einer Trichterform ähnelt, ist das weibliche Becken eher einer Schale zu vergleichen, [1].

Der muskuläre Beckenboden kann in drei Schichten eingeteilt werden: einer innersten Schicht, die von der Fascia endopelvina gebildet wird, einer mittleren Schicht, gebildet vom M. levator ani. Dieser gliedert sich in einen medialen und einen lateralen Teil. Der mediale Anteil wird aus den Muskeln M. pubococcygeus (kranial) und dem M. puborectalis (kaudal) gebildet. Den lateralen Anteil bildet der M. iliococcygeus. Zusammen bilden sie den wichtigsten Anteil des Diaphragma pelvis. Dem Diaphragma pelvis gliedert sich der M. coccygeus an, welcher den M. levator ani ergänzt. Nach außen grenzen das Diaphragma urogenitale mit dem M. transversus perinei profundus und M. perinei superficialis an. Im Centrum tendineum strahlen Fasern der Muskulatur ein, es besteht aus Kollagenfasern und glatter Muskulatur. Weiter dorsal befindet sich der M. sphinkter ani externus und kaudal der M. bulbospongiosus, die der Beckenmuskulatur von unten anliegen[2].

Die Levatorplatte richtet sich bei stehender Position horizontal aus, und unterstützt so das Rectum und die oberen zwei Drittel der Vagina. Ist diese muskuläre Stütze geschwächt, senkt sich die Levatorplatte nach kaudal. Daraus resultiert eine erweiterte Öffnung des Hiatus urogenitalis; die Beckenorgane sind von einem Prolaps bedroht. Weiterhin sorgt das urogenitale Diaphragma

(zusammenfassend für den M. transversus perinei profundus und superficialis, die Membrana perinei, das Lig. Transversum perinei) für den Verschluss des Hiatus im M. levator ani, es hat einen sphinkterähnlichen Effekt auf die distale Vagina, unterstützt distal die Urethra und trägt so zur Kontinenz bei [3].

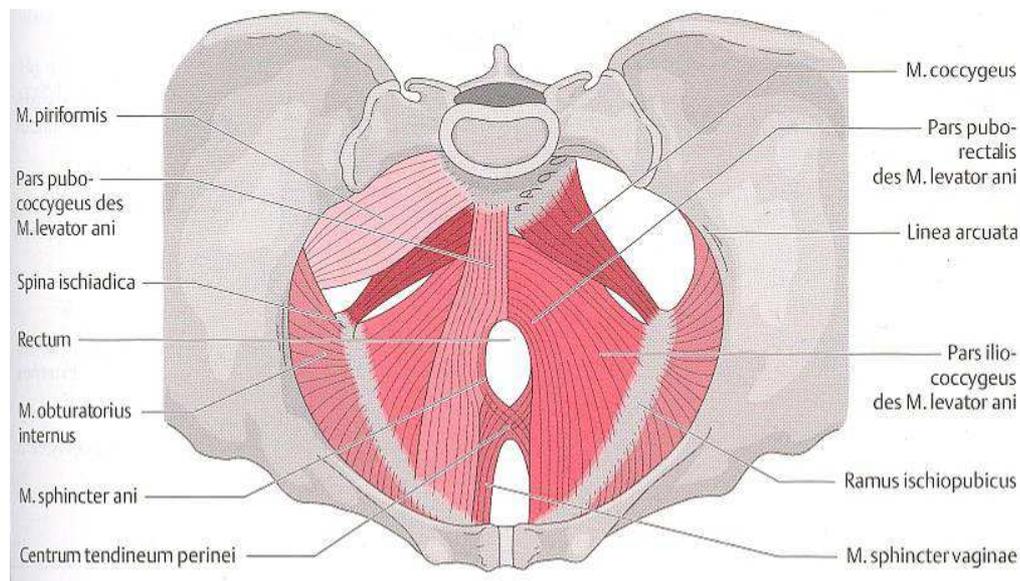


Abb. 1 Anatomie des weiblichen Beckenbodens, muskulär [1]

Histologisch bestehen die quergestreiften Muskeln des Beckenbodens vorwiegend aus slow- twitch- Muskelfasern, die eine ausdauernde, langsame Kontraktion mit wenig Kraftaufwand leisten können. Die Muskulatur der Sphinkteren ist hingegen aus fast- twitch- Fasern aufgebaut- diese Fasern zeichnen sich durch schnelle Kontraktion, Entwicklung hoher Spannung und wenig Ausdauer aus. Sie müssen eine kurze starke Kontraktion vollführen [4, 5]. Das komplexe Gebilde der Muskulatur lässt zwei Öffnungen frei: ventral den Hiatus urogenitalis und dorsal den Hiatus ani. Diese Öffnungen sind nicht zuletzt Prädilektionsstellen für eine Beckenbodeninstabilität.

Die Harnblase und die Harnröhre liegen bei der Frau in einer Art Hängematte, welche von der straffen Vaginalwand gebildet wird („Hammock- hypothesis“- engl.= Hängemattenhypothese) [6]). Die von DeLancey postulierte Theorie der Hängematte beruht auf dem Zusammenspiel von M. levator ani und der Fascia endopelvina. Die vordere Vaginalwand ist um die Urethra angeordnet, die hintere Vaginalwand ist am M. levator ani fixiert. Der M. pubococcygeus zieht an dieser Hängematte, wodurch ein Verschluss der Harnröhre bewirkt wird. Weiterhin sind der u-förmig um die Harnröhre befindliche Rhabdosphinkter (auch: M. sphincter urethrae), sowie die trophische Mukosa an der Innenseite

der Harnröhre am wasserdichten Verschluss beteiligt. Dieser abdichtende Komplex wird als erstes Level nach Petros beschrieben [7, 8]. Ein weiterer wichtiger Mechanismus ist am Blasen Hals wirksam. Bei Kontraktion des M. levator ani wird der supralevatorische Vaginaanteil und die aufliegende Harnblase nach dorsal gezogen. Durch den longitudinalen Anteil des Muskels des Anus kommt es zusätzlich zu einem Zug der Harnblase nach kaudal. Diese Kraftvektoren addieren sich zu einem resultierenden Zug nach dorsokaudal. Die zusätzliche Kontraktion des M. pubococcygeus nach ventral führt zum dichten Verschluss des Blasen Halses [8]. Die Kombination aus glatter und quergestreifter Muskulatur, dem umliegenden Gewebe, der Mukosa und Submukosa ist notwendig für die Funktion des urethralen Sphinkters, der zum wasserdichten Verschluss des Urethralumens und der Kompression der lumen umgebenden Wand beiträgt. Dadurch können Druckänderungen im Bauchraum kompensiert werden [3].

Veränderungen in der Morphologie und/oder der Funktionalität der muskulären und bindegewebigen Strukturen führen zu einem insuffizienten Harnröhrenverschlussmechanismus und damit zur Harninkontinenz.

1.2 Physiologie der zentralen Steuerung des Harnkontinenzsystems

Im Wesentlichen bestehen folgende Anforderungen an den Harnkontrollapparat: neben dem eigentlichen Empfinden des Harndrangs sollte die Möglichkeit bestehen, den Miktionsdrang zu verzögern bzw. die Initiierung der Miktion willkürlich zu gestalten.

Die Kontrolle der Füllungs- und Entleerungsphasen der Blase ist komplex und wird auf mehreren Ebenen geregelt. Dazu ist eine intakte Innervation des Systems eine wichtige Voraussetzung für die Kontinenz. Die Innervation erfolgt sowohl durch sympathische als auch parasympathische Impulse, wobei die sympathischen Impulse die Harnspeicherung, die parasympathischen Impulse die Entleerung fördern.

Die präganglionären Fasern für die Blase werden vom N. splanchnicus pelvinus geführt und im vegetativen Ganglion umgeschaltet auf cholinerge parasympathische Fasern. Die glatte Muskulatur des Blasenbodens und der M. detrusor vesicae werden so innerviert. Für die sympathische Innervation der Blase sind die peripheren Kerngebiete lumbal und thorakal zu finden. Die Fasern werden von den Nn. hypogastrici geführt.

Die Rezeptoren in der Blasenwand sind α - bzw. β -adrenerge Fasern. Die α -adrenerge Stimulation hat besonders am Blasen Hals und an der proximalen Urethra ihr Wirkungsmoment, die β -adrenerge Stimulation ist vorwiegend am Blasenkörper wirksam und ist für die Erschlaffung desselben zuständig [9]. Von den Rezeptoren führen afferente Fasern über die spinalen Zentren. Dann werden die Impulse weiter über afferente Leitungsbahnen zum Thalamus (Bewusstwerden des Signals), zum Kleinhirn und zu den Basalganglien geleitet. Im Kortex, insbesondere im rechten Gyrus frontalis fanden Blok et al. mit Hilfe der PET (Positronenemissionstomographie) Hinweise darauf, dass dort die Entscheidung fällt, ob eine Miktion eingeleitet werden kann oder nicht [10, 11]. Auch Sugaya et al. [12] bestätigt eine Koexistenz von exzitatorischen und inhibitorischen Neuronen, die je nach empfangenen Impulsen über den Füllungsstatus der Blase, auf Harnverhalt bzw. Miktion „umgeschaltet“ werden können. Das eigentliche zentrale Reflexzentrum befindet sich in der Pons und wird durch suprapontine Zentren gesteuert und moduliert. Die suprapontinen Strukturen wurden in zahlreichen Tierversuchen mittels Tracermarkierungsmethoden und Stimulationsversuchen sowie durch Ableitung von evozierten Potentialen nachgewiesen [13]. Für die *Miktion* konnten das *dorsale* pontine Tegmentum, der rechte Gyrus frontalis inferior, der rechte Gyrus cingulus inferior und der rechte Gyrus cingulus anterior als übergeordnete, suprapontine Zentren beschrieben werden. Die *Kontinenz* wird von folgenden Zentren gesteuert: das *ventrale* pontine Tegmentum, der rechte Gyrus frontalis inferior, der rechte Gyrus cingulus inferior und die rechte Inselregion mit Operculumbeteiligung [10, 11, 14, 15].

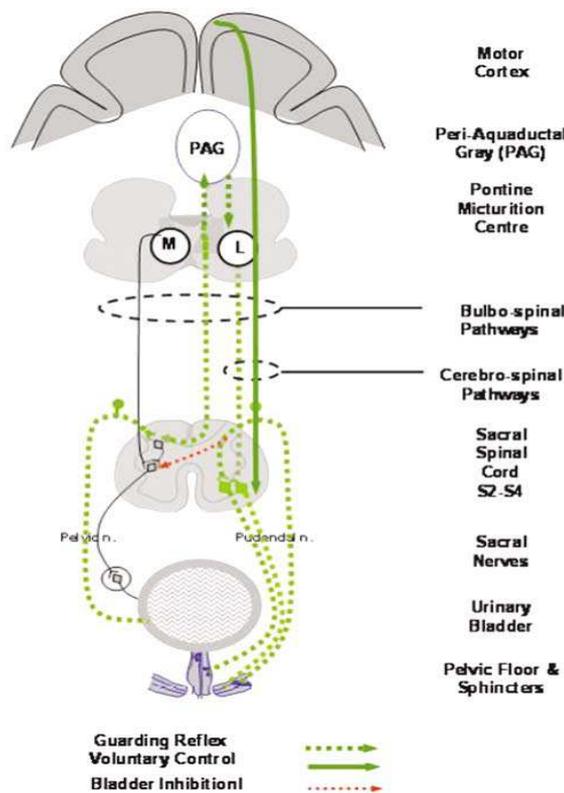


Abb.2 Harnkontinenzkontrollapparat [16]

In der Pons wurden in Tierversuchen an Katzen und Affen Zentren gefunden, die spezifische Aufgaben im Kontinenzkontrollapparat haben. So konnten Holstege et al. einen Zusammenhang finden zwischen einer in der Pons medial gelegenen Region (M-Region), die offensichtlich zur Einleitung der Miktion führt und einer lateral gelegene Region (L-Region), die bei Stimulation für die Kontraktion des urethralen Sphinkters verantwortlich war, was einem kontrollierten Harnverhalt entspricht [17]. Weiterhin konnten Blok und Holstege nachweisen, dass im Bereich des periaquäduktalen Grau die kontrollierte Miktion gesteuert wird. Sie konnten mittels Tracermarkierungsmethoden direkte neuronale Verbindungen nachweisen und gehen von einer Schaltstelle aus [11].

Die Region der Insel und der Bereich des anterioren Gyrus cinguli gelten als Zentren für die Wahrnehmung endogener viszeraler Reize und sind bei der Darstellung des Harndranges auf zentraler Ebene nachgewiesen worden [18, 19,20].

1.3 Harninkontinenz

Als Harninkontinenz wird nach der Deutschen Gesellschaft für Urologie der unfreiwillige Harnverlust definiert [21].

Laut einer 1999 durchgeführten Studie von Beutel et al., die an 883 Männern und 1122 Frauen im Alter von 18 bis 92 Jahren durchgeführt wurde, steigt die Prävalenz mit zunehmendem Alter. Bei den 18- 40 jährigen Frauen liegt die Prävalenz bei 6,1%, bei den 41- 60 jährigen liegt er bei 9,5% und Frauen über 60 Jahre sind zu 23% betroffen. Insgesamt sind Frauen (15%) deutlich häufiger als Männer (9,5%) betroffen, was für alle Altersgruppen gilt [21]. Unfreiwilliger Harnabgang kann verschiedene, multifaktorielle Ursachen haben und wird im Wesentlichen in drei Formen unterteilt: Stressinkontinenz, Dranginkontinenz und Mischformen aus den beiden erstgenannten. Die Formen werden unter 1.3.1- 1.3.3. näher erläutert.

Harninkontinenz ist ein sozial relevantes Problem und führt zum Teil zu schwer wiegenden Einschränkungen in der Lebensqualität der Betroffenen. Oft kommt es zu einer Komorbidität mit Beschwerden der Ausscheidung und Unterleibsschmerzen. Die Patientinnen wenden sich oft jahrelang nicht an einen Arzt, obwohl der Leidensdruck durch die Symptome der Inkontinenz hoch ist [22].

Davon ist abzuleiten, dass die Betroffenen dieses Problem der Inkontinenz häufig tabuisieren und letztlich den sozialen Rückzug in die Vereinsamung wählen. Im Falle einer Koinzidenz mit einer Stuhlinkontinenz scheint diese Annahme noch eindeutiger. Ein aktives Nachfragen bei den Patientinnen durch die betreuenden Ärzte gehört noch nicht zum üblichen Anamnesegespräch.

In Deutschland werden jedes Jahr etwa 500 Millionen Euro für die Vorlagenversorgung ausgegeben- was nur einen Teil der Kosten durch Harninkontinenz widerspiegelt [23].

Als Risikofaktoren für die Harninkontinenz gelten bei der Frau vor allem höheres Alter, Übergewicht und (Spontan-) Geburtenanamnese. Dabei kommen meistens auch mehrere der Risikofaktoren zeitgleich zum Tragen. Mit steigendem Alter verändert sich die Morphologie des Gewebes. Durch Übergewicht erhöht sich der Druck im Bauchraum, wodurch die Belastung auf die Beckenbodenmuskulatur steigt. Die Geburtenanamnese ist bedeutend, da es zu mechanischen Belastungen während der Geburt kommt. Mechanische Belastungen, die zu erhöhtem Druck im Bauchraum führen, können zu Dauerschäden der Muskulatur des Beckenbodens führen. Diese werden meist konservativ mit physiotherapeutischer Beckenbodengymnastik,

pharmakologisch mit Serotonin- oder Noradrenalin- Wiederaufnahmehemmern oder operativ rekonstruktiv beispielsweise mittels der so genannten TVT-Plastik (tension-free vaginal tape) behandelt.

Ebenso können psychisch belastende Situationen zu einer Veränderung des Miktionsverhaltens führen. Zu solchen Situationen zählen beispielsweise Angst, Überforderung, plötzlicher Umgebungswechsel (entscheidend bei z.B. unvorbereitetem Wechsel ins Pflegeheim), fehlende Aufmerksamkeit, Zuwendung oder sexuellem Mißbrauch [24].

1.3.1 Stressharninkontinenz

Die Stressharninkontinenz ist die häufigste Form der Harninkontinenz, sie tritt synchron zu körperlicher Belastung auf, wobei während des Harnverlustes kein Harndrang zu spüren ist [25, 26]. Man kann 4 Schweregrade differenzieren: bei Grad 1 kommt es zu Harnverlust beim Husten oder Niesen, Grad 2 beschreibt den Harnverlust beim Heben oder Tragen schwerer Gegenstände oder bei mäßiger körperlicher Belastung, wie Treppensteigen. Grad 3 ist gekennzeichnet durch Harnverlust bereits bei leichten Tätigkeiten oder sogar beim Stehen. Bei Grad 4, dem schwersten Grad, handelt es sich um eine komplette Inkontinenz, also auch in Ruhe.

Für den komplexen Kontinenzmechanismus sind regelrechte Innervation sowie funktionstüchtige Muskulatur und Bandstrukturen wichtig. Bei der Stressharninkontinenz kommt es an der Muskulatur und am Bindegewebe immunhistologisch und morphologisch nachweisbar zu Veränderungen. An der Charité Berlin wurden in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Beckenbodenzentrum Untersuchungen von Gewebeproben und eine radiologische und histologische Diagnostik des Beckenbodens durchgeführt [27-29]. So prüften Tunn et al. [29] in einer Studie an 31 Frauen mit urodynamisch gesicherter Stressharninkontinenz, ob eine Korrelation zwischen MRT- Befunden der pubocervikalen Faszie und der histologischen Beschaffenheit des Gewebes der Faszie besteht. In der glatten Muskulatur der pubocervikalen Faszie konnte eine Verringerung des Aktins, eine Veränderung deren Struktur sowie Ersatz von Aktin gegen Kollagen im Vergleich zu intakten Faszie (MR- Befund) festgestellt werden. Dazu wurden Gewebeproben (Biopsien) entnommen und die immunhistologischen Ergebnisse wurden mit MR- Daten (suburethrale pubocervikale Faszie) der Frauen verglichen. Es konnte nachgewiesen werden, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen der morphologischen Beschaffenheit der pubocervikalen Faszie in der MR- Bildgebung sowie immunhistologisch untersuchten Gewebeproben besteht.

In einer weiteren Studie an 54 Frauen konnten Tunn et al. [28] in MR-Bildgebung eine -morphologisch nachweisbare- reduzierte Dicke des M. Sphinkter urethrae (posteriore Portion), eine omega –Form, sowie vermehrte Signalintensität gezeigt werden. Am M. levator ani wurden ebenfalls Substanzverluste nachgewiesen. Eine erhöhte Signalintensität und ein veränderter Ursprung gaben hier Hinweise auf morphologische Veränderungen durch die Stressinkontinenz [28].

Durch diese Strukturveränderungen kann es zu Defekten des Beckenbodens kommen. Lockerungen der Bandstrukturen oder des Sphinktersystems beeinträchtigen die Kontinenz.

Als Ursache für die Stressharninkontinenz ist nicht nur ein Faktor ausschlaggebend, sondern ist meist ein multifaktorielles Geschehen. Das Funktionieren der Schließfunktion des unteren Harntraktes ist von einer Reihe von Faktoren abhängig. Nach der 1st International Consultation on Incontinence (Perrucchini, Tunn 2001) sind als ausschlaggebende Faktoren zu nennen, bei denen Störungen Auswirkungen auf die Kontinenz haben:

- Blasenhalshals (Beschaffenheit in Länge, Struktur, Innervation)
- Glatte und quergestreifte Urethramuskulatur (histologische Beschaffenheit, Koordination der Muskulatur, Innervation)
- Drucktransmission (ein intaktes Widerlager der vorderen Vaginalwand überträgt den erhöhten Abdominaldruck im Bauchraum auf die Urethra, die passiv komprimiert wird, dadurch entsteht Kontinenz)
- Beckenbodenfraktur (dadurch entsteht eine muskuläre Instabilität – die Kontinenz ist gefährdet)
- Hormone (bei z.B. verringertem Östrogenspiegel sinkt die Belastbarkeit der Muskulatur)
- Bindegewebe (Ersatz der Muskulatur durch Kollagen, Strukturveränderung)

1.3.2 Dranginkontinenz

Im Gegensatz zu der Belastungsinkontinenz kommt es bei der Dranginkontinenz zu einem imperativen Harndrang, bei dem es zu Harnabgang kommen kann, aber nicht unbedingt muss. Diese Erkrankung wird auch unter dem Begriff der überaktiven Blase (*engl.*= overactive bladder) geführt. Sie trifft vor allem ältere Frauen. Urodynamische Untersuchungen zeigen verfrühten ersten Harndrang, eine Detrusorhyperaktivität sowie imperativen Harndrang [30]. Das Syndrom der überaktiven Blase umfasst Pollakisurie, Nykturie und imperativen Harndrang mit oder ohne Harnverlust [21].

Kommt es zu einem Missverhältnis zwischen der zentralen Hemmung des Miktionsreflexes und der Stärke der afferenten Impulse, so resultiert eine Detrusorhyperaktivität. Deren Pathophysiologie kann in drei Formen unterteilt werden [26]:

- eine fehlende oder unzureichende Hemmung der zentralen Hemmung auf den Miktionsreflex. (bei neurologischen Erkrankungen oder anderen Beeinträchtigungen der Hirnleistungsfunktion)
- funktionelle oder anatomische Veränderungen am M. Detrusor (z.B. Veränderungen in der morphologischen Struktur oder Veränderungen der Innervation bzw. neuromuskulären Koordination) können zu einer gesteigerten Erregbarkeit und damit zu einer nicht neurogenen Detrusorhyperaktivität führen
- Reizzustände an der Blase und der Harnröhre (z.B. Zystitis) können auch ohne erkennbare Pathophysiologie zu einem Missverhältnis zwischen afferenten und efferenten -gesteigerten- Impulsen führen.

1.3.3 Mischformen

Wenn Komponenten der Stressinkontinenz zu Merkmalen der Dranginkontinenz hinzukommen oder nicht genau die Zuordnung zu einer der genannten Formen erfolgen kann, spricht man von Mischformen. Typische Symptome der Mischformen sind das zeitgleiche Auftreten von Harnverlust bei körperlicher Belastung und imperativer Harndrang. Mischformen können sowohl eigenständige Krankheiten darstellen oder auch zeitlich nacheinander auftretende, sich addierende Erkrankungen sein. Eine genaue Diagnostik ist in diesem Fall unabdingbar.

1.4 Technische Verfahren zur funktionellen Untersuchung des zentralen Harnkontinenzsystems

Zur Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Harndrang und zentraler Steuerung desselben gibt es bereits einige Studien [9-11, 13, 14, 17-20, 31-40]. Dabei wurden unterschiedliche Techniken des Nachweises genutzt. Zur Anwendung kamen in den genannten Studien die PET (Positronenemissionstomografie) und die fMRT (funktionelle Magnetresonanztomografie)

Um nicht nur die Anatomie, sondern auch mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung die physiologischen Veränderungen zu erfassen, bedarf es spezifischer Technik. Mit Hilfe der funktionellen MRT ist es möglich, die Bereiche zu identifizieren und abzubilden, die an der bestimmten motorischen, sensorischen oder kognitiven Aufgabe beteiligt sind [41]. Aber auch andere bildgebende Verfahren, wie in den oben genannten Studien verwendet, wie zum Beispiel die PET, sind in der Lage physiologische Prozesse im Gehirn darzustellen. Zu erwähnen sind auch die Transkranielle Magnetstimulation und die Elektroenzephalographie, die ebenfalls grundsätzlich für einen Nachweis des Harndranges auf zentraler Ebene möglich wären.

Vorteile der funktionellen MRT sind vor allem die hohe räumliche und zeitliche Auflösung, die Nichtinvasivität und das Untersuchen in vertretbarem Zeitrahmen. Außerdem besteht bei dieser Methode keine Strahlenexposition.

1.4.1 Funktionelle MRT (fMRT)

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) beruht auf dem BOLD-Effekt (engl= Blood oxygen level-dependent). Das heißt, dass die Oxygenierung des Blutes die Grundlage für diesen Effekt darstellt. Oxygeniertes Blut hat eine kürzere Relaxationszeit als desoxygeniertes Blut. Dieser Effekt wurde erstmals von Ogawa 1990 [42] beschrieben. Bei dieser Methode wird die Hämodynamik ausgenutzt, also sich ergebende Unterschiede im regionalen cerebralen Blutfluss [43]. Das Sauerstoffangebot im aktivierten Areal steigt durch Zunahme des Blutvolumens und erhöhten regionalen Blutfluss an. Es findet eine Mehrperfusion des aktivierten Hirnareals statt. Diese führt zu einer lokal vermehrten Konzentration von oxygeniertem Blut. Der Kontrast ergibt sich aus der Schwächung des Signals durch die Magnetfeldinhomogenität. Oxygeniertes Blut hat eine ähnliche Suszeptibilität wie Hirnparenchym, desoxygeniertes Blut, jedoch eine etwas geringere Suszeptibilität. Durch diesen Unterschied kommt es im Hirnparenchym, das weniger oxygeniertes Blut aufweist, zu einer höheren

Inhomogenität der Suszeptibilität und damit zu einem geringeren Signal als im oxygenierten Blut.

Es kommt folglich durch den Unterschied in der Suszeptibilität zwischen Hirngewebe und den Gefäßen der aktivierten Areale, zu einem Signalanstieg gegenüber der Ruhemessung [44].

Die Änderung des Blutflusses beginnt etwa 2 Sekunden nach der Stimulation und dauert etwa 15 bis 20 Sekunden, ehe der Ruhezustand wieder vollständig eingetreten ist. Aber es ist festgestellt worden, dass die BOLD- Antwort, welche mit dem Sauerstoffangebot korreliert, über das Ausgangsniveau „hinausschießt“. Das wird mit den cerebralen biochemischen und physiologischen Vorgängen erklärt, die jedoch noch nicht vollständig verstanden sind [43].

In der vorliegenden Studie wurde zur Untersuchung der zentralen Funktion des Harnkontrollapparates die funktionelle Magnetresonanztomographie gewählt, weil sie gegenüber anderen dynamischen bildgebenden Verfahren folgende Vorteile hat: die fMRT ist sehr schnell, das heißt, dass die Bilder mit etwa 10 Sekunden pro Bild eine sehr geringe Akquisitionszeit haben. Weiterhin benötigt man kein Kontrastmittel, da das desoxygenierte Blut als „endogenes“ Kontrastmittel wirkt.

Die Aktivität von Neuronen ist vom Bedarf an Sauerstoff und Energie abhängig. Durch deutlich gesteigerten Blutfluss in dieser Region wird die Bereitstellung der Substrate gewährleistet. Oxygeniertes Blut ist *diamagnetisch*, währenddessen desoxygeniertes Blut *paramagnetisch* ist. Diese unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften sind im Aufbau des Hämoglobins begründet. Im Gegensatz zum diamagnetischen Oxyhämoglobin besitzt das desoxygenierte Blut zwei unpaare Elektronen und ist damit paramagnetisch [45]. Da der oxygenierte Zustand des Hämoglobins eine Veränderung der Suszeptibilität im aktivierten Areal hervorruft, kommt es zu einer Signaländerung in den MRT- Bildern, wenn T2*- gewichtete Sequenzen verwendet werden. Durch die Sauerstoffbeladung gleichen sich die magnetischen Eigenschaften der Erythrozyten dem umgebenden Blutplasma an. Die Quermagnetisierung (M_{xy}) im Blutgefäß zerfällt langsamer. Die verwendeten Gradientenechosequenzen reagieren besonders empfindlich auf solche Inhomogenitäten im Magnetfeld und zeigen bei verstärkter neuronaler Aktivität eine schwache Intensitätserhöhung im Bild [45].

Der BOLD-Effekt verlängert T2 und T2* im betrachteten Blutvolumen und das ist messbar als Anstieg in der Signalintensität. Typischerweise werden BOLD-

Sequenzen zyklisch über einen längeren Zeitraum gemessen, so dass Ruhephasen und Stimulationsphasen gleichwertig sind und später eine Auswertung in Form eines Vergleiches der Phasen erfolgen kann. Für die fMRT werden T2*- Sequenzen in echoplanarer Bildgebung -so genannte EPI-Sequenzen (echoplanar imaging- Sequenzen) genutzt, diese haben im Vergleich zu morphologischen Abbildungen des Gehirns eine gröbere Ortsauflösung bei größerer Matrix.

Werden nun die funktionellen Bilder auf die separat gemessenen anatomischen Daten des Gehirns der Probandin angepasst (alignment), kann eine genaue Zuordnung der Aktivitätsunterschiede auf der anatomischen Matrix erfolgen (parallele Rekonstruktion). Diese Zuordnung ist mit Hilfe der speziellen Auswertungssoftware möglich. Dabei werden die Daten der funktionellen Messungen an die anatomischen Daten der Probandinnen angepasst. Weiterhin werden dann nach einem Protokoll die potentiellen Aktivitäten zu dem jeweiligen Zeitpunkt in TR (*engl=* time to repetition) zugeordnet. Um die Gehirne und deren Aktivierungen bei Stimulation in einer Gruppenanalyse miteinander vergleichbar zu machen, erfolgt eine Transformation der anatomischen Daten in ein sogenanntes Talairach-3D-Koordinatensystem. Dieses Koordinatensystem wurde von Talairach und Tournoux entwickelt und erlaubt eine international verstandene Beschreibung der Lokalisation von bestimmten Hirnarealen und stellt eine Art anatomischen 3D- Atlas dar [46].

Sind die Daten der Gehirne nach Talairach angeglichen, die funktionellen Datensätze ebenfalls koregistriert und hat man das jeweilige Protokoll mit den Bedingungen der Stimulationen erstellt, kann man statistische Auswertungen durchführen. Dabei wird geprüft, welche Regionen bei bestimmten Bedingungen signifikant aktiviert werden. Man sieht die errechneten Areale als so genannte „Blobs“ – farblich gekennzeichnete Regionen- auf dem Gehirn. Diese Blobs stellen mehrere Voxel eines Clusters dar, also zusammengefasste Voxelgruppen, die alle signifikant sind und die zu der befragten Bedingung passen.

1.4.2 Urodynamik

Eine urodynamische Untersuchung hat zum Ziel, Symptome unter Messbedingungen zu reproduzieren, um diese zu objektivieren, deren Ursache zu identifizieren und die zugrunde liegenden Funktionsstörungen des Harntraktes zu quantifizieren [30].

Dabei sind folgende Drücke messbar: der Druck in der Blase (p_{ves}), der abdominale Druck (p_{abd}) und der aus der Differenz der beiden resultierende Detrusordruck (p_{det}), der sich aus der Kontraktion des M. Detrusors errechnet.

Es gilt also:

$$p_{det} = p_{ves} - p_{abd}$$

Der abdominale Druck steht als Maß für den perivesikulären Druck, der nur invasiv und sehr aufwendig messbar wäre. Ein weniger schmerzhaftes und weniger invasives Verfahren ist daher, den rektalen Druck zu messen, der ähnlich zu interpretieren ist [30]. Die Datenverarbeitung der Drücke sowie eine grafische Darstellung erfolgt über einen im Gerät befindlichen Prozessor.

An dem Gerät befindet sich eine Zulaufleitung, über die mit Hilfe einer Pumpe die Blase mit angewärmter Natriumchloridlösung befüllt werden kann. Die Geschwindigkeit des Zulaufes kann geregelt werden. Eine übliche Zulaufgeschwindigkeit bei Routinemessungen der Urodynamik beträgt 50ml/min.

Außerdem geschieht die physiologische Füllung der Harnblase über die peristaltischen Wellen der Ureteren mit etwa der gleichen Geschwindigkeit. Das applizierte Füllungsvolumen ist auf dem Display ersichtlich und wird kontinuierlich über die Zeit aufgetragen. Die gemessenen Daten werden gleichzeitig auf Thermopapier gedruckt, so dass eine gute Dokumentation gewährleistet werden kann.

1.4.3 Kombination funktionelle MRT und Urodynamische Messung

Um die cerebrale Kontrolle des Kontinenzkontrollapparates zu untersuchen, sollte ein Zusammenhang zwischen der objektiven Harnblasenfüllung und der Aufzeichnung der zerebralen Funktion hergestellt werden. In der Urogynäkologie hat sich die Methode der urodynamischen Messung (auch Zystometrie) bewährt, welche Aufschluss über das Füllungsvolumen, das Detrusorverhalten sowie intravesikalen und intraabdominellen Druck gibt. Damit ist eine Objektivierung des Druckes und das applizierte Füllungsvolumen möglich. Der subjektiv angegebene Harndrang wird ebenfalls notiert.

Nachdem es bereits erste Studien über den Nachweis von Harnkontrollfunktion mittels der funktionellen MRT gibt, schien eine Kombination beider Methoden möglich.

1.5 Zielssetzung der Studie

- Bei dieser Studie sollte die zentrale Kontrolle des Harnkontinenzapparates untersucht werden. Es sollte ein Versuchsaufbau entwickelt werden, in dem die Daten der fMRT und einer gleichzeitigen Urodynamik in der Auswertung berücksichtigt werden.
- Können Aktivitätsmuster in der fMRT steigendem Harndrang zugeordnet werden?
- Können subjektive Angaben zum Harndrang urodynamischen Angaben, urodynamischen Daten oder Aktivitätsmustern in der fMRT zugeordnet werden?

2 Material und Methoden

2.1 Probandenauswahl

Für die durchgeführte Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission der Charité vor. Das Votum liegt vor (09.06.06) und ist mit der Antragsnummer EA1/044/06 registriert. Der Studie wurde im Zeitraum von Oktober 2006 bis Februar 2007 an der Charité Berlin unter Verantwortung des Radiologischen Institutes, Campus Mitte, durchgeführt. Die Probandinnen wurden vorab über sämtliche Risiken der Untersuchung (MRT- Untersuchung, Katheterapplikation etc) aufgeklärt. Vor Beginn der Messung füllten die Frauen einen Fragebogen aus, der Auskunft über eventuelle Besonderheiten im Miktionsverhalten oder Erkrankungen in der Familie gibt. Bei keiner der Frauen gab es Hinweise auf ein von der Norm abweichendes Miktionsverhalten oder andere gravierende Auffälligkeiten

Für diese Studie wurde die Anzahl von 15 gesunden Probandinnen festgelegt. Es wurden ausschließlich Frauen ausgewählt, um geschlechtsspezifische Unterschiede in der Harninkontinenz auszuschließen. Wir haben den Versuch an gesunden jungen Probandinnen durchgeführt, um die Methoden und den Versuchsaufbau grundsätzlich zu studieren.

Die Frauen sollten älter als 18 Jahre alt sein, eine leere Geburten- und Schwangerschaftsanamnese haben. Weiterhin sollten keine Operationen in diesem Bereich stattgefunden haben. Der Beckenboden sollte morphologisch unversehrt sein und keine wesentlichen anatomischen Varianten aufweisen. Deshalb wurden die Probandinnen im Bereich des Beckenbodens MRT- mit klinisch üblichen Standard- Becken- MRT-Protokollen diagnostisch untersucht.

2.1.1 Risiken und Nachteile der Studienteilnehmer

Für die Untersuchung im MRT werden derzeit bei Einhaltung der Ein- und Ausschlusskriterien keine Risiken angenommen.

Für die Urodynamik ergab sich hierbei das übliche Risiko: in seltenen Fällen kann es zu einer Harnblasenentzündung kommen. Eine Verletzung des unteren Harntraktes war bei Durchführung in Kooperation mit einem erfahrenen Gynäkologen sehr niedrig.

Durch die Kombination beider Untersuchungen ergaben sich folgende für die Risikoabwägung bedeutsamen Aspekte: die verwendeten Katheter zur Harnblasenfüllung, intravesikalen und intrarektalen Druckmessung sind MR-kompatibel, da sie kein Metall enthalten. Die Messung erfolgte über ein ca. 5m langes Schlauchsystem mit einer Flüssigkeitssäule. Die verwendeten Messapparaturen standen in ca. 4m Abstand von der MR- Öffnung, wodurch eine Anziehung durch das Magnetfeld verhindert wurde. Die zuleitenden Kabel wurden ohne Probandenkontakt verlegt, so dass eine Gefährdung der Probandin durch Wärmeentwicklung ausgeschlossen werden konnte. Da die Probandinnen bei der Aufklärung auf diese Aspekte hingewiesen wurden, waren sie bei entstehendem Unwohlsein informiert, den Notfallball zu betätigen. Eine Gefährdung der Probandinnen schien somit insgesamt eher unwahrscheinlich. Im Falle einer entstehenden Harnwegsentzündung waren die Probandinnen informiert, jederzeit die Rettungsstelle der Charité Berlin aufsuchen zu können.

Mögliche Probleme während der MR- Untersuchung sollten zur Betätigung des Notballs führen. Die Untersuchung wäre dann sofort unterbrochen worden, die Probandin aus dem MR- Gerät geholt worden.

2.1.2 Abbruchkriterien

Die Untersuchung sollte dann abgebrochen werden, wenn sich bei der Probandin eine zuvor nicht vermutete Kontraindikation wie Platzangst einstellt oder der Wunsch auf Abbruch geäußert wird.

2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Es ergaben sich aus den oben genannten Aspekten folgende Ein- und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien:

- Keine Harninkontinenz
- Keine anatomischen Varianten
- Es liegen keine Kontraindikationen vor
- Freiwillige Teilnahme an der Untersuchung

Ausschlusskriterien:

Die üblichen Ausschlusskriterien für MR- Untersuchungen, wie ferromagnetische Implantate (Herzschrittmacher, Cochleaimplantate usw.), Platzangst, Adipositas per magna

- Vorliegen einer Harninkontinenz
- Vorliegen einer Schwangerschaft
- Nicht einwilligungsfähige oder minderjährige Personen
- Anatomische Variationen des unteren Harntraktes
- Rezidivierende Harnwegsinfekte oder bekannter vesikoureteraler Reflux

2.1.4 Strukturierte Anamneserhebung

Um eventuelle Ausschlusskriterien bei den Probandinnen aufzudecken, wurden die Frauen angewiesen vor dem Versuch folgende Fragen hinsichtlich der Anamnese und des Miktionsverhaltens zu beantworten:

- Haben Sie derzeit Beschwerden im Bereich des Beckens? (Blase, Gebärmutter, Vagina)
- Sind Sie derzeit in gynäkologischer Behandlung? (außer Vorsorge, Kontrazeptiva)
- Hatten Sie mehrmals (>3x) eine Harnwegsinfektion?
- Müssen Sie mehr als 8x täglich die Blase entleeren?
- Sind in Ihrer Familie Beschwerden/ Krankheiten im Bereich des Beckens bekannt?
- Verlieren Sie ungewollt Urin?
- Haben Sie Probleme beim Entleeren der Blase?

Diese Fragen waren ohne Auffälligkeiten von allen Probandinnen beantwortet worden, außer bei einer Probandin, die eine beginnende Harnwegsinfektion angab und damit aus der Studie ausgeschlossen wurde.

2.2 Versuchsaufbau

2.2.1 fMRT

Vor Beginn der Messung wurden die Zuleitungen für die urodynamische Messung im MR- Messraum angebracht und fixiert, so dass während der MR-Messung keine Störungen durch die Leitungen zu erwarten waren.

Der Kopf der Frauen wurde in der Kopfspule mittels eines Vakuumkissens fixiert, um die Bewegungen des Kopfes zu minimieren. Zum Schutz gegen den starken Geräuschpegel bekamen die Probandinnen Oropax und Kopfhörer, über die sie Anweisungen erhalten konnten. Die Probandinnen erhielten weiterhin einen hydraulischen Notsignalballon, so dass sie bei eventuellen Problemen auf sich aufmerksam machen konnten Sie wurden mit farbigen Signalgebern, welche auf die Finger aufgesteckt wurden, ausgestattet.

Im Steuerraum des MRT-Gerätes befand sich ein Projektor, der die Anweisungen für die Probandinnen durch ein Sichtfenster auf eine Rückprojektionsscheibe (so genannte Maraterscheibe) einblendete. Die Maraterscheibe war an der Kopfspule im MR-Gerät befestigt. Der Projektor und der angeschlossene Computer mit dem Programm „Presentation®“ (Microsoft) befanden sich im Steuerraum. Die Probandinnen wurden mit den über eine Rückprojektionsscheibe eingeblendeten Befehlen vor Beginn der Messung vertraut gemacht.

Die von den Probandinnen aus dem MR- Scanner angezeigten subjektiven Einschätzungen über den Harndrang wurden von den Untersuchenden im Steuerraum beobachtet und dokumentiert.

Die MR- Untersuchung wurde über die Zeit während der Blasenfüllung und deren Entleerung nicht unterbrochen. Dadurch wurden –im Vergleich zu üblichen (Routine-) MR- Untersuchungen- sehr große Datensätze akquiriert.

2.2.1.1 MR- Protokoll

Die MR-Untersuchungen wurden an einen MR-Scanner mit 1,5 T Feldstärke (Sonata, Fa. Siemens, Erlangen, Deutschland) und mit dedizierter Vier-Kanal-Kopf-Spule durchgeführt. Als MR-Sequenzen wurde zu Beginn der Messungen zunächst ein Lokalisationsscan für die Platzierung der Sequenzen durchgeführt, dann folgten für die Anatomie des Kopfes einerseits eine hoch aufgelöste 3D-MPR, andererseits wurde eine hoch aufgelöste 3D- FLASH gewählt. Die 3D-

MPR ist gleichwertig zu der 3D- FLASH, nimmt aber weniger Akquisitionszeit in Anspruch, so dass wir aus Gründen des Zeitersparnisses diese Sequenz im weiteren Verlauf der Studie bevorzugten. Diese Aufnahmen sind essentiell für die Bestimmung der Aktivitäten in der Auswertung und werden als Matrix für die Lokalisation genutzt. Als funktionelle Sequenz wurde eine 2D- EPI- BOLD- Sequenz gewählt. Weiterhin wurde als zusätzliche Darstellung der Anatomie des Kopfes eine protonengewichtete T2 TSE- Sequenz aus einem üblichen cMRT- Routineprotokoll genutzt. Insgesamt erstreckte sich die Messung des Gehirns der Probandinnen vom Vertex bis zum Zerebellum.

Für die Kontrolle der anatomischen Beckenbodenverhältnisse wurden eine 2D- protonengewichtete TSE in axialer Ausrichtung, eine 2D- TSE in coronarer Ausrichtung sowie eine 2D- T2 Haste- Sequenz gemessen. Letztere Sequenz wurde in Anspannung und Entspannung des Beckenbodens gemessen, so dass eventuelle Auffälligkeiten der morphologischen Beschaffenheit eruiert werden konnten. Die Tabelle 3 zeigt die verwendeten Sequenzen in der Übersicht.

	Sequenz	TR	TE	FOV	Matrix	Schichten	TA	
Anatomie Becken	2D PD TSE axial	1500	10	240 x 320	219 x 512	16	3:42	
	2D PD TSE coronar	1200	10	400 x 400	292 x 512	16	5:53	
	2D T2 Haste anspannen/pressen	800	84	156	156 x 256	19	0:17	
Anatomie Kopf	2D PD T2 TSE axial	2800	PD 13	T2 18	202 x 230	224 x 256	19	4:33
	3D MPR sagittal	2280	3,93	250 x 250	204 x 256	208	7:47	
	3D FLASH	22,0	9,20		256 x 256	192	27:20	
Funktionelle Messung Kopf	2D Epi BOLD	4110	30	220 X 220	128 x 128	36	variabel	

Tab. 1 Übersicht über verwendete Sequenzen

Die MR- Untersuchung fand zweizeitig an zwei Tagen statt. Am ersten Tag wurde zur Abbildung der Anatomie des Beckens und zum Ausschluss

morphologischer Abweichungen das klinisch übliche Standard- MR- Protokoll unter Berücksichtigung der genannten Sequenzen durchgeführt. Zudem wurden die hoch aufgelösten cMRT durchgeführt. Am zweiten Tag erfolgte eine weniger hoch aufgelöste anatomische Sequenz für den Kopf und die funktionelle MRT in Kombination mit der Urodynamikmessung.

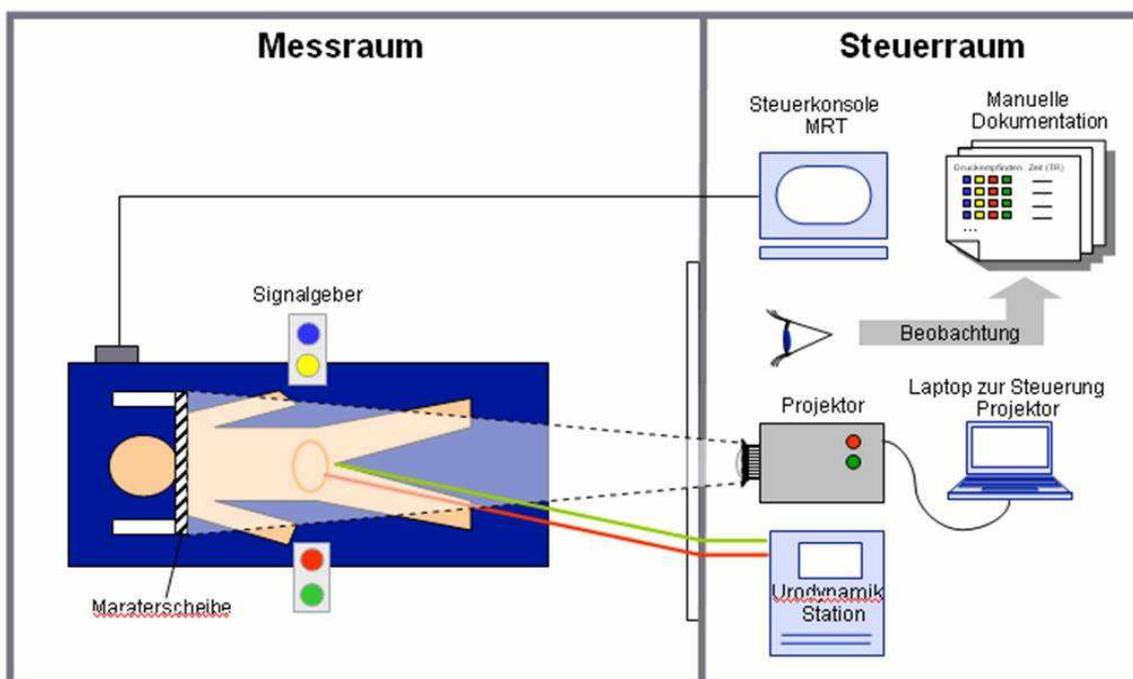
2.2.2 Urodynamik

Eine Messung des Druckes in der Blase und im Bauchraum war erforderlich, um eine Objektivierung der Probandenaussage zu erhalten sowie die Validität des Versuches zu gewährleisten. Das zunehmende Füllungsvolumen ist mit einem messbar ansteigenden Druck im Bauchraum und in der Blase verbunden. Das heißt, dass damit auch die Wertung der Probandinnen über die Zeit einen Anstieg in der Beurteilung des Harndranges nach sich ziehen sollte. Die Probandinnen wurden vor Beginn der Messung aufgefordert, Hustenstöße durchzuführen, um den Druck im Bauchraum gezielt zu erhöhen und so den optimalen Sitz der Katheter anhand der zeitgleich dokumentierten Druckänderungen darzustellen. Die gemessenen Daten wurden auf Thermopapier gedruckt, so dass eine gute Dokumentation des Versuches gewährleistet werden konnte.

In dieser Studie wurde ein Urodynamik- Gerät der Firma Andromedar verwendet, welches bei üblichen Messungen der Zystometrie genutzt wird. Mit Hilfe eines Einweg- Mikrotip- Katheters, an dessen Spitze sich ein Drucksensor befindet, können die in der Blase herrschenden Drücke aufgenommen werden. Ein weiterer Einweg- Katheter wurde im Rectum der Probanden platziert, um den abdominalen Druck aufzunehmen, der am Rectum etwa den gleichen Wert hat, wie im übrigen Bauchraum.

In unserem Experiment betrug die Füllungsgeschwindigkeit 50ml/ min, was eine übliche, bei Routinemessungen der Urodynamik Geschwindigkeit darstellt. Außerdem geschieht die physiologische Füllung der Harnblase über die peristaltischen Wellen der Ureteren mit dieser Geschwindigkeit. Das applizierte Füllungsvolumen ist auf dem Display ersichtlich und wird kontinuierlich über die Zeit aufgetragen. Für die Füllung wurde vorgewärmte physiologische Kochsalzlösung verwendet. Das Anwärmen der Lösung diente der Minimierung des kälte-thermischen Reizes. Um die Distanz von dem Urodynamik- Gerät bis zur Blase der Probandin, welche ungefähr 5m betrug, zu überwinden, waren spezielle Leitungssysteme notwendig. Diese speziellen Leitungssysteme wurden von der Firma Andromedar® angefordert und verwendet. Die

Zuleitungen waren speziell angeforderte mehrlumige Harnblasenkatheter, die mit verlängerten Schlauchsystemen zur Überbrückung der Entfernung bis zur Urodynamik- Messstation verwendet wurden. Zur Gewährleistung einer raschen Harnblasenentleerung war ein so genanntes Y-Stück in das Leitungssystem eingebracht worden. Über dieses Y-Stück konnte ohne Manipulationen am liegenden Katheter eine Entleerung während der laufenden Untersuchung gewährleistet werden. Die urodynamische Messstation befand sich außerhalb des MR- Messraumes, da es nicht MR kompatibel ist. Die Zuleitungen für die Befüllung der Harnblase der Probandinnen wurden vor Beginn der Untersuchung fixiert und geprüft.



Grafik 1 Versuchsaufbau- Anordnung der Geräte in Mess- und Steuerraum

2.3 Untersuchungsablauf

Den Frauen wurden vor Beginn der Messung die beiden Katheter (Harnblasenkatheter für die Messung des intravesikalen Druckes (p_{ves}) und der Rectalkatheter für den Druck im Bauchraum(p_{abd})) eingeführt. Der Kopf der Frauen wurde in der Kopfspule mittels eines Vakuumkissens fixiert, um die Bewegungen des Kopfes zu minimieren. Die Probandinnen wurden mit dem bereits unter 2.2.1. erwähnten farbigen Signalgebern, welche auf die Finger aufgesteckt wurden, ausgestattet. Über diese Signalgeber sollte zu bestimmten Zeitpunkten (eingebildet: „Bewertung Harndrang“) angezeigt werden, welches Niveau an Harndrang sie gerade empfinden. Ein Projektor im Überwachungsraum projizierte durch ein Sichtfenster die Befehle für die

Probandinnen auf eine so genannte Maraterscheibe. Die Probandinnen erhielten dadurch einen visuellen Stimulationsreiz für die aktuell auszuführenden Befehle. Die Maraterscheibe war an der Kopfspule befestigt. Projektor und Computer mit dem Programm „Presentation®“ (Microsoft) befanden sich im Schaltraum. Dabei war eine Abstufung von schwachem bis starkem Harndrang über 4 Stufen möglich:

blau:	kein Harndrang
gelb:	geringer Harndrang
rot:	deutlicher Harndrang
grün:	starker Harndrang

Tab. 2

Die Signalgeber wurden zu den über Projektor angegebenen Zeiten von den Probandinnen bedient. Im Steuerraum wurden die gezeigten Farben beobachtet und dokumentiert.

Zudem wurden die Probandinnen instruiert, dass, wenn sie nahezu unerträglichen Harndrang empfinden, sie alle Signalgeber gleichzeitig zeigen können. Diese Information hatte dann einen Abschluss der aktuellen Befüllungsphase zur Folge.

2.3.1 Einteilung der Untersuchung

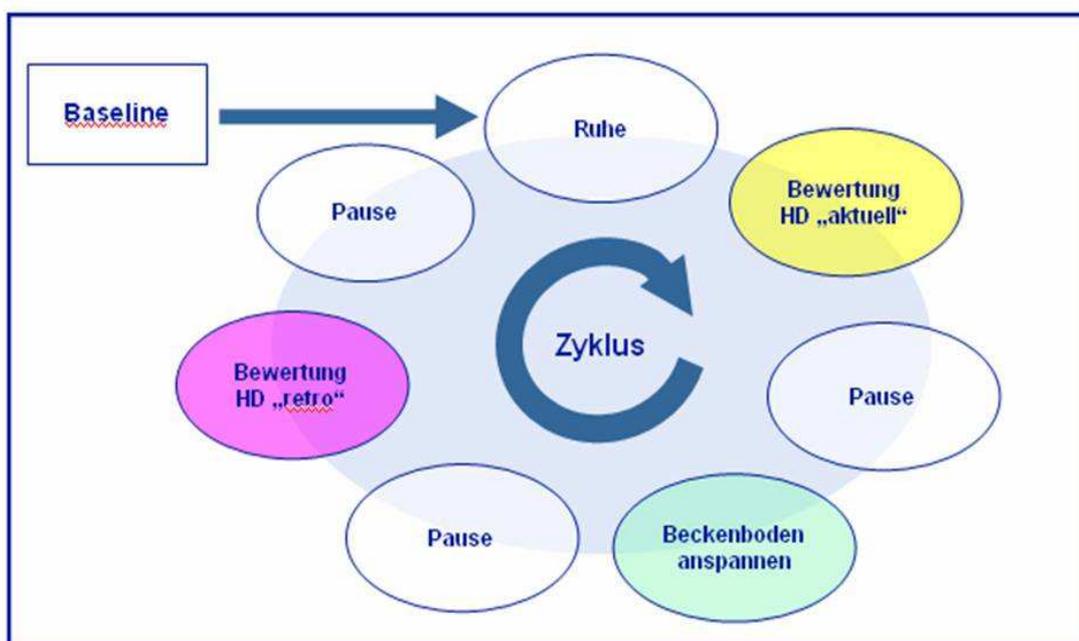
Vor Beginn des Versuches wurde die Empfindlichkeit der Druckmesser geprüft, indem die Probandinnen gebeten wurden, den Beckenboden kräftig anzuspannen. Diese Anspannung wurde auf das Urodynamik- Gerät übertragen, so konnte die Kontraktion des Beckenbodens objektiv gesichert und nachvollzogen werden. Weiterhin wurde der Druck mit einem Hustenstoß überprüft. Nur wenn in beiden Fällen ein Ausschlag in der Druckmessung registriert wurde, konnte der Versuch gestartet werden.

Der Versuch lief in zyklisch aufeinander folgenden Phasen ab, wobei ein Zyklus aus den 7 aufeinander folgenden Phasen „Ruhe“, „Bewertung Harndrang aktuell“, „Pause“, „Beckenboden anspannen“, „Pause“, „Bewertung Harndrang retrospektiv“ und „Pause“ bestand. Die Phasen wurden den Probanden nach spezieller Reihenfolge via Präsentation der phaseneinleitenden Befehle angezeigt. Die Einblendung erfolgte kontinuierlich in einer Art „Endlosschleife“ über den gesamten Zeitraum eines Runs. Diese Phasen sind mit dem fMRT-

Protokoll abgestimmt. Deshalb beträgt die Zeiteinheit immer eine beziehungsweise ein Vielfaches einer TR (Time to repetition) der verwendeten Pulssequenz. (siehe Abb. 3 und Tab. 1 und 2)

Die Probandin hatte die Aufgabe, den jeweils aktuellen Harndrang (eingebildet: „Bewertung HD aktuell“), den Harndrang zum Zeitpunkt der Anspannung des Beckenbodens (eingebildet: „Bewertung HD retro“) zu bewerten, dem Befehl zur Anspannung des Beckenbodens (eingebildet: „anspannen“) Folge zu leisten und bei den weiteren Einblendungen „Ruhe“ und „Pause“ möglichst Ruhe zu bewahren und sich nicht zu bewegen. Sie waren instruiert, über den gesamten Zeitraum der Einblendung „anspannen“ die Kontraktion des Beckenbodens kontinuierlich über 20 Sekunden zu halten. Nach der Pause (eingebildet: „Pause“) erfolgte die Bewertung des Harndranges, die retrospektiv getroffen werden sollte und die eine Einschätzung über den Harndrang zum Zeitpunkt der Beckenbodenkontraktion geben sollte.

Zunächst wurden 2 Zyklen ohne Flüssigkeitszulauf durchgeführt, um einen relativen Ruhezustand der Blase, bzw. eine Gewöhnung an den Katheter zu gewährleisten. Dann wurde die Blase kontinuierlich mit einer Zulaufgeschwindigkeit von 50ml pro Minute gefüllt. Am Anfang einer fMRT-Untersuchung ist es günstig, eine absolute Ruhephase zu messen („Baseline“-*engl.*= Grundlinie), um einen Vergleich der aktivierten Situation gegen einen Nullwert zu haben.



Grafik 2 Schematische Darstellung des Versuchsablaufes

	In Sekunden	In TR (Time to repetition)
Zeit für 1 Zyklus	119,19	29

Tab. 3 Zeit pro Zyklus :

Phasen	Zeit in s	Zeit in TR
Ruhe	32,88	8
Bewertung Harndrang	8,22	2
Pause 1	20,55	5
Beckenboden anspannen	8,22	2
Pause 2	20,55	5
Bewertung retrospektiv	8,22	2
Pause 3	20,55	5

Tab. 4 Zeiten für die Phasen

Die Zyklen wurden so lange durchgeführt, bis eine subjektiv vollständig gefüllte Blase mit starkem Harndrang von der Probandin über die Signalgeber angezeigt wurde. Nach dieser Information wurde das gesamte Volumen aus der Blase entlassen. Dies geschah mit Hilfe eines Y- Stückes innerhalb des Leitungssystems. Währenddessen wurde die funktionelle MRT-Messung des Gehirns nicht unterbrochen. Es folgte nach vollständiger Entleerung ein weiterer Durchgang des Befüllens.

2.3.2 Auswertung der fMRT- Daten

Für die Auswertung der gewonnenen Daten der funktionellen MRT benötigt man zusätzlich zu den Messungen mit den Echoplanaren Sequenzen einerseits eine anatomische Messung, die unbedingt innerhalb der aktuellen Messung erfolgen muss, andererseits eine weitere anatomische Messung, die eine sehr hohe räumliche Auflösung haben muss. Die erste intrasession- Anatomie des Kopfes ist nötig, um die exakte Position des Kopfes innerhalb der Messung zu

identifizieren. Auf diese Anatomie wird später der separat gemessene funktionelle Datensatz angeglichen. Die präzise, hoch aufgelöste Anatomie ist für einen weiteren Bearbeitungsschritt wichtig - die Darstellung der Hirnfunktionen auf der präzisen anatomischen Region, so dass die Blobs – farblich gekennzeichnete aktivierte Regionen - exakt am richtigen Ort identifiziert werden können. Prinzipiell ist auch eine hoch aufgelöste Messung der Anatomie des Gehirns der Probandin an einem anderen Tag möglich. Diese Variante haben wir gewählt, so war es ein großes Zeitersparnis für den eigentlichen Versuchstag. Die Untersuchung des gesamten Kopfprotokolles und des Beckenbodens wäre mit einer benötigten Messzeit von über 3 Stunden zu belastend für die Probandinnen. Benötigt man weniger Zeit für den gesamten Versuch, kann man außerdem Bewegungsartefakte, die mit langer Messzeit stetig ansteigen, minimieren.

Die Daten wurden auf einen externen Computer überspielt und mit Hilfe des von Prof. Rainer Goebel entwickelten Software- Programms Brainvoyager QX 10.4 für MAC (Brain Innovation, Maastricht, NL) ausgewertet.

Inhalte dieser Auswertung sind: die Bewegungskorrektur der Scans, die zeitliche Korrektur und Filterung der Daten, das Übereinanderlegen der einzelnen anatomischen und funktionellen Scans, Transformation in ein einheitliches anatomisches Koordinatensystem, statistische Erfassung der aktivierten Areale, Einzel- und Gruppenanalyse, graphische Darstellung der Signaldifferenzen in so genannten „Blobs“, welche demnach eine Zuordnung zu den anatomischen Arealen darstellen.

2.3.2.1 Vorverarbeitung der Daten

2.3.2.1.1 Korrektur der Daten

Über einen längeren Zeitrahmen mit der funktionellen MRT gemessene Bilddaten sind stark anfällig für Bewegungsartefakte. Um diese bereits im Vorfeld zu minimieren, wurden die Probandinnen wie beschrieben gut innerhalb der Kopfspule fixiert, was aber nur einen Teil der Artefakte zu vermeiden vermag. Die erwarteten Aktivitäten, sind im Detail betrachtet, eine relativ geringe Änderung der Signalintensität in den einzelnen Voxeln. In einer Zeitreihe betrachtet, kommt es bei Bewegungen zu einer Verschiebung, so dass ein benachbarter Voxel den ursprünglichen Platz des eigentlich betrachteten Voxels einnimmt und sich dadurch die Signalunterschiede mischen. Es kommt zu einem systematischen Fehler.

Ursache einer Verschiebung der Voxel kann aber sowohl von der untersuchten Person, als auch durch die Anlage verursacht werden. Es kommt zu Grauwertschwankungen. Die Position eines Voxels um den zehnten Teil seiner Kantenlänge kann eine Helligkeitsänderung von 10% verursachen, so dass selbst bei grob aufgelösten Bildern mit einer Kantenlänge von 3mm Bewegungen von weniger als 300µm problematisch sein können [45]. Deshalb ist eine Bearbeitung der Daten mit geeigneten Software- Algorithmen unumgänglich. Es werden in dieser Korrektur alle 3 Bewegungsdimensionen (x-, y- und z-Ausrichtung) berücksichtigt.

Neben der Korrektur der Bewegungen wird ein weiterer Bearbeitungsschritt nötig, um das ursprüngliche Signal wiederherzustellen. Dies wird mit der so genannten Sinc- Interpolation realisiert, eine Methode, die mittels der Whittaker-Rekonstruktion in der Lage ist, das abgetastete Signal vollständig zurückzugewinnen [47]. Ein verschobener Punkt wird dabei durch die Faltung des Volumendatensatzes mit einer passend verschobenen Sinc- Funktion berechnet [45].

Weiterer Schritt der Vorverarbeitung ist die Glättung der Daten über den zeitlichen und räumlichen Verlauf, welche in Anlehnung an eine Gauß'sche Verteilung moduliert werden. Das heißt, dass die Bilddaten einer statistischen Funktion unterzogen werden und so eine statistisch signifikante Wahrscheinlichkeit der Signalunterschiede erfasst und berechnet wird. Bei der Glättung und Filterung der Daten werden die Daten einer so genannten Hochpassfilterung unterzogen, wobei niederfrequente Störsignale gefiltert werden. Ursachen solcher Störsignale können beispielsweise durch Atmung oder Pulsfrequenz, aber auch technische Abweichungen von der Anfangssituation durch das Gerät an sich (wird auch als „Drift“ – Nullpunktverschiebung bezeichnet.) Ein Tiefpassfilter entfernt thermische Störsignale (Rauschen).

2.3.2.1.2 Normalisierung

Alignment

Trotz der Bewegungskorrektur, der Filterung und der Normalisierung der Daten an eine –zu Beginn des Versuches definierte (Kopf-)Position- durch die angewandte Software, gelingt es nicht immer eindeutig, die Daten aufeinander zu legen. Es sind zusätzlich Bearbeitungsschritte nötig, die ein Angleichen von Hand erfordern. Dabei kann der knöchernen Schädel für die Bearbeitung „ausgeblendet“ (*peeled*= engl.- geschält) werden, was ein Anpassen der

funktionellen Anatomie auf die hoch aufgelöste Anatomie erleichtert. So können einzelne Gyri und Sulci leichter und genauer angepasst werden. Werden - wie bei diesem Versuch - mehrere Anatomien (hoch aufgelöste Anatomie am ersten Tag und weniger hoch aufgelöste am zweiten Tag) verwendet, so ist eine optimale Angleichung aller Datensätze einer Probandin essentiell. Nur so können die Aktivierungen exakt der Anatomie des Gehirns angepasst werden. In einzelnen Arbeitsschritten, die teilweise automatisch von der Software durchgeführt werden, ist eine Angleichung der in 2D- aufgenommenen Daten der Anatomie (2D- 2D- Alignment) und später ein Überlagern mit den funktionellen 3D- Datensätzen möglich (2D- 3D- Alignment). So ist eine räumliche Transformation und der Bezug zu den funktionell aktivierten Bereichen der Hirnsubstanz durchführbar.

Der Vorgang des Alignments korrigiert die Abweichungen der Daten im 3D- Koordinatensystem entsprechend einer x-, y- und z- Ausrichtung.

Anpassung der Gehirne an standardisiertes System

Um die Gehirne und die Aktivierungen vergleichbar zu machen, gibt es ein international anerkanntes System, nachdem die Gehirne in ein von Talairach und Tournoux entwickeltes Koordinatensystem transformiert werden können. Dabei werden die Gehirne in Größe und Ausrichtung einem „Standardgehirn“ angepasst. Dieses Standardgehirn wurde als mni- brain (brain= *engl.*- Gehirn) nach dem „Montreal Neurological Institute“ bezeichnet. Die Koordinaten des Gehirns wurden vom Koordinatensystem von Talairach und Tournoux [46] übernommen. Diese Art der Anpassung ist vor allem für Gruppenanalysen wichtig. Eine Einzelauswertung kann gegebenenfalls auch ohne eine solche Anpassung erfolgen.

Statistische Auswertung der fMRT- Daten

Grundlage der Auswertung ist ein Vergleich zwischen der Bedingung, die stimuliert wurde und einer Kontrollbedingung. Eine Hypothese ist, dass sich die stimulierte Bedingung anders (im Sinne einer Aktivierung) darstellt als die Kontrollbedingung. Als Kontrollbedingung gilt in diesem Versuch die Phase Ruhe bzw. Pause und eine jeweils am Anfang gemessene Baseline. In dieser Analyse wird eine spezielle Region of interest (*engl.*= interessierende Region) ermittelt, also die Region, die die statistisch signifikanten voxel der gefragten Bedingung enthält. In der Analyse werden weiterhin die t- Werte, die Standardfehler sowie die beta- Werte für jeden einzelnen Voxel eines Clusters

(Gruppierung der signifikanten voxel für die speziell abgefragte Bedingung) angegeben. Diese Kennwerte beziehen sich auf den gemittelten Zeitverlauf aller Voxel der interessierenden Region. Die Auswertung wurde als Gruppenanalyse durchgeführt und es wurden separat die Bedingungen gemessen. Als Einschlusskriterien für die bewerteten Blobs gelten:

- Ein voxel- beta Plot, (beta- Gewichtung der einzelnen Voxel signifikant gegenüber der gefragten Prädiktoren), das sich harmonisch über die Zeit zwischen 1 und -1 bewegt
- Eine cluster- Größe von mehr als 50mm³
- Ein p- Wert von unter 0,005
- Die interessierende Region darf sich nicht in der weißen Substanz befinden
- Eine inhaltliche Übereinstimmung mit bestehenden Schriften zu diesem Thema
- Grafisch nachweisbare Regionen, die nicht diesen Anforderungen bestehen, werden als Artefakte gewertet.

Es wurden in der Auswertung sämtliche Bedingungen gegeneinander verglichen, um eine Differenzierung der auftretenden Aktivierungen zu ermöglichen.

Um eine Vergrößerung der signifikanten Signale zu erzielen, wurden zwei Bedingungen zusammengefasst und gegen die eigentliche Ruhebedingung (Ruhe und Pause blau- kein Harndrang) aufgetragen. Um einen Ausgleich der ungleichen Anzahl der Bedingungen zu schaffen, sind die Kriterien mit bei der Berechnung mit der Software balanciert worden.

2.4 Urodynamische Messung

2.4.1 Auswertung der urodynamischen Daten

Um die Daten der Patientinnen vergleichen zu können, müssen diese ebenfalls normiert werden. Dazu sind mehrere Schritte notwendig, denen folgende Gleichungen zu Grunde liegen:

Weil manche Probandinnen bereits ohne appliziertes Füllungsvolumen Harndrang angaben, ist bei diesen eine Nullwertverschiebung von Kategorie 1 zu höheren Kategorien erfolgt. Diese gilt es zu normieren, da sämtliche folgenden Werte auf diesen Nullwert zurückgreifen.

Zur Berechnung des Nullwertes der Kategorie x größer 1 des vesikalen Druckes wurde folgende Gleichung genutzt, wobei MW für den Mittelwert verwendet wird:

$$|\Delta p_{\text{ves(Kategorie } x > 1)}| = p_{\text{ves(Kategorie } x > 1)} - MW p_{\text{ves(Kategorie 1)}} \quad \text{Gl. 2}$$

Die Gleichungen für die Drücke p_{abd} und p_{det} errechnen sich analog zur obigen Gleichung.

Es wird für die Auswertung der Urodynamik davon ausgegangen, dass sich das Volumen der Blase proportional zum Druck in der Blase, also dem vesikalen Druck verhält.

$$\Delta V_{\text{Blase}} \sim \Delta V p_{\text{ves}} \quad \text{Gl. 3}$$

Physiologisch ist eine längere Zeit der Füllung, also eines Volumenanstieges, ohne Anstieg des Druckes in der Blase im Rahmen der physiologischen Compliance zu erwarten.

Die Ermittlung des vesikalen Druckes erfolgte nach der Normierung mit der obigen Gleichung (Gl. 2). Um unverfälschte Ergebnisse über den vesikalen Druck zu erhalten, wurden die Drücke vor dem Anspannen des Beckenbodens ausgewertet. Weiterhin wird angenommen, dass sich der vesikale Druck ebenfalls zu der subjektiv angegebenen Kategorie proportional verhält. Demnach liegt folgende Gleichung zugrunde:

$$p_{\text{ves}} \sim \text{Kategorie} \quad \text{Gl. 4}$$

Da sich der Blasendruck also proportional zur Kategorie verhält, kann man davon ausgehen, dass zwischen den Kategorien und den funktionellen Daten der MRT herzustellen ist. Da die fMRT- Daten laut Protokoll den Kategorien 1-4 zuzuordnen sind.

3 Ergebnisse

3.1 Protokoll

Innerhalb des Versuches ergab sich eine Modifikation des Protokolls. Die ersten 3 Probandinnen wurden in einem Run pro vollständige Füllung gemessen, danach wurde die MRT- Messung für das Ablassen des Blasenvolumens gestoppt. Es erfolgte ein erneuter Beginn der Messung für eine neue Befüllung.

Dieses Protokoll ließ nach ersten Auswertungen Artefakte vermuten, weil sich die technischen Bedingungen über einen jeweiligen Neustart des Systems veränderten. Um jeweils einen vergleichbaren Versuch zu gewährleisten, wählten wir die Variante eines durchgängigen Runs mit mehrmaliger Befüllung der Blase und der Entleerung der Blase bei laufender Messung. Diese Version des Versuchsprotokolls schien weniger Artefakte aufzuweisen.

3.2 Probandinnen

Die Untersuchung erfolgte an 15 gesunden Probandinnen im Alter zwischen 19 und 26 Jahren. Von den 15 Probandinnen wurden 9 nach geändertem Protokoll ausgewertet, um den Versuch valide zu gestalten. Die Untersuchung ist bei 2 Probandinnen (von ursprünglich 15) vorzeitig abgebrochen worden, weil eine Intoleranz des Katheters angegeben wurde. Eine weitere Probandin gab am Untersuchungstag einer Harnwegsinfektion an und wurde deshalb von der Untersuchung ausgeschlossen.

Diese letztlich nach aktuellem Protokoll untersuchten 9 Probandinnen gaben an, den Anweisungen während der Messung gut Folge leisten zu können.

Individuell gab es bereits bei der Maximalbefüllung der Blase Unterschiede, was sich bereits in den Füllungsdurchgängen niederschlug. So konnten 6 Probandinnen 3 komplette Durchläufe passieren, bei den anderen 3 Probandinnen war die vollständige Blasenfüllung innerhalb der Messzeit 2x möglich. Dabei differierte das maximale Füllungsvolumen der Blase erheblich.

Während der Messzeiten waren keine Unterbrechungen nötig. Die Entleerung der Blase konnte zwischen den Durchläufen gut gewährleistet werden, die dafür beanspruchte Zeit wurde protokolliert und von der eigentlichen Stimulationszeit abgerechnet.

3.3 Ergebnisse der funktionellen MRT

Es wurden aufgrund der individuellen Blasenmaximalfüllungsvolumina unterschiedlich lange Datensätze akquiriert. Die maximale Bildanzahl pro Run variierte zwischen 540 und 1061 Bildern.

Bei der Auswertung der Daten mittels Brainvoyager- Software stellten sich bei der Einzelanalyse über das Allgemeine Lineare Modell offensichtlich starke Artefakte, die nach den oben genannten Ausschlusskriterien als solche zu werten waren, dar. Bei einer Einzelanalyse ergaben sich keine verwertbaren signifikanten Ergebnisse.

Die Gruppenanalyse der 9 Probandinnen ergab signifikante Ergebnisse der Aktivitäten. Deshalb beziehen sich die folgenden Resultate der fMRT-Auswertung auf eine Gruppenanalyse über das Allgemeine Lineare Modell und nach den Auswertungskriterien für die einzelnen Blobs:

Als Kriterien dienten die Unterschiede zwischen der Bedingung, bei der kein Harndrang zu erwarten war (Ruhe und Pause bei „blauer“ Bewertung) und den zusammengefassten Bedingungen, bei denen deutlicher bis starker Harndrang gezeigt wurde (Bedingungen Ruhe und Pause bei „roter“ bzw. „grüner“ Bewertung).

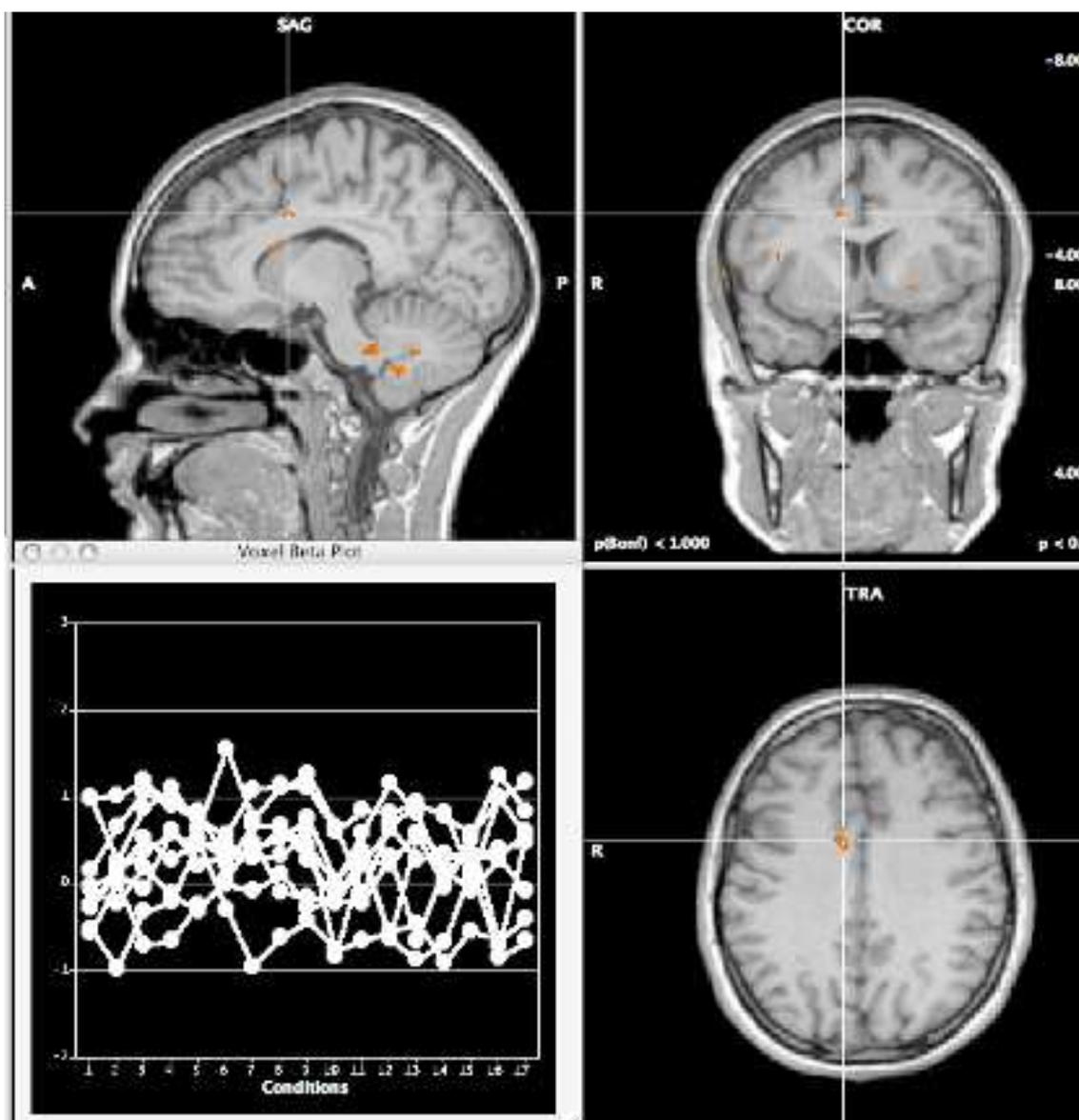
Die Analyse erfolgte hinsichtlich der Bonferroni- Korrektur unkorrigiert. Außerdem erfolgte die Analyse mittels Random effect analysis.

Die folgende Tabelle zeigt die Auflistung der Werte der einzelnen Cluster, also der Gruppierungen der aktivierten Voxel. Die Lokalisationen wurden mit Hilfe des Talairach- Clients, einer von Jack Lancaster und Peter Fox entwickelten Applikation zum Abrufen der Aktivierungslokalisationen via Internet. Auch dafür ist die Methode nach Talairach zu Grunde liegend.

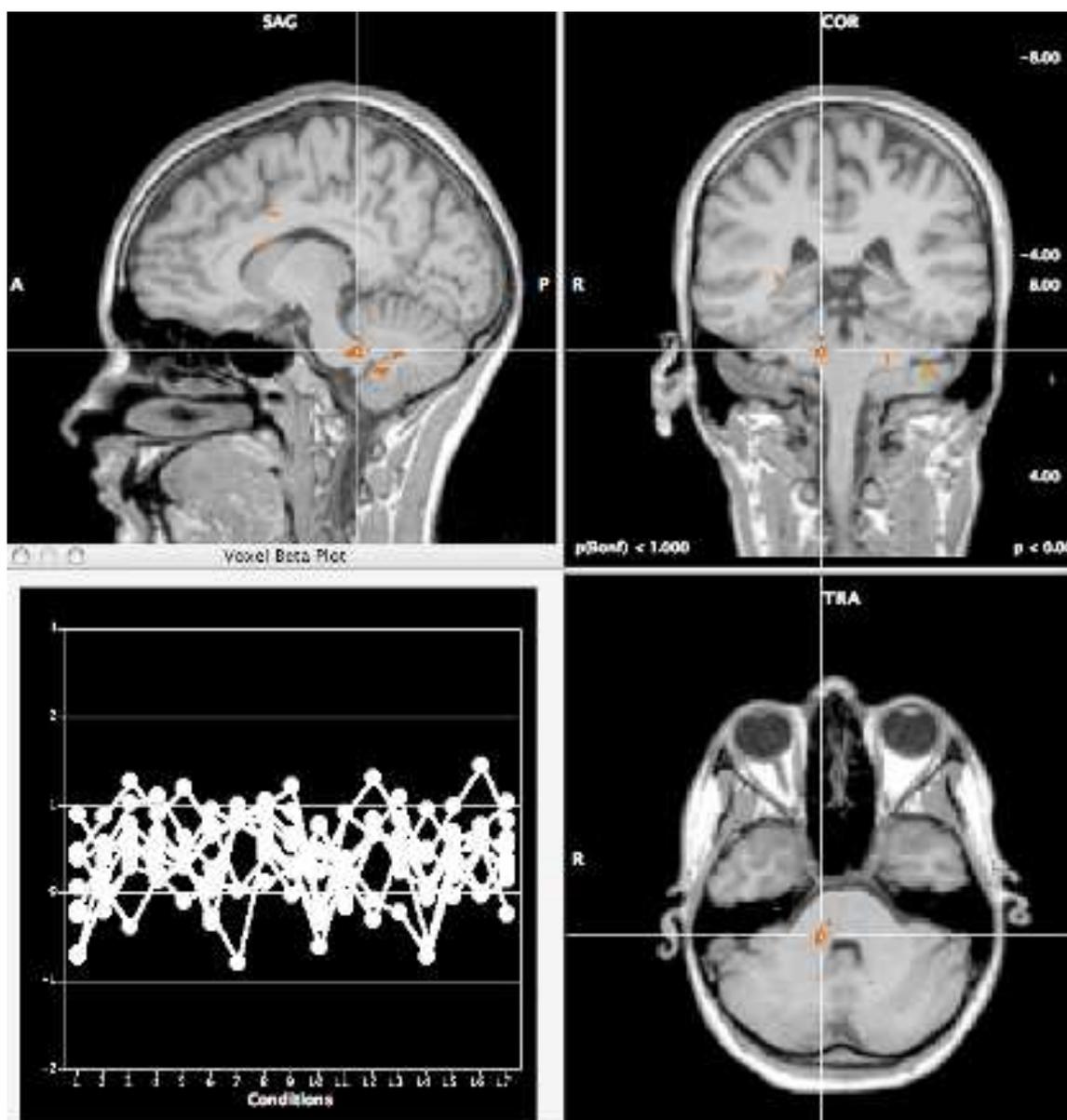
Cluster	Anzahl der Voxel	Median TAL- Koordinaten			Median p- Wert	Lokalisation
		x	y	z		
6	141	-4	-10	0	0,002296	Linke Hemisphäre, Gyrus cinguli
7	80	-3	-43	-25	0,002673	Linke Hemisphäre, dorsale Pons
9	371	-6	-33	-32	0,002231	Thalamus
17	265	-32	9	3	0.028820	Inselcortex

Tab.5 Cluster und deren Lokalisationen

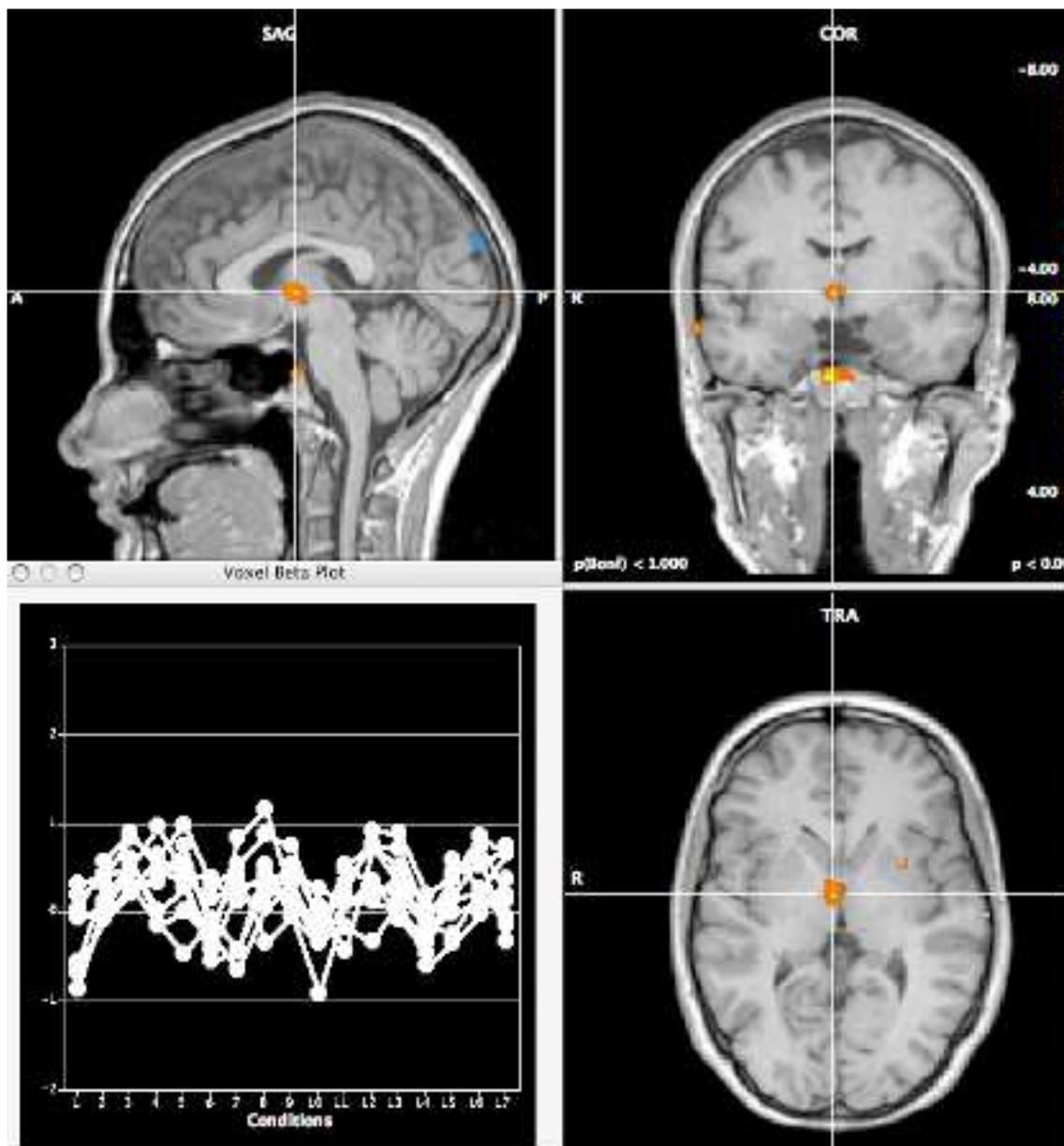
Im Folgenden sind Abbildungen aufgeführt, die mit Hilfe der Brainvoyager-Software generiert wurden. Es handelt sich um die in Tab. 5 beschriebenen aktivierten Areale, die mittels der so genannten ROI- Analyse (Region of Interest) für die Bedingungen Ruhe/Pause rot /grün vs. Ruhe/Pause blau bestimmt wurden.



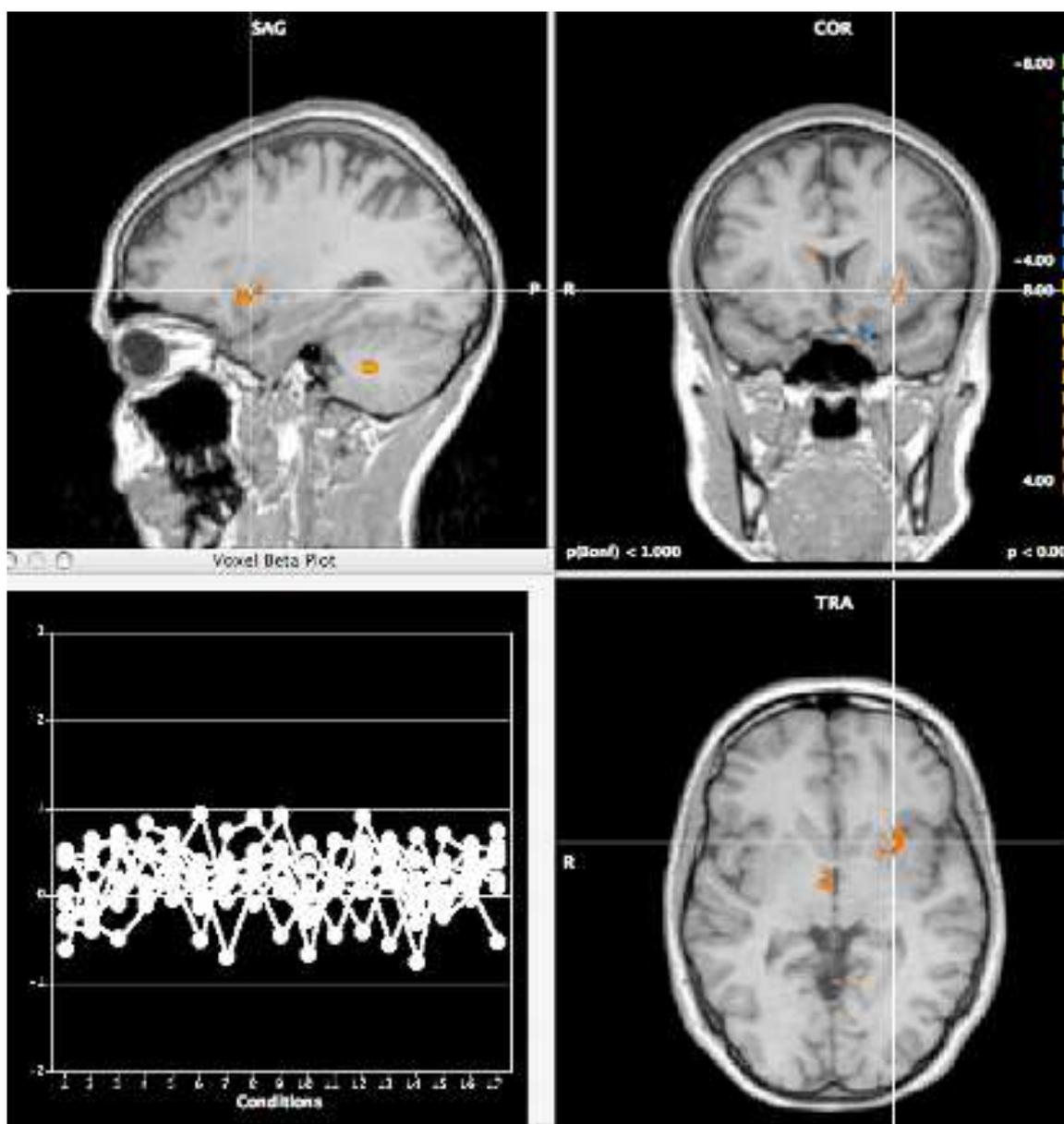
Cluster 6 Nachweis im Bereich des Gyrus cingulus.



Cluster 7 Nachweis im Bereich der dorsalen Pons



Cluster 9 Nachweis im Bereich des Thalamus



Cluster 17 Nachweis im Bereich der Insula

3.4 Ergebnisse der Urodynamik

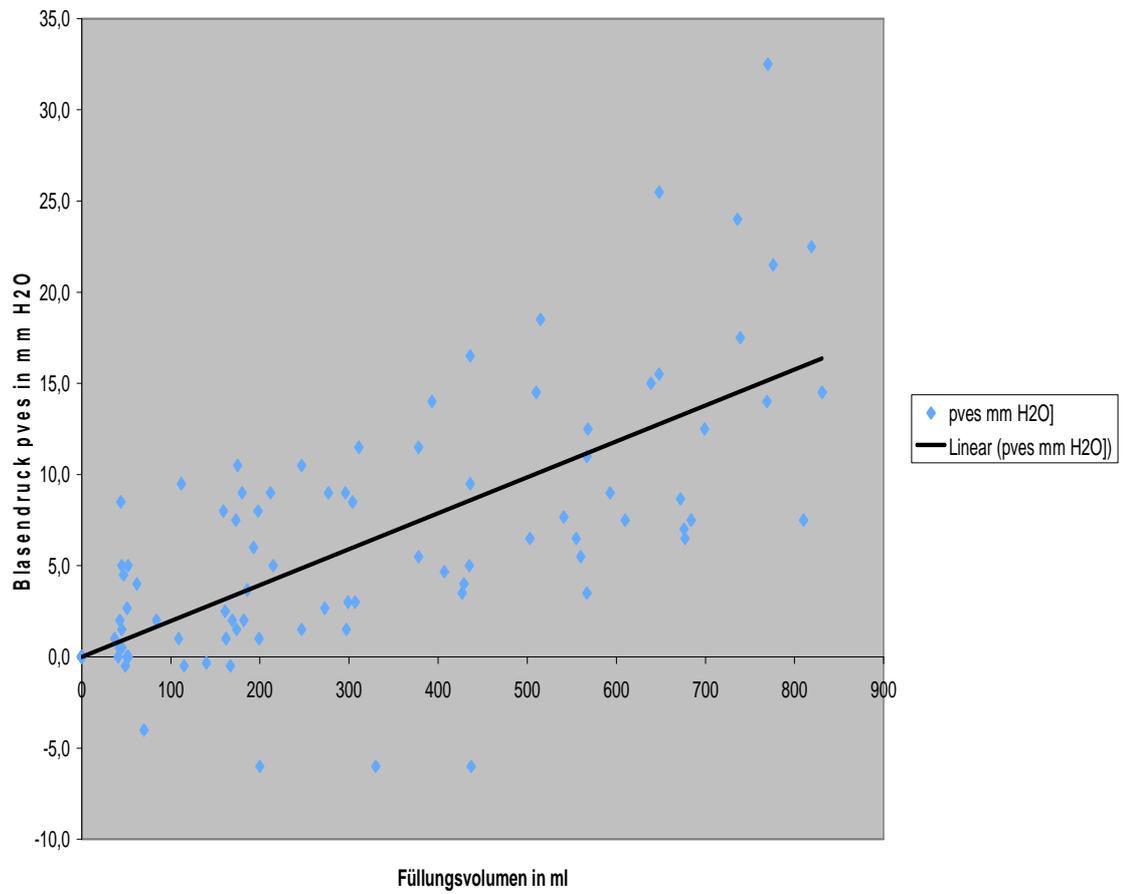
In der Urodynamik stellten wir sehr inhomogene Werte sowohl interindividuell als auch intraindividuell über die Befüllungsphasen fest. Die messbaren Drücke p_{abd} , p_{ves} und p_{det} stiegen während der Untersuchung kontinuierlich an. Das Blasenfüllungsvolumen variierte bis zur Maximalbefüllung der einzelnen Durchgänge stark zwischen den Probandinnen. Das Blasenfüllungsvolumen erreichte bis zum Bewertungsmaximum Werte zwischen 79ml bis zu 819ml, bei denen die Probandinnen jeweils den stärksten Harndrang angaben.

Es folgen Grafiken über die Korrelation zwischen dem Blasenvolumen in ml und dem Druck in der Blase p_{ves} in mmH₂O (Grafik 1) sowie eine Korrelation zwischen dem subjektiv bewerteten Harndrang und dem Blasendruck p_{ves} (Grafik 2). Der Anstieg des Blasendruckes mit steigendem Volumen wurde mit Hilfe einer linearen Trendlinie verdeutlicht. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson beträgt 0,72923567.

In der Grafik der Bewertungen sind die Kategorien *kein Harndrang* mit 1, die Kategorie *schwacher Harndrang* mit 2, die Kategorie *deutlicher Harndrang* mit 3 und die Kategorie *(sehr) starker Harndrang* mit 4 bezeichnet worden, die farbliche Markierung gibt zusätzlich Aufschluss. Außerdem wurden die Mittelwerte pro Kategorien aufgetragen.

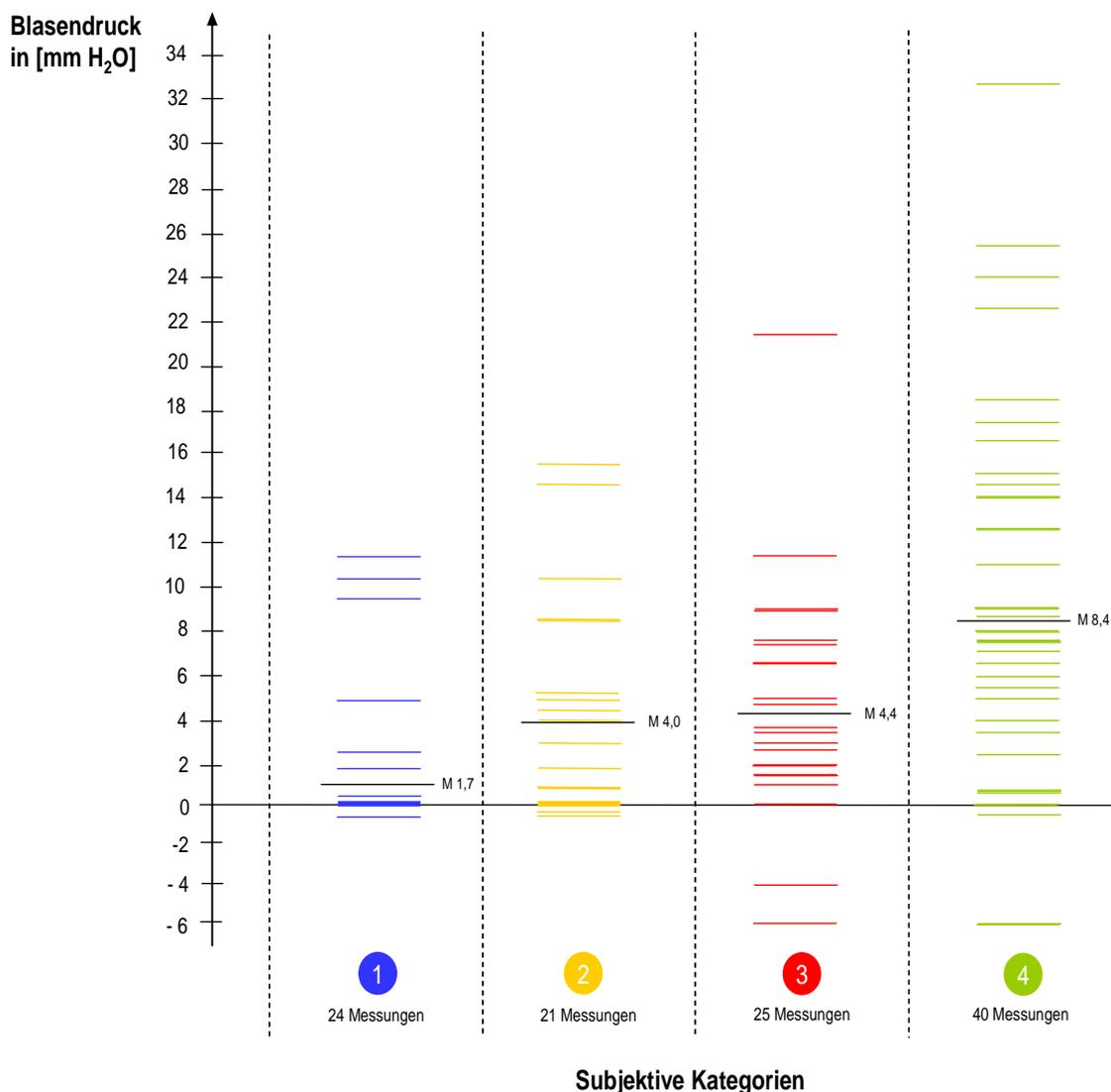
Für diese Zusammenhänge wurden die Drücke vor dem Anspannen genutzt, um die Ergebnisse unverfälscht zu werten. Damit wird ein Zusammenhang zwischen den subjektiven Bewertungen, dem Füllungsvolumen und dem Druck in der Blase und letztlich auch die aktivierten Regionen die in der fMRT-Darstellung ersichtlich sind, die ebenfalls nach den Kategorien der subjektiven Bewertungen ausgewertet wurden, deutlich.

Blasendruck vs. Füllungsvolumen



Grafik 1 statistische Darstellung Blasendruck bei steigendem Füllungsvolumen

Blasendruck vs. Bewertungen



Grafik 2 Bewertungen bei bestimmten Blasendrücken

4 Diskussion

4.1 Interpretation der fMRT- Ergebnisse

In der Auswertung mittels der Brainvoyager- Software konnten die Regionen des ventralen Thalamus und des caudalen Teils des Gyrus cinguli und im Bereich der Pons dargestellt werden. Unsere Ergebnisse decken sich grundsätzlich mit der dazu bereits publizierten Literatur, welche zum einen Untersuchungen der Positronen- Emissions- Tomografie darstellen, aber auch mit funktioneller MRT durchgeführt wurden [17, 18, 28, 31, 37, 45, 46].

Die vorliegende Analyse wurde an 9 Probandinnen in einer Gruppenanalyse durchgeführt, um dadurch deutlichere und sicherere Ergebnisse zu erzielen. Eine zunächst durchgeführte Einzelauswertung konnte aufgrund deutlicher Artefakte nicht als relevantes Ergebnis gewertet werden.

4.1.1 Aktivierung des limbischen Kortex und Operculumregion bei starkem Harndrang

Es konnten in der Region limbischer Kortex und in der Operculumregion Aktivitäten nachgewiesen werden, diese Erkenntnis korrespondiert mit der von beispielsweise Griffiths, Kuhtz- Buschbeck, Nour, Blok, Athwal beschriebenen Region [10, 13, 16, 17, 33, 45, 46]. Wir gehen davon aus, dass diese Region bei ansteigendem Blasenvolumen von Bedeutung ist, da sich eine deutliche Aktivität des Inselkortex bei den gegeneinander aufgetragenen Konditionen der schwachen Blasenfüllung (Bewertung blau/gelb) und der Konditionen des starken Harndranges (Bewertung rot/ grün) zeigt. Auch in der Studie von Matsuura et al wird ein Zusammenhang der Harnkontinenzkontrolle zur Region des Inselkortex vermutet, insofern, als dass es eine Verbindung zwischen der sympathischen Nervenaktivierung und der beschriebenen Region der Insel gibt [47].

Bei der Auswertung der Ruhe- bzw. Pausenbedingung war die Aktivierung dieser Region nicht nachweisbar, was die Annahme bestätigt, Teil des Harnkontinenzsystems zu sein. Insofern, als dass sich bei Harnverhalt, bzw. bei steigendem Harndrang erst Unterschiede in der Signifikanz in dieser Region nachweisen lassen. Eine Tendenz zu einer dominanten Hemisphäre konnte in

unserer Studie nicht nachgewiesen werden. In einigen Studien z.B. Nour [33] wird jedoch eine Dominanz der rechten Inselregion (right insula) angegeben.

Die Region der Inselrinde und das angrenzende Operculum ist eine Region, wo Sensationen, insbesondere von inneren Organen, abgebildet werden. Gerade wenn es zu ansteigendem Unbehagen kommt, was mit steigendem Harndrang häufig assoziiert ist. Griffith et al. [16] haben eine Verlagerung nach anterior bei steigendem Druck nachweisen können. In unseren Auswertungen blieb dieser Effekt verborgen.

Der Zusammenhang zum anterioren Gyrus cinguli, dessen Aktivierung häufig parallel zur Inselkortexaktivierung auftritt [48], und sogar eine vektorielle Verstärkung des Signals, bei gleichförmiger Veränderung der beiden Komponenten vermuten lässt, wurde in unserem Experiment jedenfalls nicht in direktem Zusammenhang nachgewiesen. Allerdings lässt sich eine Vermutung über eine ähnliche Aktivierung auch nicht ausschließen, da es bei einigen Strukturen in unmittelbarer Umgebung der Inselrinde und des anterioren Gyrus cinguli innerhalb der Auswertung auch zu Signaländerungen gekommen ist, die eventuell erst bei einer höheren Anzahl der Probandinnen signifikant sichtbar geworden wären.

Die Funktion des Inselkortex ist komplex, unter anderem ist die Repräsentation viszeraler Empfindungen und homöostatischen Regulationen vegetativer Körperfunktionen [49] beschrieben worden. Die Insel wird auch als limbisch-sensorischer Cortex beschrieben und unterliegt neben der Aktivierung bei gustatorischer Stimulation [50] auch Schmerzreizen und manchmal auch bei Urinverhalt. Eine Aktivierung dieser limbischen Region könnte auch durch den Zulauf der zwar angewärmten, jedoch nicht körpertemperierten Natriumchloridlösung erfolgt sein. Einen solchen Zusammenhang stellten Matsuura et al. in einer Studie vor, bei der Eiswasser in die Blase gefüllt worden war. Demnach gibt es in der Blasenwand kälteempfindliche Rezeptoren, die über afferente C- Fasern die Information als Sensation an das zentrale Nervensystem weiterleiten. Auch in der Studie von Nour et al. wird die Beteiligung der Insel als Sensationswahrnehmung auf interne Reize der Blase durch mechanische (Dehnungsreize) und/oder der autonomen Regulation des Miktionsprozesses, und/oder der Stimulation der Blase und der Urethra durch den Katheter hingewiesen.

Entscheidend in dieser Betrachtung ist auch das Alter unserer Probandinnen, die zwischen 18 und 27 Jahre alt waren. In einer Studie von Griffiths et al. [46] wurde festgestellt, dass jüngere Probandinnen stärkere Antworten in der Inselregion aufwiesen, auch bei bereits geringerem Blasenvolumen. Bei älteren

(ebenfalls gesunden) Probandinnen nahm die zerebrale Antwort mit steigendem Alter ab, besonders in der posterioren Inselregion. Wobei aber bemerkt werden muss, dass sich im gesamten Gehirn der älteren Probandinnen kein *Anstieg* von Aktivität über die Blasenfüllung finden ließ. Das lässt vermuten, dass bei jüngeren gesunden Probanden eine deutlichere Aktivität der untersuchten Gehirnregionen unter den betrachteten Bedingungen zu erwarten ist, was in unserer Studie ein Vorteil zu sein schien.

4.1.2 Aktivierung des Thalamus

Die Aktivierung des Thalamus während der Phase des starken Harndranges konnte in unserem Experiment dargestellt werden. Der Bereich des Thalamus gilt als „Tor zum Bewusstsein“ und dort sind insbesondere die intralaminaren Kerne von Bedeutung. Hier kommen Signale aus anderen Kortexregionen an und werden entsprechend ihrer Information und in einer bestimmten Topografie wieder zurück oder weitergeleitet. Eine häufige Weiterleitungsrichtung ist zum präfrontalen Kortex. Ein weiterer sehr wichtiger Zusammenhang besteht zum gesamten limbischen System [51].

Eine Aktivierung des Thalamus in unserer Studie bei den Bedingungen des starken Harndranges im Vergleich zu der Bedingung des geringen Harndranges scheint auch realistisch zu sein, da auch vorherige Studien eine Beteiligung des Thalamus zeigen konnten [17, 47].

Der Thalamus und seine Verbindungen zu den Basalganglien stellen sich als eine Art Relaisstation dar. Hier werden nicht nur ankommende Impulse wahrgenommen, auch eine Steuerung des Miktionsreflexes und der damit verbundenen motorischen Kontrolle der Blase sind an dieser Stelle von Bedeutung. Interessanterweise haben in der Studie von Sakakibara et al. [34] die Hälfte der Patienten mit bekannter Läsion im Bereich der Basalganglien eine Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie. Diese Beobachtung impliziert den Verdacht, dass diese Region die Aktivität des Sphinkters unterstützt [47]. Ein Bezug zu unserer Studie ergibt sich durch die Kontrolle der Kontinenz während des Harnverhaltes und damit der Sphinkterkontrolle in Form von Kontraktion desgleichen. Wenn man großzügigerweise die Basalganglien miteinbezieht, kann auch die Kontraktion der Beckenbodenmuskulatur ursprünglich für eine Aktivierung dieser Region verantwortlich gemacht werden.

4.1.3 Aktivierung des Gyrus cinguli, anterior /caudaler Anteil

Wir konnten eine Aktivität im caudalen Anteil des Gyrus cinguli bei dem Vergleich von der Bedingung des starken Harndranges gegen die Bedingung bei keinem Harndrang nachweisen. Athwal et al. [45] haben nachgewiesen, dass der Gyurs cinguli eine entscheidende Rolle in der Kontrolle bei Harndrang einnimmt. Es konnten ansteigende Aktivitäten bei ansteigendem Blasenvolumen gezeigt werden. Im mittleren Teil des Gyrus cinguli wurde allerdings ein Anstieg der Aktivität bei abnehmendem Harndrang festgestellt [45]. Das heißt, dass eine reziproke Aktivierung bei abnehmendem Harndrang vorlag. Leider konnten in unserer Studie solche detaillierten Aussagen über eine Differenzierung der Aktivität nicht gefunden werden.

Der Bereich des Gyrus cinguli wird auch als eine Schaltstelle für die Kontrolle über den Harnverhalt und über eine eventuelle Initialisierung einer Miktion diskutiert [45].

In anderen Studien von Jones et al., Aziz et al. sowie Derbyshire et al. [52-54] konnten Zusammenhänge zwischen der Region des Gyrus cinguli und der viszeralen (Schmerz-) Sensation hergestellt werden. Anhand dieser Erkenntnisse kann man vermuten, dass auch in diesem Bereich zunächst einmal die Sensationen aus der Blase repräsentiert werden. In unserem Fragebogen, der nach der Untersuchung ausgefüllt werden sollte, gaben ein Drittel der Probandinnen ein unangenehmes bis schmerzhaftes Gefühl durch den Katheter an, was demnach auch für eine Aktivierung dieses Bereiches ursächlich sein könnte.

4.1.4 Aktivierung der frontalen und präfrontalen Region

Die Region des frontalen und präfrontalen Kortex ist ebenfalls bei den bereits vorliegenden Studien erwähnt [16,17]. Auch in unserer Studie konnten bei starkem Harndrang, also der Bewertung „grün“ gegen „blau“ zumindest grob im frontalen Aktivitäten gezeigt werden. Unsere Ergebnisse diesbezüglich lassen sich vor allem in der linken Hemisphäre nachweisen. Eine solche linksbezogene Aktivität zeigten auch Kutz- Buschbeck et al. [55] indem sie die Region des linken frontalen Sulcus superior darstellten. Es wird vermutet, dass in dieser Region eine Entscheidung fällt, ob eine Miktion „in diesem Moment“ möglich scheint, also die grundsätzliche Entscheidung über eine folgende Weiterleitung und der daraus resultierenden Kontraktion des M. Detrusors und die Entleerung der Blase oder der Befehl zum Harnverhalt [55] [28].

4.1.5 Aktivierung der prä- bzw. postzentralen Region

Bei der Anspannung des Beckenbodens sollte eine Aktivierung im Bereich des Sulcus centralis und dessen näherer Umgebung sichtbar sein. Zum einen ist die sensible Stimulation dort im sensiblen Homunculus abgebildet (somatomotorisches Areal), zum anderen sollte ebenfalls auch eine motorische Stimulation dort darstellbar sein. In unserer Studie waren dort insgesamt keine eindeutigen Ergebnisse verwertbar. Das kann unter anderem an der sehr geringen Projektionsfläche des Beckenbodens liegen. Ein anderer Grund wäre ein fehlerhaftes Übereinanderlegen der funktionellen mit der anatomischen Bildgebung, welche dann durch eine Verzerrung und die Modifikation für die Gruppenanalyse keine signifikanten Areale auswies. Auch eine fehlerhafte Bewegungskorrektur, sowohl manuell als auch systematisch, könnte ausschlaggebend gewesen sein. In anderen Studien waren diese Gebiete durchaus nachweisbar [11, 14, 16-18, 28-30, 37, 45, 48, 56, 57].

Insgesamt könnte auch eine sehr intensive motorische Aktivität im gesamten motorischen Kortex der Grund dafür sein, dass einzelne Regionen nicht eruierbar waren. Wenn bei der Bewertung die motorische Aktion der Handbewegung zusätzlich zu der motorischen Aktivität des – zwar nicht explizit kontrahierten, aber dennoch involvierten - Beckenbodens auftritt, kann eine Verzerrung in der Darstellung möglich sein und damit erscheint die Differenzierung eines sehr kleinen Areals auf dem motorischen Homunculus denkbar.

4.1.6 Aktivierungen im Bereich der Pons

Im Bereich der Pons ist das Miktionszentrum lokalisiert. Mehrere Studien haben dies bereits zeigen können [11, 14, 16-18, 28-30, 37, 45, 48, 56, 57]. Auch wir konnten Aktivitäten in dieser Region nachweisen. Wir wählten ein recht großzügiges Untersuchungsfeld. Deshalb konnten detaillierte Regionen innerhalb dieser Region nicht beschrieben werden. Es konnten in einigen Studien beispielsweise von Blok/Holstege [10, 28, 45, 58] gezeigt werden, dass innerhalb der Pons vornehmlich zwei Zentren im Mechanismus von Kontinenz von Bedeutung sind: die „M-Region“, die sich in Tierversuchen als Zentrum der Miktions darstellte und in der medialen Portion lokalisiert ist. Es besteht ein deutlicher Zusammenhang zu dem bereits von Barrington 1921 beschriebenen Nucleus. Eine Stimulation dieser Region relaxierte den externen M. Sphinkter urethrae und leitete eine Kontraktion des M. Detrusors ein. Eine zweite Region innerhalb der Pons, die so genannte „L-Region“, die in Tierversuchen weiter

lateral gefunden wurde, wird als Kontinenzzentrum angenommen. Später konnten diese Ergebnisse auch durch Blok und Athwahl an Menschen nachgewiesen werden. Allerdings befand sich die „L-Region“ etwas mehr ventral gegenüber der „M-Region“. Außerdem wurden die Daten für die „L-Region“ als nicht so eindeutig wie in den Tierversuchen angesehen [18]. Die Erkenntnis über das Vorhandensein dieser beiden Regionen führte zu der Hypothese, dass das „Umschalten“ zwischen den Zentren ein Focus der Harnkontinenzkontrolle darstellt. In späteren fMRT-Studien konnte die L-Region nicht visualisiert werden. Das heutige Denken richtet sich auf die Aktivierung des pontinen Miktionszentrums in sowohl der Retentionsphase als auch der Miktionsphase. Wobei sich in der fMRT kein Unterschied zwischen einer Inhibition und einer Aktivierung findet, da es sich in beiden Fällen um eine lokale Mehrperfusion handelt [59].

Eine solche Differenzierung dieser Zentren gelang in unserer Studie nicht eindeutig. Dennoch stellten wir eine basale Aktivierung der pontinen Region fest. Eine Zuordnung zu eher ventralen beziehungsweise eher lateralen Regionen ist, nicht eindeutig gewesen. Wobei bemerkt werden muss, dass im Protokoll gerade der Miktionsvorgang eher passiv durch Entleerung über den Katheter erfolgte. Somit sind also die Vorgänge nicht eindeutig physiologisch anzusehen. Hinzu kommt, dass während des Ablassens deutlich mehr Artefakte durch Bewegung sowie Irritationen durch Manipulationen am Katheter zu berücksichtigen sind.

4.2 Technische Auswertung

Die Auswertung der fMRT- Daten war mit einigen Schwierigkeiten und potenziellen systematischen Fehlern behaftet. Zunächst wurden die Daten über einen längeren Zeitraum akquiriert. Das Problem, was sich daraus ergibt ist, dass sich mehrere Faktoren über diesen zeitlichen Verlauf ändern. Zu diesen Faktoren gehören

- Bewegungsartefakte, Lokalisierungsfehler
- die Instabilität der technischen Geräte
- Suszeptibilitätsartefakte
- die Physiologie der Probanden (Pulsationen in Blutfluss, Atemartefakte)
- die zeitliche Verschiebung der Signalantwort zum Stimulus, Problem des endogenen Stimulus
- Artefakte durch akustisches Rauschen

4.2.1 Bewegungsartefakte und Lokalisierungsfehler

Der Kopf der Probandinnen war während der Untersuchung in der Kopfspule mit einem Vakuumkissen fixiert. Dennoch können bereits geringste Bewegungen, wie etwa beim Schlucken, über den Zeitraum der Datenakquisition deutliche Unterschiede in der Signalantwort auslösen. Obwohl eine Bewegungskorrektur sowohl seitens des Siemens- Tomographen, als auch innerhalb der Brainvoyager- Software durchgeführt wurde, muss angenommen werden, dass eine Berechnung der ursprünglichen Ortslage des Gehirns nicht erreicht werden konnte. Denn eine nachträgliche Berechnung erfolgt in einer dreidimensionalen Ausrichtung und kann allenfalls einen Näherungswert erreichen und hat einen statistischen Fehler.

Diese Bewegungsartefakte verursachen bereits eine Änderung in der Aktivierung. So kann es zu einer Verschiebung der real aktivierten Voxel gegenüber denen, durch Bewegung modifizierten, kommen. Als Folge ist mit sowohl falsch positiv, als auch mit falsch negativ aktivierten Voxeln zu rechnen, was in der Auswertung zu berücksichtigen ist.

Dieses Problem der Bewegung während der Messung ist ein oft beschriebenes Problem der funktionellen MRT [38, 42].

Die potentiellen Lokalisierungsfehler sind beispielsweise von Krings et al. [60] mittels Vergleichsmethoden zielgenauerer Referenzmethoden auf unter 2 cm eruiert worden.

4.2.2 Instabilität der technischen Geräte

Über den Zeitraum der Messungen ändern sich die Gegebenheiten der technischen Geräte. Das MRT- Gerät erwärmt sich während der Messungen geringfügig, was dazu führt, dass die Daten zu Beginn der Untersuchungen unter einer anderen Bedingung aufgenommen werden, als gegen Ende der Messung. Ein weiterer Punkt ist, dass sich durch die Veränderung des Gerätes insgesamt auch die Baseline, also die Bedingung zum Zeitpunkt NULL der Messung, bzw. die Ruhephasen, auf die sich die Auswertung des Signalunterschiedes bezieht, gegenüber dem Ruhezustand am Ende verändert. In unserer Studie findet sich eine Anhebung der Baseline. Es ist in anderen Studien zu Veränderung verschiedener Art der Baseline gekommen, etwa auch im Sinne Reduzierung oder sogar einer Umkehrung des Signals [61]. Diese Veränderung wird zwar bei der Vorverarbeitung der Daten innerhalb des Brainvoyager- Programmes detektiert und die daraus resultierenden Verschiebungen werden dem Urzustand angeglichen, dennoch findet sich auch

dabei eine Unsicherheit in der Realität der Daten. Das vorliegende Experiment war in seiner Durchführung sehr inhomogen. Unterschiedlich lange Messzeiten zwischen 300 und 1400 Bildern pro Run wurden in der Vorverarbeitung übereinander gelegt und in der Gruppenanalyse ausgewertet.

Auch die urodynamische technische Ausstattung unterliegt gewissen Veränderungen über die lange Messzeit. So musste während der langen Messzeiten ein Wechsel des Natriumchloridreservoirs vorgenommen werden. Auch eine Lageveränderung der zulaufenden Leitungssysteme, die eine verzerrte Druckmessung nach sich ziehen können, ist zu bedenken. Damit sind über diesen längeren Zeitraum komplett gleiche Bedingungen nicht optimal gewährleistet.

4.2.3 Suszeptibilitätsartefakte

Besonders an Grenzflächen verschiedener Hirngebiete rufen die verschiedenen Regionen unterschiedlich starke Signalintensitäten hervor. Das geschieht zum Beispiel in den Bereichen, bei denen etwa ein Hohlraum benachbart ist. Es entsteht eine Verringerung des Signals und daraus wiederum resultiert eine Verschlechterung des Signal- zu- Rausch- Verhältnisses. Parallel dazu ruft die stärkere räumliche Verzerrung bei der Bildrekonstruktion eine höhere Lokalisierungsungenauigkeit hervor [62].

In unserer Studie waren die gemessenen Ergebnisse teilweise auch in solchen Regionen lokalisiert. Bereiche in Ventrikelnähe, wie etwa die Region des Thalamus oder des anterioren Gyrus cinguli sind davon betroffen.

Ein weiterer bemerkenswerter Punkt ist auch die Tatsache, dass es im Bereich großer Sulci zu Partialvolumeneffekten kommen kann, die zusätzlich die Zuordnung von Aktivitätsfoci zu anatomischen Strukturen erschweren kann.

So ist auch eine eindeutige Identifikation zwischen prä- und postzentraler Aktivierung schwierig [63].

Diese Region hatten wir bei der Phase der Beckenbodenanspannung erwartet. Leider konnte diese Aktivierung nicht eindeutig nachgewiesen werden, obwohl diese Region relativ präsent scheint.

4.2.4 Physiologie der Probandinnen

Ein durchaus bekanntes Problem bei der funktionellen MRT sind Pulsationen im Blutfluss, Atembewegungen und Herzrhythmus bei den Probanden. Dadurch werden wieder Bewegungen erzeugt und es kommt zu rhythmisch- pulsativen Bewegungen, die ebenfalls das Signal beeinträchtigen können.

Weiterhin ist zu bedenken, dass es eine Diskrepanz zwischen der Darstellung des hämodynamischen Signals und der tatsächlichen neuronalen Aktivität gibt [64]. Eine als *brain or vein* bekannte Fragestellung ist hier von Bedeutung, weil man nicht sicher zwischen einer Aktivität direkt im durchbluteten Hirngewebe oder den angrenzenden Venen unterscheiden kann. Bei diesem Erklärungsansatz wird die Tatsache berücksichtigt, dass drainierende Venen häufig eine höhere BOLD- Antwort als die Venolen des Hirnparenchyms aufweisen [65]. Hinzu kommt selbstverständlich, dass interindividuelle Unterschiede vorliegen.

Bei unseren langen Messungen ist auch nicht auszuschließen, dass sich die Probandinnen durch die extrem lange Liegezeit, den applizierten Katheter oder bei den Ablassvorgängen mehr bewegt haben, als bei vergleichbaren Studien. Bei den Bewertungsphasen wurden außerdem auch die Hände bewegt, was sicherlich eine zusätzliche Verzerrung verursacht hat.

4.2.5 zeitliche Verschiebung der Signalantwort zum Stimulus und das Problem des endogenen Reizes

Bei einem fMRT- Experiment wird stets eine indirekte neuronale Aktivität gemessen. Der Stimulus wird gegeben und es folgt eine Mehrperfusion des aktivierten Gebietes. Siehe auch Teil „Methodik“

Diese zeitliche Verschiebung zwischen gegebenem Stimulus und der entsprechenden BOLD- Antwort ist in einem Zeitrahmen von Stimulus- BOLD- Antwort von insgesamt etwa 20 Sekunden anzusiedeln.

In unserem Experiment gibt es neben den visuellen Stimuli zur Aufforderung der Bewertungen, der Aufforderung der Anspannung den endogenen Stimulus aus der Blase, der letztlich den Harndrang ausmacht. Während die erstgenannten relativ konstant über die gesamte Messzeit ablaufen, kommt es bei dem internen Stimulus „Harndrang“ über die Zeit zu einem Anstieg, einem subjektiven Dranggefühl. Ein im Protokoll vorgesehene Blockdesign differenziert zwischen dem Wechsel von Stimulationseignissen und den Ruhephasen und es werden die dabei auftretenden Änderungen gemessen-

also die Differenz zwischen Baseline und der Aktivierung bei den Stimulationsphasen.

Da dieser endogene Reiz über die Zeit kontinuierlich anstieg, ist eine solche Differenzierung zwischen den einzelnen Phasen umso schwieriger, als dass diese Information bei allen Phasen des Experimentes stets zusätzlich in dieses Signal integriert ist, auch gegen die Baseline ist dieser Reiz schwer abgrenzbar. Das bedeutet, dass die Aktivierung einerseits der definierten Phasen *Abfragen*, *Anspannen* u.ä. an sich eine jeweilige Aktivierung hervorrufen und dass zusätzlich die Aktivierung durch den steigenden Harndrang abzugrenzen ist. Eine solche Selektion der Signale schien nahezu unmöglich, da die Mischung der externen und internen Stimuli und die weiteren Artefakte sich über die lange Zeit summierten. Die vorliegenden Ergebnisse konnten mit Unterstützung der Firma Brainvoyager gewonnen werden. Im Vorfeld wurden selbstverständlich einige Varianten des Versuchsdesigns auf die potentiell erfolgreichste abgewogen. Die vorliegende schien dieses Ziel am ehesten zu gewährleisten.

4.3 Interpretation der urodynamischen Ergebnisse

Obwohl die Ergebnisse der Urodynamik insgesamt schwach und relativ inhomogen ausfielen, kann man einen Anstieg des Blasendruckes über den Anstieg des Füllungsvolumens erkennen. Auch der Druck im Bauchraum konnte bei den meisten Probandinnen dargestellt werden, aber es gab durchaus starke interindividuelle Unterschiede in der Intensität der Drücke. Bei den Anspannungsphasen konnten die erwarteten Druckanstiege bei p_{abd} und p_{det} nachgewiesen werden, was eine physiologische Innervation des Beckenbodens darstellt. Zusätzlich zum ansteigenden Druck im Bauchraum konnte auch eine Änderung des Blasendruckes bei Anspannung gezeigt werden. Der Detrusordruck beträgt im liegen etwa 0-6mmHg, der vesikale Druck beträgt etwa 5-20mmHg, diese Werte konnten auch in unserer Studie nachgewiesen werden. Auch die Werte für beginnenden Harndrang deckten sich grundlegend mit den gängigen urodynamischen Schriften [27]. Die Werte für die maximale Blasenkapazität (Normwerte zwischen 350-550ml) variierten teilweise stark, was nicht zuletzt auch durch die mechanische Beanspruchung der Blase durch das Kathetersystem verursacht sein kann. Bis 300ml Füllungsvolumen sollten auch keine unwillkürlichen Detrusoraktivitäten nachweisbar sein. In der vorliegenden Studie konnten wir keinerlei Modulationen des Detrusordruckes außerhalb der willkürlichen Anspannung ausmachen.

Die verwendete Urodynamikmessung hat in unserem Fall den Zweck gehabt, den Verlauf der Füllung, der Kontraktionen und den Anstieg der Drücke zu dokumentieren sowie die Zuordnung zu den Bewertungen herzustellen. In einer ähnlichen Studie von [46] wurden zwar auch die funktionelle MRT und die Urodynamik kombiniert, doch gibt es nur eine vage Zuordnung und Einteilung über verschiedenen Phasen der Befüllung, indem von geringen und höheren Blasenvolumina die Rede ist. Allerdings ist in dieser Studie auch eine Kontrolle gegen Patienten mit Dranginkontinenz und Detrusorhyperaktivität vorgenommen. Auf explizite Werte der Drücke wurde in dieser Studie nicht eingegangen, so dass ein direkter Vergleich nicht möglich ist.

Wesentliches Problem bei der Messung der Urodynamik stellten die sehr langen Zuleitungen dar. Normalerweise ist die Urodynamikstation etwa einen Meter von den Probanden entfernt. In unserem Experiment waren Distanzen von etwa 4 Metern zu überbrücken. Dazu mussten die Leitungen mit speziellen Verlängerungen ausgestattet werden. Diese Verlängerungen bargen die Gefahr, dass sie sich in der Lage verändern, dass die Druckverhältnisse geringer ausfallen oder dass es zu Flusstörungen kommt. Wir begegneten diesen Bedenken mit Fixation der Leitungssysteme, regelmäßigen Kontrollen des Zulaufes und einer Kontrolle der Druckanzeige mittels eines Hustentests, der einen deutlichen Druckanstieg im Bauchraum anzeigte. Somit wurden die Fehlerquellen reduziert, obwohl dennoch Abweichungen möglich scheinen. Zudem scheint eine mechanische Irritation des Harndranges durch den Katheter möglich, dessen Katheterspitze an der Blasenwand liegen könnte, was insbesondere bei entleerter Blase der Fall gewesen sein könnte. In dem Fragebogen, den die Probandinnen nach der Untersuchung auszufüllen hatten, gaben 3 von 9 eine merkliche Irritation insgesamt am harnableitenden System an.

4.4 Interpretation aus fMRT und Urodynamik

Die Probandinnen waren zu jeder Zeit in der Lage, sich mittels des entwickelten Abfragesystems über den Zustand des Harndranges zu äußern. Insgesamt stimmte auch über die Zeit der Messung der ansteigende Harndrang mit einer deutlichen Aktivität zunächst erst einmal der Pons überein. Dieses Ergebnis lässt sich in sämtlichen vorhandenen Studien finden [11, 13, 17, 30, 34, 35, 55, 56, 66-68].

Mit der Füllung der Blase bei den Probandinnen ließ sich ein deutlicher Druckanstieg bei der urodynamischen Messung nachweisen. Zusammen mit

der Bewertung ist ein proportionaler Zusammenhang zwischen der Blasenfüllung und der zunehmenden Aktivität auf zentraler Ebene herstellen. Bei geringer Blasenfüllung- also den Konditionen blau und gelb- war eine Aktivität in der Pons, und im Bereich der Basalganglien nachweisbar. Bei stärkerer Blasenfüllung wurden die Ergebnisse etwas deutlicher.

4.4.1 Probleme, die sich aus der Kombination der Methoden ergeben und Interpretation

In der Kombination aus den beiden beschriebenen Methoden liegen einige Gefahren für Fehlerquellen. Andere Studien [31,46] haben zwar urodynamische Messungen erwähnt, aber haben die Messungen nicht direkt parallel zu der fMRT Messung durchgeführt. Der technische Aufbau war in unserer Studie sehr aufwendig und erforderte spezielles zusätzliches Equipment, um die Messungen im MR-Scanner zu ermöglichen. Als besonders artefaktgenerierend stellen sich die langen Leitungen der Urodynamik- Messung sowie die lange Untersuchungszeit im Stundenbereich dar. Übliche Messungen der funktionellen MRT bewegen sich im Bereich von 15 bis 30 Minuten. In wie weit diese Leitungen dezente Artefakte in den MRT- Aufnahmen verursachten, ist nicht vollständig geklärt. Die Rohdaten lassen zunächst nicht darauf schließen. In der softwaregestützten Auswertung allerdings gibt es Hinweise auf systematische Fehler, die unter anderem auch im technischen Aufbau des Versuches begründet sein können.

Es ist zu diskutieren, dass Strömungen der physiologischen Kochsalzlösung und die langen Leitungen an sich zu Verzerrungen führten. Wir haben die einzelnen Messungen stets genau gleich gestaltet, um die Versuche vergleichbar zu gestalten. Allerdings waren die interindividuellen Unterschiede deutlich: die Probandinnen hatten gravierende Unterschiede in der Blasencompliance, was dazu führte, dass es deutliche Unterschiede in der Messzeit gab. Das wiederum stört die Vergleichbarkeit der Messungen, ist aber bei vegetativen Einflüssen nicht zu ändern.

Weiterhin ist das Design des Versuches wie unter 4.2.5. bereits erwähnt etwas abweichend von den etablierten Messungen der fMRT. Durch die Kombination aus Urodynamik und fMRT war ein reines Blockdesign in unserem Fall nicht möglich, da die Blase kontinuierlich gefüllt werden sollte. Übliche Messungen der fMRT folgen im Wesentlichen entweder dem Regime einer event- related- Struktur oder einem Blockdesign [69]. Auch wenn sich die vorliegende Studie sich am Blockdesign orientiert hat, ist in der Auswertung eine systematische

Abweichung über eine stetig ansteigende Baseline aufgrund der kontinuierlichen Füllung der Blase denkbar und zu berücksichtigen.

4.5 Versuchsaufbau

Der Versuchsaufbau war in Abstimmung mit bereits vorhandenen Studien entworfen worden um eine bereits bewährte Umsetzung zu gewährleisten [17, 55].

In der vorliegenden Studie wurden gesunde junge Probandinnen untersucht, bei denen eine physiologische Kontrolle der Harnkontinenz vorausgesetzt – beziehungsweise eine morphologisch unauffällige Anatomie nachgewiesen wurde. Damit sollten eindeutige Nachweise einer neuronalen Aktivität der Kontinenzkontrolle möglich sein.

Die Unterscheidung zwischen den einzelnen Bedingungen hätte eine Differenzierung auf einige wenige Regionen ergeben müssen, die sich im Laufe der Steigerung des Füllungsvolumens und des subjektiv ansteigenden Harndranges bestätigt. Das war nicht nachweisbar. Die Regionen bei den einzeln abgefragten Bedingungen wechselten.

Es gab Aktivierungen, die laut bestehender Literatur [11, 13, 17, 30, 34, 35, 55, 56, 66-68] nicht in das erwartete Aktivierungsschema/ erwartete Regionen passten.

Eine Verwertung des Versuchsaufbaus in der klinischen Routine ist in dieser Form nicht denkbar. Die vorliegenden Daten wurden unter großem technischen Aufwand und unter erheblicher Belastung der Probandinnen gewonnen.

4.6 klinische Anwendung der Methode

Die klinische Anwendung der funktionellen MRT ist für die Untersuchung neurophysiologischer Fragestellungen bereits etabliert. In einer Übersichtsarbeit von Wüstenberg sind jedoch deutlich physiologisch- methodische Grenzen im Sinne physiologisch- anatomischer und physiologisch- technischer Restriktionen der fMRT aufgeführt [63]. Als physiologisch- anatomische Restriktion sind vor allem die Lokalisierungsungenauigkeit aufgrund der räumlichen Relationen zwischen dem Neuronenensemble und damit assoziierten messbaren hämodynamischen Effekten aufgeführt. Interindividuelle funktionelle sowie anatomische Differenzen spielen dabei eine

entscheidende Rolle. Außerdem sind neben den vaskulären Effekten anatomische Gegebenheiten spezieller Hirngebiete mit spezifischen Suszeptibilitätsartefakten von Bedeutung. Klinisch relevant sind auch Modifikationen der neurovaskulären Kopplung durch pathologische Gewebeveränderungen, wie etwa eine Veränderung der BOLD-Effektstärke im Bereich von Meningeomen, Tumoren oder bei degenerativen Erkrankungen. Bei letzteren kann es zu einer Hypoperfusion kommen. Bei der Früherkennung bzw. Diagnostik können Ansätze der fMRT hilfreich sein. Ein weiteres Augenmerk sollte auf den metabolischen und den kognitiven Leistungen der Untersuchten liegen, da auch hier Auswirkungen in der BOLD-Antwort zu finden sind.

Als physikalisch- technische Restriktionen der klinischen Anwendbarkeit gelten bei der Detektierbarkeit des BOLD-Effektes neben dem partiell stochastischen Charakter die räumliche und zeitliche Auflösung der Messdaten. Die umgekehrte Proportionalität von Voxelvolumen und Signal- to- noise- Ratio definiert die Grenzen der räumlichen Auflösung. Die zeitliche Auflösung ist durch die Eigenschaften des Gradientensystems beschränkt. Insgesamt lässt sich die klinische Anwendung der fMRT als noch nicht in der Routine etabliert bezeichnen. Die Methode besitzt allerdings gute Voraussetzungen, in absehbarer Zeit diagnostische Bedeutung zu erlangen.

5 Zusammenfassung

Für das Verständnis des Harndranges und der Kontinenzkontrolle ist die Kenntnis über die verschiedenen Ebenen der Perception (Harnblase, Rückenmark, Cortex) sowie Funktionsprozesse auf zentraler Ebene unablässig. Ziel dieser Studie war es, die Drücke der Blase (vesikaler Druck, Detrusordruck, abdominaler Druck) das Füllungsvolumen sowie die subjektive Empfindung des Harndranges mit Aktivitäten auf zentraler Ebenen zu untersuchen und in Beziehung zu setzen. Dazu wurde das in der Gynäkologie bereits etablierte Verfahren der Urodynamik mit der funktionellen Magnetresonanztomographie kombiniert.

Es wurden 9 gesunde Probandinnen untersucht. Der Untersuchungskomplex umfasste die morphologische Darstellung des Beckenbodens mittels etablierter Verfahren der MRT, um eine Unversehrtheit des pelvinen Muskelapparates sicherzustellen. Im Wesentlichen erfolgte eine MRT-morphologische Darstellung des Kopfes sowie die funktionellen MR-Messungen des Gehirnes bei anfangs nicht gefüllter Blase und im Verlauf bei stetig ansteigendem Füllungsvolumen der Blase.

Die Probandinnen wurden nach festem Messprotokoll zu definierten Zeitpunkten aufgefordert, die aktuelle Empfindung des Harndranges in 4 Stufen (kein, mäßiger, deutlicher, starker Harndrang) zu bewerten. Dabei erfolgte die subjektive Angabe über visuelle Signalgebung. Die Auswertung der funktionellen Datensätze erfolgte mit dem Softwareprogramm Brainvoyager, das die Aktivitäten auf zentraler Ebene detektiert. Die Zuordnung zu den anatomischen Landmarken des Gehirns konnte anschließend erfolgen.

Die Füllung der Blase mit angewärmter physiologischer Kochsalzlösung erfolgte über spezielle Zuleitungen in den MR-Scanner. Die urodynamischen Werte wurden über das Urodynamikgerät gemessen und dokumentiert.

Die urodynamische Auswertung erfolgte anhand der manuellen Dokumentation der subjektiven Blasensensationen zu den laut Messprotokoll definierten Zeitpunkten unter zu Hilfenahme der Ausdrücke des Urodynamik-Gerätes.

Die fMRT- Auswertung ergab eine Aktivierung für die Regionen des ventralen Thalamus, des caudalen Anteiles des Gyrus cinguli, der Insula sowie für den Bereich der Pons.

Der Thalamus stellt sich als Relaisstation in der Miktionsphysiologie dar, eingehende Impulse aus der Blase werden registriert und durch die Verbindungen zu den Basalganglien motorisch verarbeitet. Somit ist eine

Kontrolle der Kontinenz über die motorische Vernetzung des Sphinkters urethrae, der Beckenbodenmuskulatur und dem Bereich des Thalamus anzunehmen. Die aktivierte Region des Gyrus cinguli spricht für einen Zusammenhang bei Harnverhalt, bei der Initiierung der Miktion unter kontrollierten Bedingungen sowie bei viszerale Schmerzenensationen bekannt. Diese Bedingungen wurden in der vorliegenden Studie erfüllt, so dass der Nachweis als verifiziert gelten kann. Sensationen bei steigendem Unbehagen, interne mechanische oder thermische Reize- insbesondere ausgehend von inneren Organen- zeigen eine Aktivierung im Bereich der Insula, wie auch in unserem Projekt Region darstellbar gewesen ist. Aktivierungen im Bereich der Pons sind als Miktionszentrum nachweisbar, wenngleich eine Differenzierung zwischen ventraler und dorsaler Aktivierung nicht gelang.

Die Füllungsvolumina variierten zum Bewertungsmaximum zwischen 79ml bis zu 819ml. Die messbaren Drücke p_{abd} , p_{ves} und p_{det} stiegen während der Untersuchung kontinuierlich an, wiesen jedoch eine beachtliche Inhomogenität sowohl intraindividuell als auch interindividuell auf.

Bei der technischen Auswertung mussten systemische Fehler, die etwa durch Suszeptibilitätsartefakte, Bewegungsartefakte, die Instabilität der technischen Geräte oder auch die physiologischen Gegebenheiten der Probandinnen beachtet werden und gegebenenfalls minimiert werden.

Ingesamt kann man davon ausgehen, dass die Methoden der funktionellen MRT und der Urodynamik bereits etabliert und gut anwendbar sind. In der von uns durchgeführten Studie haben sich aus der Kombination der Methoden einige Schwierigkeiten durch physiologische und physikalisch- technische Restriktionen sowohl in der Durchführung als auch der Auswertung ergeben. Eine routinemäßige Anwendung zur zentralen Darstellbarkeit der in der Harnblase vorherrschenden Drücke – und damit des Harndranges- scheint in der von uns gewählten Umsetzung nicht möglich. Ein Vergleich der vorliegenden Daten von gesunden Probandinnen mit Daten von harninkontinenten Patientinnen könnte aber Rückschlüsse auf möglicherweise veränderte Rückkopplungsprozesse ermöglichen.

6 Literaturverzeichnis

1. Rohen, J.W., in *Funktionelle Anatomie des Menschen*. 1998, Schattauer Verlag: Stuttgart New York. p. 373-38.
2. Herschorn, S., *Female pelvic floor Anatomy: The Pelvic floor, Supporting structures, and pelvic Organs*. Reviews in Urology, 2004. **6**(5).
3. Carrière, B. and C. Markel Feldt, *The pelvic floor*. 2006, Stuttgart ; New York, NY: Georg Thieme Verlag. xii, 476 p.
4. Carrière, B., *Fitness for the pelvic floor*. 2002, Stuttgart ; New York: Thieme. vii, 99 p.
5. DeLancey, J.O., *Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis*. Am J Obstet Gynecol, 1994. **170**: p. 1713-1720.
6. Petros, P., *The female pelvic floor : function, dysfunction, and management according to the integral theory*. 2004, Heidelberg: Springer. xxi, 222 p.
7. Liedl, B., *[Urinary stress incontinence in women]*. Aktuelle Urol, 2004. **35**(6): p. 485-90.
8. Fraser, M.O. and M.B. Chancellor, *Neural control of the urethra and development of pharmacotherapy for stress urinary incontinence*. BJU Int, 2003. **91**(8): p. 743-8.
9. Blok, B.F., *Central pathways controlling micturition and urinary continence*. Urology, 2002. **59**(5 Suppl 1): p. 13-7.
10. Blok, B.F. and G. Holstege, *The central nervous system control of micturition in cats and humans*. Behav Brain Res, 1998. **92**(2): p. 119-25.
11. Sugaya, K., et al., *Central nervous control of micturition and urine storage*. J Smooth Muscle Res, 2005. **41**(3): p. 117-32.
12. Colombo, T., et al., *[Zentralnervöse Kontrolle der Miktion bei Patienten mit Blasenfunktionsstörungen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen]*. Urologe [A], 2000. **39**: p. 160-165.
13. Blok, B.F., *Brain control of the lower urinary tract*. Scand J Urol Nephrol Suppl, 2002(210): p. 11-5.
14. Blok, B.F., L.M. Sturms, and G. Holstege, *Brain activation during micturition in women*. Brain, 1998. **121 (Pt 11)**: p. 2033-42.
15. Holstege, G., et al., *Anatomical and physiological observations on supraspinal control of the bladder and urethra sphincter muscles in the cat*. J Comp Neurol, 1986. **250**: p. 449-61.
16. Griffiths, D., *Imaging bladder sensations*. Neurourol Urodyn, 2007. **26**(6 Suppl): p. 899-903.

17. Kuhtz-Buschbeck, J.P., et al., *Cortical representation of the urge to void: a functional magnetic resonance imaging study*. J Urol, 2005. **174**(4 Pt 1): p. 1477-81.
18. Kavia, R.B., R. Dasgupta, and C.J. Fowler, *Functional imaging and the central control of the bladder*. J Comp Neurol, 2005. **493**(1): p. 27-32.
19. Beutel, M.E., A. Hessel, and R. Schwarz, *[Prävalenz der Urininkontinenz in der deutschen Bevölkerung]*. Urologe [A], 2005. **44**: p. 232-238.
20. Winter, R., U. Haller, and H. Hepp, *[Harn- und Stuhlinkontinenz: ein Tabu-Thema]*. Gynäkol Geburtshilfliche Rundschau 2002. **42**: p. 131-132.
21. Knispel, H.H., *Kursbuch Urodynamik*. 1998, Stuttgart ; New York: Georg Thieme Verlag. vi, 71 p.
22. Miller, K.L., *Stress urinary incontinence in women: review and update on neurological control*. J Womens Health (Larchmt), 2005. **14**(7): p. 595-608.
23. Schumacher, S., *[Pathophysiologie von Drang-, Belastungs- und Mischinkontinenz]*. Urologe [A], 2005. **44**: p. 239-243.
24. Tunn, R., et al., *Pathogenesis of urethral funneling in women with stress urinary incontinence assessed by introital ultrasound*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005. **26**(3): p. 287-92.
25. Tunn, R., et al., *MRI morphology of the levator ani muscle, endopelvic fascia, and urethra in women with stress urinary incontinence*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2006. **126**(2): p. 239-45.
26. Tunn, R., et al., *Morphology of the suburethral pubocervical fascia in women with stress urinary incontinence: a comparison of histologic and MRI findings*. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2005. **16**(6): p. 480-6.
27. Palmtag, H., M. Goepel, and H. Heidler, *Urodynamik*. 2004, Berlin; Heidelberg; New York: Springer Verlag.
28. Blok, B.F., L.M. Sturms, and G. Holstege, *A PET study on cortical and subcortical control of pelvic floor musculature in women*. J Comp Neurol, 1997. **389**(3): p. 535-44.
29. DasGupta, R., R.B. Kavia, and C.J. Fowler, *Cerebral mechanisms and voiding function*. BJU Int, 2007. **99**(4): p. 731-4.
30. Griffiths, D., et al., *Brain control of normal and overactive bladder*. J Urol, 2005. **174**(5): p. 1862-7.
31. Griffiths, D. and S.D. Tadic, *Bladder control, urgency, and urge incontinence: Evidence from functional brain imaging*. Neurourol Urodyn, 2007.
32. Kuipers, R., L.J. Mouton, and G. Holstege, *Afferent projections to the pontine micturition center in the cat*. J Comp Neurol, 2006. **494**(1): p. 36-53.
33. Nour, S., et al., *Cerebral activation during micturition in normal men*. Brain, 2000. **123** (Pt 4): p. 781-9.

34. Sakakibara, R., C.J. Fowler, and T. Hattori, *Voiding and MRI analysis of the brain*. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 1999. **10**(3): p. 192-9.
35. Sasaki, M., *Role of Barrington's nucleus in micturition*. J Comp Neurol, 2005. **493**(1): p. 21-6.
36. Yokoyama, O., et al., *Role of the forebrain in bladder overactivity following cerebral infarction in the rat*. Exp Neurol, 2000. **163**(2): p. 469-76.
37. Zhang, H., et al., *An fMRI study of the role of suprapontine brain structures in the voluntary voiding control induced by pelvic floor contraction*. Neuroimage, 2005. **24**(1): p. 174-80.
38. Klose, U., et al., *[Funktionelle Bildgebung mit der Magnetresonanztomographie]*. electromedica 67, 1999. **1**.
39. Ogawa, S., et al., *Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1990. **87**(24): p. 9868-72.
40. Logothetis, N.K., *The underpinnings of the BOLD functional magnetic resonance imaging signal*. J Neurosci, 2003. **23**(10): p. 3963-71.
41. Schad, L.R., *[Functional magnetic resonance tomography (fMRI). 1: Basic principles and measuring techniques]*. Radiologe, 2002. **42**(8): p. 659-66; quiz 667-9.
42. Thesen, S., et al., *[Funktionelle Magnetresonanztomographie in Echtzeit]*. electromedica 68, 2000. **1**.
43. Talairach, J. and P. Tournoux, *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain : 3-dimensional proportional system : an approach to cerebral imaging*. 1988, Stuttgart ; New York: G. Thieme ; New York : Thieme Medical Publishers. viii, 122 p.
44. Stearns, S.D. and D.R. Hush, *Digital signal analysis*. 1990, Prentice Hall Inc. p. 105-137.
45. Athwal, B.S., et al., *Brain responses to changes in bladder volume and urge to void in healthy men*. Brain, 2001. **124**(Pt 2): p. 369-77.
46. Griffiths, D., et al., *Cerebral control of the bladder in normal and urge-incontinent women*. Neuroimage, 2007. **37**(1): p. 1-7.
47. Matsuura, S., et al., *Human brain region response to distention or cold stimulation of the bladder: a positron emission tomography study*. J Urol, 2002. **168**(5): p. 2035-9.
48. Tadic, S.D., et al., *Abnormal connections in the supraspinal bladder control network in women with urge urinary incontinence*. Neuroimage, 2008. **39**(4): p. 1647-53.
49. Janig, W. and H.J. Habler, *[Physiology and pathophysiology of visceral pain]*. Schmerz, 2002. **16**(6): p. 429-46.
50. Derbyshire, S.W., *A systematic review of neuroimaging data during visceral stimulation*. Am J Gastroenterol, 2003. **98**(1): p. 12-20.

-
51. Roth, G., *Entstehen und Funktion von Bewußtsein*. Deutsches Ärzteblatt 2000. **97 Heft 9(1)**: p. A540-A545.
 52. Aziz, Q., et al., *Identification of human brain loci processing esophageal sensation using positron emission tomography*. Gastroenterology, 1997. **113(1)**: p. 50-9.
 53. Derbyshire, S.W., et al., *Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity*. Pain, 1997. **73(3)**: p. 431-45.
 54. Jones, A.K., et al., *Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography*. Proc Biol Sci, 1991. **244(1309)**: p. 39-44.
 55. Kuhtz-Buschbeck, J.P., et al., *Activation of the supplementary motor area (SMA) during voluntary pelvic floor muscle contractions--an fMRI study*. Neuroimage, 2007. **35(2)**: p. 449-57.
 56. Di Gangi Herms, A.M., et al., *Functional imaging of stress urinary incontinence*. Neuroimage, 2006. **29(1)**: p. 267-75.
 57. Seseke, S., et al., *Voluntary pelvic floor muscle control--an fMRI study*. Neuroimage, 2006. **31(4)**: p. 1399-407.
 58. Blok, B.F. and G. Holstege, *Direct projections from the periaqueductal gray to the pontine micturition center (M-region). An anterograde and retrograde tracing study in the cat*. Neurosci Lett, 1994. **166(1)**: p. 93-6.
 59. Fowler, C.J. and D.J. Griffiths, *A decade of functional brain imaging applied to bladder control*. Neurourol Urodyn. **29(1)**: p. 49-55.
 60. Krings, T., et al., *Metabolic and electrophysiological validation of functional MRI*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001. **71(6)**: p. 762-71.
 61. Stark, C.E. and L.R. Squire, *When zero is not zero: the problem of ambiguous baseline conditions in fMRI*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98(22)**: p. 12760-6.
 62. Merboldt, K.D., et al., *Functional MRI of the human amygdala?* Neuroimage, 2001. **14(2)**: p. 253-7.
 63. Wustenberg, T., et al., *[Physiological and technical limitations of functional magnetic resonance imaging (fMRI)--consequences for clinical use]*. Radiologe, 2003. **43(7)**: p. 552-7.
 64. Krings, T., et al., *Functional MRI for presurgical planning: problems, artefacts, and solution strategies*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001. **70(6)**: p. 749-60.
 65. Frahm, J., et al., *Brain or vein--oxygenation or flow? On signal physiology in functional MRI of human brain activation*. NMR Biomed, 1994. **7(1-2)**: p. 45-53.
 66. Blok, B.F. and G. Holstege, *Two pontine micturition centers in the cat are not interconnected directly: implications for the central organization of micturition*. J Comp Neurol, 1999. **403(2)**: p. 209-18.
 67. Artibani, W. and M.A. Cerruto, *The role of imaging in urinary incontinence*. BJU Int, 2005. **95(5)**: p. 699-703.

68. Holstege, G., *Micturition and the soul*. J Comp Neurol, 2005. **493**(1): p. 15-20.
69. Moonen, C.T., *Imaging of human brain activation with functional MRI*. Biol Psychiatry, 1995. **37**(3): p. 141-3.

7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die zu dem Erfolg dieses Projektes beigetragen haben.

Ein besonderes Dankeschön gilt

Herrn Prof. Dr. med. B. Hamm, Direktor des Radiologischen Institutes des Campus Charité Berlin-Mitte für die Bereitstellung des Themas, die Möglichkeit der Mitarbeit in diesem Institut und die Möglichkeit der Nutzung der technischen Geräte und Räumlichkeiten.

Herrn PD Dr. med. D. Beyersdorff, für die Überlassung des Themas, die hervorragende Betreuung des Projektes und der Promotionsarbeit, die jederzeit tatkräftige Unterstützung, seine fundierten Anregungen und die stets freundlichen, kompetenten Antworten.

Herrn Prof. Dr. med. R. Tunn für die Anregungen auf dem Gebiet der Urologischen Gynäkologie,

dem Team der MR-technischen Assistentinnen und Schwester Heidi für die engagierte Mitarbeit an den zeitaufwendigen Messtagen,

den Probandinnen für die geduldige Durchführung der Untersuchungen und die nette Zusammenarbeit,

dem **Team von Brainvoyager**, Maastricht, besonders **Herrn Dr. med. J. Seitz** für seine außerordentliche Geduld, sein Engagement und seine Nachsicht.

Frau M. Trenner, die wesentlich für die Struktur der Untersuchungen- gerade zu Beginn- beigetragen hat.

Herrn Dr. M. Mühler für den ein oder anderen entscheidenden Hinweis und seine Motivation,

sowie

im privaten Umfeld meinen geliebten Eltern, die mich allzeit bedingungslos unterstützt haben und mir vertrauten, Herrn M. Schey, Herrn O. Wintermeier, Frau C. Runde und all denen, die trotz mancher Widrigkeiten an mich und an diese Arbeit glaubten.

8 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9 Erklärung

„Ich, Anja Sabine Strübing erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Der Nachweis von Repräsentanz des Harndranges auf zentraler Ebene: eine Kombination aus Urodynamik und fMRT“

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift