

Gibt es klinische Prädiktoren der neurogenen Dysfunktion des unteren Harntraktes bei Patienten mit Multipler Sklerose?

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Janina Antonia Beck

aus Heidenheim an der Brenz

2023

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: Prof. Dr. Ruth Kirschner-Hermanns
2. Gutachter: Prof. Dr. Hans Karbe

Tag der Mündlichen Prüfung: 15. Dezember 2022

Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie

Direktor: Prof. Dr. Manuel Ritter

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Deutsche Zusammenfassung	6
1.1	Einleitung	6
1.2	Material und Methoden	9
1.3	Ergebnisse	12
1.4	Diskussion	23
1.5	Zusammenfassung	27
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	28
2.	Veröffentlichung	33
	Abstract	33
	Introduction	34
	Materials and Methods	34
	Results	35
	Discussion	39
	References	41
3.	Danksagung	43

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Accuracy
AUC	Area under the curve
CIS	Klinisch isoliertes Syndrom
EDSS	Expanded Disability Status Scale
DOA	Detrusorüberaktivität
DSD	Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie
HWI	Harnwegsinfektion
LUTS	Symptome des unteren Harntraktes
Max. BK	Maximale Blasenkapazität
MS	Multiple Sklerose
MTB	Miktionstagebuch
MV	Miktionsvolumen
NLUTD	Neurogene Dysfunktion des unteren Harntraktes
NPW	Negativ prädiktiver Wert
OR	Odds Ratio
Pdet	Pressure of Detrusor, Detrusordruck
PPMS	Primär progressive MS
PPW	Positiv prädiktiver Wert
RH	Restharn
ROC	Receiver Operating characteristics
RRMS	Schubförmig remittierende MS
SCI	Spinal Cord Injury, Rückenmarksverletzung
SD	Standardabweichung

Sens	Sensitivität
SMF	standardisierte Miktionsfrequenz
Spec	Spezifität
SPMS	Sekundär progressive MS
UDS	Urodynamische Untersuchung/ Urodynamik
UF	Uroflowmetrie
UUTD	Schäden des oberen Harntraktes
Qmax	Maximaler Uroflow
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die zu einer Demyelinisierung von Axonen in Gehirn und Rückenmark führt. Zum heutigen Zeitpunkt sind etwa 2,8 Mio. Menschen weltweit betroffen, die Inzidenz schwankt stark je nach regionaler Ausbreitung. In Deutschland liegt sie derzeit bei 18/100.000 bei einer Prävalenz von 0,29 % (Flachenecker et al., 2020). Europa, Nordamerika und Australien sind Regionen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko (Browne et al., 2014). Die Krankheit betrifft Frauen häufiger als Männer (~ 3:1) und wird meistens zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr diagnostiziert (Kingwell et al., 2013).

Häufig ist eine Sehstörung im Sinne einer Retrobulbärneuritis das erste auffällige Symptom. Außerdem kann es zu Beginn zu Störungen der Okulomotorik, Paresen und Sensibilitätsstörungen kommen (Friese, 2010).

Genetische Prädisposition und Umweltfaktoren werden als ätiologische Ursachen vermutet (Friese, 2010).

Die MS wird in vier Formen eingeteilt: Das "klinisch isolierte Syndrom" (CIS) bedeutet eine erste klinische Manifestation, die nicht alle Diagnosekriterien erfüllt. Bei der schubförmigen remittierenden MS (RRMS) treten schubweise neurologische Symptome auf. Die Behinderung nimmt während der Schübe zu, nicht jedoch zwischen den einzelnen Schüben. Unter dieser Form der MS leiden 80 % der Patienten. Die sekundär progrediente MS (SPMS) ist durch eine progrediente Behinderungszunahme nach zuvor erfolgtem schubförmigem Verlauf gekennzeichnet. Bei der primär progredienten MS (PPMS) nimmt die Behinderung von Anfang an progredient zu, hiervon sind ca. 10 % der Patienten betroffen (Lublin und Reingold, 1996; Lublin et al., 2014).

Die Diagnose wird zunächst klinisch gestellt. Dazu erfolgt eine gezielte Anamnese, die Objektivierung klinisch neurologischer Ausfälle, und anschließend der Nachweis einer zeitlichen und örtlichen Dissemination bei Ausschluss anderer Ursachen, wie z.B. einer Infektion (Hemmer B. et al., 2021). Auch die Liquordiagnostik spielt in der Diagnostik der MS eine zentrale Rolle, welche eine Vermehrung von Lymphozyten, Eiweiß und

oligoklonale IgG-Banden nachweist (Hemmer B. et al., 2021). Die McDonald-Kriterien diagnostizieren eine MS anhand der Anzahl der Schübe, der zeitlichen und räumlichen Dissemination und dem Nachweis klinisch objektivierbarer Läsionen (Thompson et al., 2018). Bei der Angabe von urologischen Symptomen wird eine weitere urologische Diagnostik inklusive Miktionstagebuch (MTB) und Restharn (RH)-Sonografie empfohlen (Hemmer B. et al., 2021) .

Therapeutisch erfolgt im akuten Schub eine intravenöse Hochdosistherapie mit Methylprednisolon, Mittel zweiter Wahl ist die Plasmaseparation. Als Basistherapeutika werden Immunsuppressiva und Immunmodulatoren eingesetzt. Ergänzend sollte eine symptomatische Therapie mit Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie, psychologischer Begleitung und eine multimodale Reha erfolgen, um die funktionellen Fähigkeiten der Patienten wiederherzustellen, zu verbessern oder eine Verschlechterung zu verlangsamen (Hemmer B. et al., 2021) .

Um die Schwere der MS zu klassifizieren wird die Expanded Disability Status Scale (EDSS) genutzt (Kurtzke, 1983). Dabei werden einzelne Funktionssysteme separat bewertet und daraus ein Gesamtwert berechnet. Die Funktionssysteme sind Pyramidenbahn, Kleinhirn, Hirnstamm, Sensorium, zerebrale Funktion, Sehstörungen, Blasen- und Mastdarmstörungen. Die Scala vergibt 0 (keine Defizite) bis 10 (Tod durch MS) Punkte, ab 4 Punkten spricht man von schwerer, ab 7 von sehr schwerer MS (Kurtzke, 1983).

Die neurogene Dysfunktion des unteren Harntraktes (NLUTD) ist ein häufiges Problem der Patienten mit MS, 75 von 100 Patienten leiden darunter (Wiedemann et al., 2013) . Während zu Beginn der Krankheit ca. 10 % der Patienten an einer NLUTD leiden, steigt diese Zahl im Verlauf der Erkrankung auf fast 90 % (Aharony et al., 2017). Von den psychischen Konsequenzen ganz zu schweigen, für viele Patienten führen NLUTD zu einer großen sozialen Einschränkung (Chancellor und Blaivas, 1994) und einer stark beeinträchtigten Lebensqualität (Litwiller et al., 1999; Sèze et al., 2007). Die NLUTD bringt ein erhöhtes Risiko für Harnwegsinfektionen (HWI), morphologische Veränderungen wie z.B. Divertikel oder ein erhöhtes Risiko für Harnblasenkarzinome mit sich, insbesondere bei Patienten mit dauerhaft einliegendem Blasenkatheter oder suprapubischem Katheter (Wiedemann et al., 2013) . Zudem kann eine hohe EDSS-

Einschätzung signifikant mit urodynamischen Risikofaktoren für Schäden des oberen Harntrakts (UUTD) assoziiert sein wie z. B. eine reduzierte Blasencompliance oder vesikourethraler Reflux (Ineichen et al., 2018). Die Patienten leiden meist unter einer Detrusorüberaktivität (DOA) (65 %), einem hypokontraktilen Detrusor (25 %) oder Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie (DSD) (35 %) (Litwiller et al., 1999). Viele urologisch asymptomatische Patienten zeigen in der Urodynamik (UDS) schon pathologische Befunde. In einer Studie von 1995 wurden bei 51 % der augenscheinlich asymptomatischen Patienten Pathologien in der UDS nachgewiesen (Koldewijn et al., 1995). Diese Patienten könnten von einer früheren Diagnose und damit früheren Möglichkeit der therapeutischen Intervention profitieren.

Derzeit ist die UDS die sensitivste Methode um Störungen des unteren Harntraktes zu untersuchen und eine Gefährdung des oberen Harntraktes auszuschließen (Schäfer et al., 2002). Allerdings ist diese Untersuchung mit einem hohen personellen und zeitlichen Aufwand verbunden, und damit auch kostenintensiv (Schulz-Lampel et al., 2012). Es sollten demnach möglichst nur die Patienten urodynamisch untersucht werden, deren Therapie und Outcome von dem Befund beeinflusst werden würde. Die UDS sollte nicht als Screening-Instrument benutzt werden. Zudem ist eine UDS auch mit Risiken für den Patienten verbunden, wie z.B. Fieber, Makrohämaturie oder HWIs (Klingler et al., 1998; Nadeem et al., 2017). In einer Studie wiesen 14 % der Probanden nach der UDS eine positive Urinkultur auf, das Risiko steigt hierbei abhängig von gewissen Faktoren wie Geschlecht oder Vorerkrankungen, so sind z.B. Männer mit einer Blasenobstruktion oder Diabetiker weitaus mehr gefährdet (Nadeem et al., 2017) .

Therapeutische Strategien werden von Neurologen und Urologen entwickelt, eine einheitliche interdisziplinäre Leitlinie existiert jedoch noch nicht (Aharony et al., 2017). Patienten mit Blasenbeschwerden sollen ein MTB führen und eine UDS erhalten (Hemmer B. et al., 2021). Es wurden Leitlinien für Patienten mit neurogenen Blasenfunktionsstörungen durch die International Consultation on Incontinence (Abrams et al., 2018) und die European Association of Urology (Groen et al., 2016) entwickelt, es existiert bisher jedoch noch keine international anerkannte, MS-spezifische Leitlinie. Bei der Erstellung der deutschen Leitlinie (Hemmer B. et al., 2021) war die Urologie bislang nicht involviert.

Ebenso differieren die Empfehlungen der einzelnen nationalen Konsensusempfehlungen deutlich: die italienischen Leitlinien (Ghezzi et al., 2011) empfehlen beispielsweise ab einer EDSS > 3 eine ausführlichere Abklärung, die französische Richtlinie (Amarenco et al., 2013) hingegen definiert eine EDSS ≥ 6 , mehr als 3 HWIs im Jahr und ein Alter ≥ 55 Jahre als Hochrisikofaktoren. Die spanische Gesellschaft (Medina-Polo et al., 2020) empfiehlt auch bei asymptomatischen Patienten eine Uroflowmetrie (UF) und eine UDS bei allen Patienten mit V.a. NLUTD. Einschlusskriterien, welche Patienten urologisch vorgestellt werden sollen und welche Diagnostik dann erfolgen soll, sind demnach nicht einheitlich geklärt. Es existiert somit aktuell keine allgemeingültige Empfehlung für den Allgemeinmediziner oder den Neurologen.

1.1.2 Fragestellung

Ziel dieser Studie ist es, klinische Parameter zu identifizieren, die auf ein erhöhtes Risiko für NLUTD oder UUTD bei Patienten mit MS hinweisen können. Dies soll dazu beitragen, eine zielgerichtete und effiziente Diagnostik frühzeitig einleiten zu können.

1.2 Material und Methoden

Wir untersuchten 207 MS-Patienten von Februar 2017 bis Juni 2019 in sechs neuro-urologischen Zentren. 114 Patienten wurden in der neurologischen Rehabilitationsklinik Godeshöhe e.V. untersucht, 42 in der Klinik für Paraplegie und Neurourologie Bad Berka, 19 im St. Franziskus Hospital Mönchengladbach, 15 in den Beelitz Heilstätten, 10 im Therapeutischen Zentrum für Patienten mit MS Kempfenhausen und 3 in der Klinik Bad Seegeberg. Einschlusskriterien waren Volljährigkeit und eine unterschriebene Einverständniserklärung.

Ausschlusskriterien waren Nichteinwilligung in die Studie oder die UDS, Minderjährigkeit, Schwangerschaft, Stillende, nicht neurogene Schäden des unteren Harntraktes, sowie ein akuter HWI.

Es lag ein Ethikvotum (EK 313/13- Universitätsklinikum Bonn) vor, jeder Patient hat im Vorfeld eine schriftliche Einwilligungserklärung unterschrieben und die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Bei allen Patienten wurde eine ausführliche Anamnese erhoben und alle Patienten wurden gebeten, ein MTB über 2 Tage auszufüllen. Bei jedem Patienten wurde eine UF und eine UDS geplant. Die urodynamischen Untersuchungen wurden unter Berücksichtigung der aktuellen ICS Standards durchgeführt (Rosier et al., 2017) .

Die EDSS wurde durch Neurologen oder Urologen bestimmt. Weitere klinische Parameter wurden dem MTB und der Anamnese entnommen. Eine Übersicht über alle einbezogenen klinischen Parameter gibt Tabelle 1. Die Grenzwerte wurden nach einer vorausgegangenen Studie (Domurath et al., 2020) sowie Schäfer et al. festgelegt (Domurath et al., 2020; Schäfer et al., 2002). Die Miktionsfrequenz (SMF) wurde zur Vereinheitlichung auf 2000ml Miktionsvolumen/Tag standardisiert.

Tab. 1: Definition der klinischen Parameter (Beck et al., 2022)

Klinische Parameter	Durchschnittliches MV	≤250 oder ≥ 500 ml
	HWI-Rate	>0/6 Monate
	SMF	≤4 oder ≥13/24 h
	RH	>100 und >70 ml
	Abnormer UF * Untersuchungen mit einem MV <150 ml (Schönbergert und Bross, 2012) wurden ausgeschlossen	Abnorme Flusskurve Oder Restharn >100 ml Oder $Q_{max} < 10$ ml/s
MV, Miktionsvolumen; HWI, Harnwegsinfektionen, SMF, Standardisierte Miktionsfrequenz; RH, Restharn; UF, Uroflowmetrie; Q_{max} , max. Uroflow		

Die Zielparameter wurden wie in Tabelle 2 dargestellt definiert.

Tab. 2: Urodynamikergebnisse hinweisgebend auf NLUTD und UUTD (Beck et al., 2022)

Urodynamikergebnisse hinweisgebend für einen potenziellen UUTD (Ineichen et al., 2018)	DOA kombiniert mit DSD Oder Compliance $< 20 \frac{ml}{cmH2O}$
Urodynamikergebnisse hinweisgebend für NLUTD von uns definiert nach aktueller Lehrmeinung (Schäfer et al., 2002)	Erster Harndrang < 100 ml Oder starker Harndrang < 250 ml Oder abnorme Sensibilität Oder Blasenkapazität < 250 ml Oder Compliance $< 20 \frac{ml}{cmH2O}$ Oder DOA Oder DSD
UDS, Urodynamik; NLUTD, neurogene Dysfunktion des unteren Harntraktes; UUTD, Schäden des oberen Harntraktes; DOA, Detrusorüberaktivität; DSD, Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie; P_{Det} , Detrusordruck	

Wir untersuchten anhand unserer Patientendaten, ob es eine Korrelation zwischen einer EDSS ≥ 5 und den Risikofaktoren für potentielle Schäden des oberen Harntraktes (Tabelle 2) gibt, wie sie in der Studie von Ineichen et al. festgelegt wurden (Ineichen et al., 2018). Nachfolgend analysierten wir unsere Daten nach dem Vorliegen eines alternativen Schwellenwertes der EDSS, der hinweisgebend für UUTD oder NLUTD ist.

Wir untersuchten die Korrelation zwischen den klinischen Parametern (Tabelle 1) und den Ergebnissen aus den urodynamischen Messungen hinweisgebend für NLUTD oder UUTD (Tabelle 2).

Zuletzt betrachteten wir Kombinationen von klinischen Parametern und deren Korrelation mit urodynamischen Ergebnissen hinweisgebend für UUTD (Ineichen et al., 2018):

SMF ≥ 13 und MV ≤ 250 ml mit einer Compliance < 20 ml/cm H₂O

SMF ≥ 13 und RH > 100 ml mit DSD und DOA

HWI $> 0/6$ Monate und RH > 100 ml mit DSD und DOA

1.2.2 Statistische Analyse

Die statistische Evaluation des EDSS-Schwellenwertes sowie der klinischen Parameter hinweisgebend für Risikofaktoren für UUTD erfolgte durch Analyse von 2x2 Kontingenztabelle. Zusätzlich wurde der exakte Signifikanztest nach Fisher benutzt, um die Odds Ratios (OR) und deren 95 % Konfidenzintervalle zu ermitteln. Statistisch signifikant sind Ergebnisse mit einem $p < 0.05$ oder wenn beide Konfidenzintervalle < 1 oder > 1 sind. Um die prognostische Güte der einzelnen Screening-Parameter (EDSS und klinische Parameter) abzuschätzen wurden Receiver Operating Characteristics (ROC) wie die Area under the Curve (AUC), Accuracy (i.e. Genauigkeit) (ACC), Sensitivität, Spezifität, und der positiv und negativ prädiktive Wert (PPW, NPW) bestimmt. Für alle Analysen wurde R language für statistische EDV (Version 3.6.0, R Core Team 2019) benutzt (Meyer und et al, 2019).

1.3 Ergebnisse

1.3.1 Epidemiologie und Statistik der UDS

70 % der 207 untersuchten Patienten waren Frauen, das Durchschnittsalter betrug 49,2 Jahre (Standardabweichung (SD)= 10,7) und die mittlere Krankheitsdauer betrug 13,7 Jahre (9,5). Die EDSS lag im Durchschnitt bei 4,1 (2,0). Die häufigste Krankheitsform war die RRMS mit 45 %, gefolgt von der SPMS mit 41 %.

Tab. 3: Epidemiologie der Studienpopulation (Beck et al., 2022)

	Durchschnittsalter in Jahren	Alter bei Krankheitsbeginn	Mittlere Erkrankungsdauer in Jahren	SPMS	RRMS	PPMS
Mittelwert (SD)	49,2 (10,7)	35,5 (11)	13,7 (9,5)	42,6 (86)	46,5 (94)	10,9 (22)
Median (25 %-75 %)	49 (41-55)	34 (28-42)	13 (6-20)			
Min-Max	19- 75	14-71	0-46			
Fehlt % (n)	1,4 (3)	2,9 (6)	2,9 (6)			2,4 (5)
SPMS, sekundär progressive MS; RRMS, schubförmig remittierende MS; PPMS, primär progressive MS						

Tabelle 4 und 5 zeigen die Ergebnisse des MTB, die Anzahl der HWIs in 6 Monaten, die EDSS, den UF und die UDS (Beck et al., 2022).

Tab. 4: Ergebnisse des MTB, der HWIs und der EDSS (Beck et al., 2022)

		% (n)	Mittelwert (SD)	Median (25-75 %)	Min.-max.	Fehlt % (n)
MTB	Flüssigkeitsaufnahme/ Tag (ml)		1908,7 (619,1)	1850 (1500- 2000)	500-5000	2,9 (6)
	Urinmenge/Tag (ml)		1705,3 (689,7)	1600 (1200- 2158)	555-3950	19,3 (40)
	Durchschnittliches MV (ml)		239 (122,6)	215 (150- 300)	50-925	18,4 (38)
	Durchschnittliche MF/Nacht		1,8 (1,9)	1 (1-2)	0-14	7,7 (16)
	Durchschnittliche MF/ Tag		8,2 (3,8)	7 (6-10)	2-30	8,7 (18)
HWI/6 Monate	0	74,2 (147)				4,3 (9)
	1	9,6 (19)				
	2	5,6 (11)				
	3	6,6 (13)				
	> 3	4 (8)				
EDSS			4,1 (2)	4 (2,5-6)	0,5-8	8,7 (18)

MTB, Miktionstagebuch; SD, Standardabweichung; HWI, Harnwegsinfektionen; EDSS, Expanded Disability Status Scale; MV, Miktionsvolumen; MF, Miktionsfrequenz

Tab. 5: Ergebnisse der UF und UDS (Beck et al., 2022)

		% (n)	Mittelwert (SD)	Median (25-75 %)	Min.-max.	Fehlt % (n)
UF	Qmax (ml/s)		1 (12)	16,7 (11-23)	0-68,1	19,3 (40)
	MV (ml)		260,8 (212,3)	209 (120-336,5)	0-1300	14 (29)
	RH (ml)		80,5 (101,7)	42,5 (12,8-113,2)	0-580	11,1 (23)
	Abnorme Kurve	55,7 (98)				15 (31)
UDS	Erster Harndrang (ml)		207,5 (126,9)	177 (112-286)	8- 710	6,8 (14)
	Starker Harndrang (ml)		302,3 (141,5)	286 (202-385)	33-828	14,5 (30)
	Compliance (ml/cmH ₂ O)		63,4 (60,1)	52 (25-83)	0-453,4	3,4 (7)
	DO	40,1 (81)				2,4 (5)
	DSD	31,2 (59)				8,7 (18)
	Max. BK (ml)		405,8 (158)	401 (299-495)	80-1000	3,4 (7)

SD, Standardabweichung; UF, Uroflowmetrie; MV, Miktionsvolumen; RH, Restharn; Qmax, Maximaler Uroflow; UDS, Urodynamische Untersuchung; DO, Detrusor Überaktivität; DSD, Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie; Max. BK, maximale Blasenkapazität

Tabelle 6 zeigt Urodynamikergebnisse im Hinblick auf eine NLUTD (Beck et al., 2022). 68 % (203) der Patienten haben eine gestörte Sensibilität ihrer Blase und ca. 35 % (62) haben bei einem Volumen <250 ml einen starken Harndrang verspürt. Sowohl die Blasenkapazität als auch die Compliance waren bei 15 % (30) verringert. Bei fast der

Hälfte der Patienten (40 %, 81) wurde eine DOA festgestellt und bei einem Viertel eine DSD (31 %, 59). Insgesamt wiesen ca. 83 % (172) Patienten eine UDS mit erhöhtem Risiko für eine NLUTD auf und 19,5 % (39) sogar für einen potenziellen UUTD.

Tab. 6: Ergebnisse der UDS hinweisgebend für NLUTD (Beck et al., 2022)

	N	Gültig	%
Erster Harndrang <100 ml	41	193	21
Starker Harndrang <250 ml	62	177	35
Abnorme Wahrnehmung	137	203	68
Blasenkapazität <250 ml	30	200	15
Compliance <20 ml/cmH₂O	30	200	15
DOA	81	203	40
DSD	59	207	31
DOA, Detrusorüberaktivität; DSD, Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie			

Die eigene Wahrnehmung von Symptomen und die Anzahl der pathologischen UDSs zeigte eine große Diskrepanz (Tabelle 7) (Beck et al., 2022).

Tab. 7: Symptomatik der Patienten (Beck et al., 2022)

Symptomatik hinweisgebend für NLUTD			
	N	abnormale UDS	%
Symptomatisch	101	88	87
Asymptomatisch	106	84	79
Symptomatik mit erhöhtem Risiko für UUTD			
	N	abnormale UDS	%
Symptomatisch	101	26	26
Asymptomatisch	99	13	13
NLUTD, neurogene Dysfunktion des unteren Harntraktes; UDS, Urodynamische Untersuchung; UUTD, Schäden des oberen Harntraktes			

79 % (84) der Patienten die angaben, keine Symptome einer NLUTD zu haben, wiesen eine pathologische UDS in Bezug auf NLUTD auf. Diese Diskrepanz war bei den Symptomen mit erhöhtem Risiko für UUTD weitaus geringer, aber dennoch verspürten 13 % (13) der Patienten mit pathologischer UDS keine Symptome (Beck et al., 2022).

1.3.2 EDSS

Wir unterteilten unser Patientenkollektiv in 2 Gruppen: Patienten mit einer EDSS <5 und ≥5, und untersuchten diese im Hinblick auf das Risiko eines potentiellen UUTD.

Die Häufigkeiten einer erniedrigten Compliance zwischen Patienten mit einem EDSS <5 und ≥5 differierte minimal (16,7 % und 12,7 %) (Tabelle 8). Die OR zeigte keine Signifikanz, da das Konfidenzintervall die 1 überschritt. Auch bei der Kombination aus DOA und DSD unterschieden sich beide Kollektive nur geringfügig (9,3 vs. 14.1 %):

Das Konfidenzintervall überschreitet die 1, somit weist eine EDSS von 5 als Schwellenwert kein statistisch signifikantes Ergebnis auf. Die Prognoseparameter der EDSS mit dem Schwellenwert 5 sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tab. 8: Übersicht der Häufigkeiten EDSS<5 und ≥5 in Relation mit Urodynamikergebnissen hinweisgebend für UUTD und prognostische Gütekriterien (Beck et al., 2022)

	Compliance		DOA und DSD	
EDSS	>20 ml/cm H ₂ O	<20 ml/cm H ₂ O	Nein	Ja
<5	95 (83,3 %)	19 (16,7 %)	107 (9,7 %)	11 (9,3 %)
≥5	62 (87,3 %)	9 (12,7 %)	61 (85,9 %)	10 (14,1 %)
OR (CI)	0,73 (0,27 – 1,82)		1,59 (0,57 – 4,39)	
p-Wert	0,53		0,34	
Sens	0,32		0,48	
Spez	0,61		0,64	
PPW	0,13		0,14	
NPW	0,83		0,91	
EDSS, Expanded Disability Status Scale; Sens, Sensitivität; Spez, Spezifität; PPW, Positiv prädiktiver Wert; NPW, Negativ prädiktiver Wert; DOA, Detrusorüberaktivität; DSD, Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie				

Für die Analyse unseres Patientenkollektives hinsichtlich eines alternativen Schwellenwertes der EDSS trugen wir die Patientenanzahl mit urodynamischen Befunden hinweisgebend für NLUTD und für die Risikofaktoren für UUTD, in Prozent auf der Y-Achse auf. Die ansteigende EDSS in metrischen Zahlen wurde auf der X-Achse aufgetragen (Grafik 1). Würde es einen Schwellenwert geben, müsste die Anzahl der Ja-Werte zunehmen, dieser Trend lässt sich allerdings nicht abbilden. Somit konnten wir keinen alternativen Schwellenwert der EDSS festlegen.

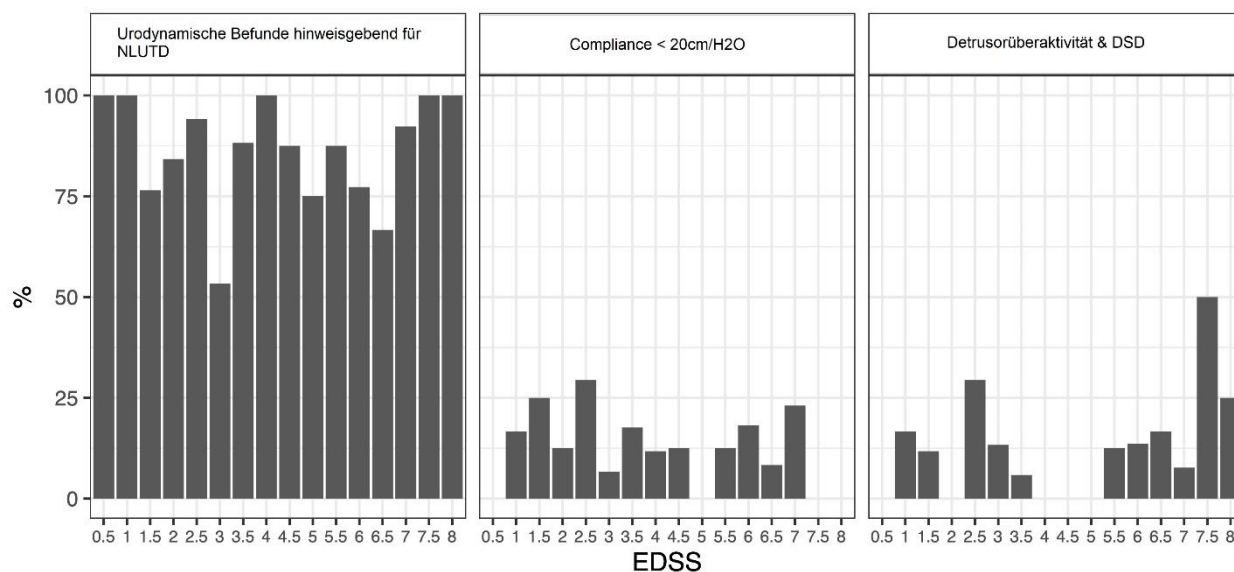


Abb. 1: Schwellenwertanalyse des EDSS

1.3.3 Klinische Parameter und NLUTD oder potenzieller UUTD

Wir untersuchten den Zusammenhang zwischen den klinischen Parametern (Tabelle 1) und Ergebnissen aus der urodynamischen Untersuchung hinweisgebend für NLUTD oder UUTD (Tabelle 2).

Dabei zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen dem RH ($p=0,02/0,00$), der SMF $>13/d$ ($p=0,00$), dem MV ≤ 250 ml ($p=0,00$), HWI $>0/6$ Monate ($p=0,03$) und Ergebnissen aus der urodynamischen Untersuchung hinweisgebend für NLUTD (Tabelle 9).

Tab. 9: Zusammenhang zwischen klinischen Parametern und UDS hinweisgebend für NLUTD (Beck et al., 2022)

	Urodynamische Befunde für NLUTD					
	Odds Ratio	p-Wert	Sens	Spez	PPW	NPW
SMF $\leq 4/24$ h	0 (0 – 1,06)	0,03	0,00	0,94	0,00	0,16
SMF $\geq 13 /24$ h	7,4 (2,15 – 39,66)	0,00	0,44	0,90	0,96	0,25
MV ≤ 250 ml	4,53 (1,85 – 11,99)	0,00	0,64	0,72	0,91	0,31
MV ≥ 500 ml	0,3 (0,11 – 0,87)	0,02	0,10	0,72	0,62	0,15
Pathologischer UF	1,91 (0,75 – 5,02)	0,20	0,54	0,62	0,81	0,31
RH >100 ml	4,17 (1,2 – 22,46)	0,02	0,30	0,91	0,94	0,21
RH >70 ml	6,43 (1,87 – 34,4)	0,00	0,40	0,91	0,95	0,24
HWI $>0 /6$ Monate	3,91 (1,13 - 21)	0,03	0,29	0,91	0,94	0,20

SMF, standardisierte Miktionsfrequenz; MV, Miktionsvolumen; UF, Uroflowmetrie; RH, Restharn; HWI, Harnwegsinfekt; Sens, Sensitivität; Spez, Spezifität; PPW, positiv prädiktiver Wert; NPW, negativ prädiktiver Wert

Der aussagekräftigste prognostische Parameter war das MV ≤ 250 ml mit einer Sensitivität von 64 % und PPW von 91 % auf, bei 100 Patienten mit NLUTD würden 64 anhand dieses Merkmals identifiziert werden können und 91 % der 64 Patienten mit einem MV ≤ 250 ml haben tatsächlich eine NLUTD. Auch der RH >100 ml bzw. >70 ml, die Rate an HWIs und eine SMF $\geq 13 /24$ h wiesen eine hohe Spezifität von über 90 % auf, nur 10 % wurden anhand dieses Merkmals als falsch-positiv identifiziert, die Sensitivitäten waren aber deutlich schlechter.

Die Korrelation der klinischen Parameter mit den Risikofaktoren für UUTD ergab nur im Falle einer erniedrigten Compliance signifikante Ergebnisse (Tabelle 10).

Tab. 10: Zusammenhang zwischen klinischen Parametern und Compliance <20 ml/cm H₂O (Beck et al., 2022)

	Compliance <20 ml/cm H ₂ O					
	OR	p-Wert	Sens	Spez	PPW	NPW
SMF ≤4/24 h	0 (0 – 28,03)	1,00	0,00	0,99	0,00	0,84
SMF ≥13/24 h	3,7 (1,51 – 9,61)	0,00	0,66	0,66	0,27	0,91
MV ≤250 ml	3,91 (1,22 – 16,56)	0,01	0,83	0,45	0,19	0,94
MV ≥500 ml	0,59 (0,06 – 2,71)	0,74	0,09	0,86	0,09	0,86
Pathologischer UF	0,25 (0,02 – 1,39)	0,09	0,22	0,46	0,03	0,88
RH >100 ml	0,76 (0,23 – 2,11)	0,64	0,22	0,73	0,12	0,84
RH >70 ml	0,75 (0,27 – 1,94)	0,66	0,30	0,64	0,13	0,84
HWI >0/6 Monate	2,52 (1,03 – 6,1)	0,04	0,43	0,77	0,25	0,88

OR, Odds Ratio; SMF, standardisierte Miktionsfrequenz; MV, Miktionsvolumen; UF, Uroflowmetrie; RH, Restharn; HWI, Harnwegsinfekt; Sens, Sensitivität; Spez, Spezifität; PPW, positiv prädiktiver Wert; NPW, negativ prädiktiver Wert

Es zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen einer erniedrigten Compliance und dem $MV \leq 250$ ml ($p=0,01$), sowie der $SMF \geq 13/24$ h ($p=0,00$) und $HWI > 0/6$ Monate ($p=0,04$).

1.3.4 Kombination aus klinisch-urologischen Parametern und urodynamische Befunde für UUTD

Die Kombination aus einer $SMF \geq 13/24$ h und einem $MV \leq 250$ ml ergab in Korrelation mit einer erniedrigten Compliance zwar eine signifikante OR, die prognostischen Güteparameter z.B. die Sensitivität waren aber nicht gut (Tabelle 11).

Tab. 11: $SMF \geq 13/24$ h und $MV \leq 250$ ml korreliert mit erniedrigter Compliance (Beck et al., 2022)

	Compliance <20 ml/ cmH ₂ O				
SMF $\geq 13/24$ h & MV ≤ 250 ml	Ja	Nein	Odds Ratio		
Nein	120 (90,2 %)	13 (9,8 %)	3,36 (1,23 – 9,06)	Sens = 0,46	PPW = 0,27
Ja	30 (73,2 %)	11 (26,8 %)	$p = 0,009$	Spez = 0,8	NPW = 0,9
SMF, standardisierte Miktionsfrequenz; MV, Miktionsvolumen; Sens, Sensitivität; Spez, Spezifität; PPW, Positiv prädiktiver Wert; NPW, Negativ prädiktiver Wert					

Die Kombination aus DOA & DSD mit einer $MF \geq 13/24$ h & $RH > 100$ ml wiesen nur 3 Patienten auf, die Ergebnisse sind daher unsicher und nicht aussagekräftig. Das Konfidenzintervall ist nicht signifikant (Tabelle 12).

Tab. 12: SMF ≥ 13 und RH > 100 ml korreliert mit DOA & DSD (Beck et al., 2022)

	DOA & DSD				
SMF $\geq 13/24$ h & RH > 100 ml	Nein	Ja	Odds Ratio		
Nein	155 (90,6 %)	16 (9,4 %)	1,81 (0,31 – 7,39)	Sens = 0,16	PPW = 0,16
Ja	16 (84,2 %)	3 (15,8 %)	p = 0,413	Spez = 0,91	NPW = 0,91

SMF, standardisierte Miktionsfrequenz; RH, Restharn; DSD, Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie; DOA, Detrusorüberaktivität; Sens, Sensitivität; Spez, Spezifität; PPW, Positiv prädiktiver Wert; NPW, Negativ prädiktiver Wert

Die Kombination aus HWI $> 0/6$ Monate und RH > 100 ml mit DSD & DOA zeigte nur ein Patient und ist daher zu vernachlässigen.

1.4 Diskussion

NLUTD ist ein häufiges Symptom bei MS-Patienten, rund 80 % dieser leiden unter einer Dysfunktion des unteren Harntraktes (Wiedemann et al., 2013) und sind damit auch gefährdet für UUTD (Sèze et al., 2007). Die Dysfunktion des unteren Harntraktes mit Symptomen wie Inkontinenz oder Pollakisurie beeinflusst die Lebensqualität von Patienten stark, v.a. verbunden mit Mastdarmstörungen oder sexueller Dysfunktion (Nortvedt et al., 2007; Nortvedt et al., 2001). Häufig sind solche Probleme auch heutzutage noch mit einer gewissen Scham verbunden und die Patienten vermeiden Thematiken wie diese im Gespräch, dadurch werden die Diagnostik und Therapie zusätzlich verzögert. Aktuell gibt es noch keine einheitlichen Empfehlungen zur Diagnostik von NLUTD spezifisch bei MS-Patienten (Aharony et al., 2017). Die International

Consultation on Incontinence (Abrams et al., 2018) und European Association of Urology (Groen et al., 2016) publizierten bislang nur Leitlinien zur Diagnostik von NLUTD generell. Diese sind aber nicht auf alle neuro-urologischen Krankheitsbilder übertragbar, da z.B. Patienten mit Querschnitt oder Spina bifida-Patienten deutlich höhere intravesikale Drücke entwickeln. Dies führt zu einem höheren Risiko für den oberen Harntrakt im Vergleich zu dem bei Patienten mit MS (Musco et al., 2018). Die bislang publizierten nationalen Leitlinien sind durchaus divers und unterscheiden sich v.a. darin, an welche Zielgruppe bzw. Berufsgruppe sie gerichtet sind (Aharony et al., 2017). Sie richten sich zudem primär an symptomatische Patienten, asymptomatische Patienten, welche bereits eine pathologische UDS haben können, werden nicht berücksichtigt. In unserer Studie (Beck et al., 2022) wiesen bereits 80 % der asymptomatischen Patienten eine UDS hinweisgebend für eine NLUTD auf. 15 % hatten Urodynamikergebnisse, die ein erhöhtes Risiko für Schäden des oberen Harntraktes darstellen. Diese Ergebnisse decken sich mit den Studien von Bemelmans und Nakipoglu (Bemelmans et al., 1991; Nakipoglu et al., 2009). Auch bei Bemelmans et al. wiesen 52 % der asymptomatischen Patienten UDS mit Hinweis auf NLUTD auf, eine hyposensitive Blase wurde hier als eine der Hauptursachen beschrieben (Bemelmans et al., 1991). Diese Problematik ist auch in mehreren Guidelines (Medina-Polo et al., 2020; Ghezzi et al., 2011; Sèze et al., 2007) beschrieben. Die daraus resultierenden Algorithmen zur Diagnostik der NLUTD sind allerdings sehr unterschiedlich. So empfiehlt die französische Leitlinie (Amarenco et al., 2013) die urologische Vorstellung der Patienten beim Auftreten von Warnzeichen wie z.B. mehr als 3 HWIs pro Jahr, lumbale Schmerzen während der Miktion, Immunsuppression, EDSS >6. Darüber hinaus werden die Patienten zunächst mit Hilfe eines Fragebogens bezüglich urologischer Symptome der MS- Patienten in Risikogruppen aufgeteilt und erhalten einen Ultraschall inklusive Restharnsonografie (Amarenco et al., 2013).

Die deutsche Leitlinie (Hemmer B. et al., 2021) empfiehlt alle MS-Patienten nach Symptomen zu befragen und bei den Symptomatischen soll daraufhin ein MTB, RH-Sonografie sowie eine weitere urologische Vorstellung erfolgen. Der erst kürzlich erhobene Algorithmus (Domurath et al., 2020) fand bereits Beachtung in der Aktualisierung der Leitlinie, allerdings wurde in dieser Studie auch angemerkt dass über 50% der Patienten ohne festzustellende urologische Auffälligkeiten bereits eine NLUTD

haben. Diese erhalten bei Verneinung von Symptomen keine weitere urologische Diagnostik.

Die spanische Leitlinie (Medina-Polo et al., 2020) empfiehlt auch bei asymptomatischen Patienten eine Basisdiagnostik mit Anamnese, MTB, Evaluation der Lebensqualität und bei Patienten mit Verdacht auf NLUTD eine UDS.

Die italienische Leitlinie (Ghezzi et al., 2011) schließt sich hier in vielen Punkten an, unterteilt die asymptomatischen Patienten allerdings noch in Risikogruppen nach Krankheitsdauer und EDSS.

Im Gegensatz dazu empfiehlt die britische Leitlinie (Fowler et al., 2009) nur eine UDS bei Patienten mit Symptomen der NLUTD nach Versagen der konservativen Therapiemaßnahmen oder vor chirurgischer Intervention. Dies wird damit begründet, dass die Ergebnisse der UDS laut diesem Expertenkonsensus (Fowler et al., 2009) nur selten die Therapie beeinflussen, und Schäden des oberen Harntraktes bei MS-Patienten selten sind. Die türkische Leitlinie entspricht weitestgehend den britischen Empfehlungen (Çetinel et al., 2013).

Eine frühere Detektion der Risikopatienten würde jedoch eine gerichtete und frühzeitigere Therapie der NLUTD ermöglichen und somit das Risiko für UUTD reduzieren (Ineichen et al., 2018; Medina-Polo et al., 2020; Giannantoni et al., 1999).

Die einzelnen nationalen Leitlinien nutzen vor allem die EDSS, den Restharn und die Anzahl an HWIs als Parameter für NLUTD (Aharony et al., 2017) .

Bezüglich der EDSS unterscheidet sich die Literatur erheblich. Die italienische und spanische Leitlinie setzten den Schwellenwert bei 3 (Ghezzi et al., 2011; Medina-Polo et al., 2020), die französische bei 6 (Amarenco et al., 2013). Ineichen et al. definierten einen Schwellenwert bei 5 als korrelierend mit potentiell UUTD (Ineichen et al., 2018). Dies konnten wir anhand unserer Daten nicht reproduzieren, die Ursache könnte in der Auswahl des Patientenkollektives liegen. Während Ineichen et al. nur Patienten mit Symptomen des unteren Harntraktes (LUTS) einschloss, haben wir Patienten unabhängig vom Vorliegen von LUTS untersucht (Beck et al., 2022). Eine weitere Begründung der verschiedenen Ergebnisse stellt die EDSS an sich dar. Die Skala setzt sich aus der Einzelbewertung von 8 Funktionssystemen zusammen. Das System Harnblase/Mastdarm

ist nur ein Teil diese Summe, daher ist ein hoher EDSS-Wert nicht gleichbedeutend mit LUTS. Wiedemann et al. untersuchten ebenfalls nur Patienten mit LUTS bei einer durchschnittlichen EDSS von 4,5 (Wiedemann et al., 2013). In unserer Studie lag die EDSS durchschnittlich bei 4,1 (Beck et al., 2022) in einem gemischten symptomatischen und asymptomatischen Patientenkollektiv. Nakipoglu et al. hingegen untersuchten Patienten sowohl mit als auch ohne LUTS, bei einer durchschnittlichen EDSS von 5,1 (Nakipoglu et al., 2009). Bei Ineichen, in einem Patientenkollektiv mit Symptomen, lag die EDSS bei 5,1 (Ineichen et al., 2018). Dies weist ebenfalls darauf hin, dass eine hohe EDSS nicht zwingend mit dem Vorliegen einer NLUTS einhergeht.

In unserer Studie (Beck et al., 2022) ergab auch die Schwellenwertanalyse der EDSS keinen geeigneten Wert, der es erlaubt, auf das Vorliegen einer NLUTD zu schließen.

Unsere Studie zeigte, dass eine erhöhte SMF hinweisgebend für NLUTD und UUTD sein kann (Beck et al., 2022). Erstmals wurde dieser Parameter als Teil eines neu entwickelten Algorithmus durch Domurath et al. beschrieben. Hier zeigte sich, dass 95,5 % der Patienten mit einer erhöhten SMF abnormale UDS-Ergebnisse i.S. einer DOA aufwiesen (Domurath et al., 2020). Wir untersuchten die SMF als singulären Parameter und wiesen eine Korrelation zwischen Ergebnissen der urodynamischen Untersuchung hinweisend auf NLUTD und reduzierter Compliance nach (Beck et al., 2022).

Auch ein $MV \leq 250$ ml wies ein erhöhtes Risiko für UUTD und dem Vorliegen einer NLUTD auf (Beck et al., 2022). Dieser Parameter zeigte die besten prognostischen Güterwerte. Das MV wurde bislang als Parameter zur Steuerung der medikamentösen Therapie der überaktiven Blase (OAB) beschrieben (Colli et al., 2007).

Van Brummen et al. korrelierten ein reduziertes MV mit den häufigsten Symptomen einer OAB (van Brummen et al., 2004). Unsere Studie ist unserer Kenntnis nach die erste, die ein reduziertes MV mit NLUTD korreliert. Den Cut-off setzten wir analog zu einer ersten Analyse unserer MTBs (Beck et al., 2022).

Auch wenn das Führen eines MTB in verschiedenen Richtlinien empfohlen wird (Amarenco et al., 2013; Ghezzi et al., 2011; Averbek et al., 2020; Sèze et al., 2007), sind die Empfehlungen für die nachfolgende Diagnostik nicht einheitlich (Sèze et al., 2007; Ghezzi et al., 2011) und basieren nicht auf Angaben des MTBs. Zudem empfehlen alle

Richtlinien (Ghezzi et al., 2011; Amarenco et al., 2013; Sèze et al., 2007; Averbek et al., 2020) dies erst, wenn der Patient bereits über LUTS berichtet.

Nach unseren Ergebnissen könnte das MTB, welches ein simples, nicht invasives und kostengünstiges diagnostisches Mittel darstellt, dabei helfen, viele Patienten zu identifizieren, die einer weiteren urologischen Abklärung mittels UDS bedürfen.

Als Limitation unserer Studie muss angeführt werden, dass unser Patientenkollektiv aus hochspezialisierten Zentren der Neuro-Urologie stammt und damit bereits im Vorfeld eine Selektion der Patienten stattgefunden hat. Dies zeigt sich auch daran, dass insgesamt 83 % auffällige UDS- Befunde entsprechend einer NLUTD und 20 % entsprechend einem erhöhten Risiko für UUTD nachgewiesen wurden (Beck et al., 2022). Weiterhin muss angeführt werden, dass auch gesunde Patienten auffällige Urodynamikergebnisse haben können (Wyndaele und Wachter, 2002). Die Risikofaktoren für UUTD wurden übernommen von Patienten mit Spina bifida- und Rückenmarksverletzungen, die aufgrund höherer intravesikaler Drücke ein weitaus höheres Risiko für Nierenschäden haben (Musco et al., 2018).

1.5 Zusammenfassung

Unsere Studie hat gezeigt, dass aktuell verwendete Parameter wie die EDSS oder die UF nicht geeignet sind, um die Blasenfunktion von MS-Patienten abzuschätzen. Das $MV \leq 250$ ml, die $SMF \geq 13/24h$ sowie die Anzahl HWIs von $>0/6$ Monate können auf das Vorliegen einer NLUTD bei Patienten mit MS hinweisen. Daher sollten alle Patienten mit MS ein MTB führen und nach HWIs befragt werden. Betroffene Personen sollten zeitnah eine UDS erhalten. MS-Patienten sollten unabhängig von subjektiven Beschwerden auf eine NLUTD untersucht werden.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Abrams P, Andersson K-E, Apostolidis A, Birder L, Bliss D, Brubaker L, Cardozo L, Castro-Diaz D, O'Connell PR, Cottenden A, Cotterill N, Ridder D de, Dmochowski R, Dumoulin C, Fader M, Fry C, Goldman H, Hanno P, Homma Y, Khullar V, Maher C, Milsom I, Newman D, Nijman RJM, Rademakers K, Robinson D, Rosier P, Rovner E, Salvatore S, Takeda M, Wagg A, Wagner T, Wein A. 6th International Consultation on Incontinence. Recommendations of the International Scientific Committee: EVALUATION AND TREATMENT OF URINARY INCONTINENCE, PELVIC ORGAN PROLAPSE AND FAECAL INCONTINENCE. *Neurourology and urodynamics* 2018; 37: 2271–2272

Aharony SM, Lam O, Corcos J. Evaluation of lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis patients: Review of the literature and current guidelines. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada* 2017; 11: 61–64

Amarenco G, Chartier-Kastler E, Denys P, Jean JL, Sèze M de, Lubetzki C. First-line urological evaluation in multiple sclerosis: validation of a specific decision-making algorithm. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2013; 19: 1931–1937

Averbeck MA, Iacovelli V, Panicker J, Schurch B, Finazzi Agrò E. Urodynamics in patients with multiple sclerosis: A consensus statement from a urodynamic experts working group. *Neurourology and urodynamics* 2020; 39: 73–82

Beck J, Jaekel AK, Zeller FL, Kowollik M, Kurze I, Kaufmann A, Feneberg W, Brandt A, Flachenecker P, Henze T, Domurath B, Schmidt P, Vance WN, Goldschmidt F, Kirschner-Hermanns RKM, Knüpfer SC. Clinical Predictors of Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction in Persons with Multiple Sclerosis. *Diagnostics (Basel, Switzerland)* 2022; 12

Bemelmans BL, Hommes OR, van Kerrebroeck PE, Lemmens WA, Doesburg WH, Debruyne FM. Evidence for Early Lower Urinary Tract Dysfunction in Clinically Silent Multiple Sclerosis. *Journal of Urology* 1991; 145: 1219–1224

Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, Thompson AJ. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology* 2014; 83: 1022–1024

Çetinel B, Tarcan T, Demirkesen O, Özyurt C, Şen İ, Erdoğan S, Siva A. Management of lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review and Turkish consensus report. *Neurourology and urodynamics* 2013; 32: 1047–1057

Chancellor MB, Blaivas JG. Urological and sexual problems in multiple sclerosis. *Clinical neuroscience (New York, N.Y.)* 1994; 2: 189–195

Colli E, Parazzini F, Olivieri L, Cipriani S, Bertozzi R, Meschia M, Montorsi F. Number of daytime micturitions and volume voided per micturition in the evaluation of efficacy of drugs for overactive bladder: findings from randomized clinical trials. *European urology* 2007; 52: 525–530

Domurath B, Kurze I, Kirschner-Hermanns R, Kaufmann A, Feneberg W, Schmidt P, Henze T, Flachenecker P, Brandt A, Vance WN, Beck J, Vonthien M, Ratering K. Neurourological assessment in people with multiple sclerosis (MS): a new evaluated algorithm. *Multiple sclerosis and related disorders* 2020; 44: 102248

Flachenecker P, Eichstädt K, Berger K, Ellenberger D, Friede T, Haas J, Kleinschnitz C, Pöhlau D, Rienhoff O, Stahmann A, Zettl UK. Multiple Sklerose in Deutschland: aktualisierte Auswertungen des MS-Registers der DMSG 2014–2018. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 2020; 88: e1

Fowler CJ, Panicker JN, Drake M, Harris C, Harrison SCW, Kirby M, Lucas M, Macleod N, Mangnall J, North A, Porter B, Reid S, Russell N, Watkiss K, Wells M. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *Postgraduate Medical Journal* 2009; 85: 552–559

Friese MA. Multiple Sklerose. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2010; 135: 527–531

Ghezzi A, Carone R, Del Popolo G, Amato MP, Bertolotto A, Comola M, Del Carro U, Di Benedetto P, Giannantoni A, Lopes de Carvalho ML, Montanari E, Patti F, Protti A, Rasia S, Salonia A, Scandellari C, Sperli F, Spinelli M, Solaro C, Uccelli A, Zaffaroni M, Zipoli V. Recommendations for the management of urinary disorders in multiple sclerosis: a consensus of the Italian Multiple Sclerosis Study Group. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2011; 32: 1223–1231

Giannantoni A, Scivoletto G, Di Stasi SM, Grasso MG, Agrò EF, Collura G, Vespasiani G. Lower urinary tract dysfunction and disability status in patients with multiple sclerosis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1999; 80: 437–441

Groen J, Pannek J, Castro Diaz D, Del Popolo G, Gross T, Hamid R, Karsenty G, Kessler TM, Schneider M, Hoen L 't, Blok B. Summary of European Association of Urology (EAU) Guidelines on Neuro-Urology. *European urology* 2016; 69: 324–333

Hemmer B. et al. 2021. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-opticaSpektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen. Verfügbar unter <https://dgn.org/leitlinien/> (Zugriffsdatum: 17.01.2022)

Ineichen BV, Schneider MP, Hlavica M, Hagenbuch N, Linnebank M, Kessler TM. High EDSS can predict risk for upper urinary tract damage in patients with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2018; 24: 529–534

Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, Fisk JD, Evans C, Béland SG, Kulaga S, Dykeman J, Wolfson C, Koch MW, Marrie RA. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC neurology* 2013; 13: 128

Klingler HC, Madersbacher S, Djavan B, Schatzl G, Marberger M, Schmidbauer CP. MORBIDITY OF THE EVALUATION OF THE LOWER URINARY TRACT WITH TRANSURETHRAL MULTICHANNEL PRESSURE-FLOW STUDIES. *Journal of Urology* 1998; 159: 191–194

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–1452

Litwiller SE, Frohman EM, Zimmern PE. Multiple sclerosis and the urologist. *Journal of Urology* 1999; 161: 743–757

Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46: 907–911

Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ,

Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278–286

Medina-Polo J, Adot JM, Allué M, Arlandis S, Blasco P, Casanova B, Matías-Guiu J, Madurga B, Meza-Murillo E-R, Müller-Arteaga C, Rodríguez-Acevedo B, Vara J, Zubiaur MC, López-Fando L. Consensus document on the multidisciplinary management of neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Neurourology and urodynamics* 2020; 39: 762–770

Meyer D, et al. 2019. Misc Functions of the Department of Statistics, Probability Theory Group. Verfügbar unter <https://cran.r-project.org/package=e1071>

Musco S, Padilla-Fernández B, Del Popolo G, Bonifazi M, Blok BFM, Groen J, Hoen L 't, Pannek J, Bonzon J, Kessler TM, Schneider MP, Gross T, Karsenty G, Phé V, Hamid R, Ecclestone H, Castro-Diaz D. Value of urodynamic findings in predicting upper urinary tract damage in neuro-urological patients: A systematic review. *Neurourology and urodynamics* 2018; 37: 1522–1540

Nadeem M, Sheikh MI, Sait MS, Emmanuel N, Sheriff M, Masood S. Is urinary tract infection after urodynamic study predictable? *Urological Science* 2017; 28: 240–242

Nakipoglu GF, Kaya AZ, Orhan G, Tezen O, Tunc H, Ozgirgin N, Ak F. Urinary dysfunction in multiple sclerosis. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 2009; 16: 1321–1324

Nortvedt MW, Riise T, Frugård J, Mohn J, Bakke A, Skår AB, Nyland H, Glad SB, Myhr KM. Prevalence of bladder, bowel and sexual problems among multiple sclerosis patients two to five years after diagnosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2007; 13: 106–112

Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Landtblom AM, Bakke A, Nyland HI. Reduced quality of life among multiple sclerosis patients with sexual disturbance and bladder dysfunction. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2001; 7: 231–235

Rosier PFWM, Schaefer W, Lose G, Goldman HB, Guralnick M, Eustice S, Dickinson T, Hashim H. *International Continence Society Good Urodynamic Practices and Terms* 2016:

Urodynamics, uroflowmetry, cystometry, and pressure-flow study. *Neurourology and urodynamics* 2017; 36: 1243–1260

Schäfer W, Abrams P, Liao L, Mattiasson A, Pesce F, Spangberg A, Sterling AM, Zinner NR, van Kerrebroeck P. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourology and urodynamics* 2002; 21: 261–274

Schönbergert B, Bross S. Uroflowmetrie. In: Schulz-Lampel D, Goepel M, Haferkamp A, Hrsg. *Lehrbuch Urodynamik*: Springer Verlag, 2012: 97–109

Lehrbuch Urodynamik. Schulz-Lampel D, Goepel M, Haferkamp A, Reg.: Springer Verlag 2012

Sèze M de, Ruffion A, Denys P, Joseph P-A, Perrouin-Verbe B. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2007; 13: 915–928

Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology* 2018; 17: 162–173

van Brummen HJ, Heintz APM, van der Vaart CH. The association between overactive bladder symptoms and objective parameters from bladder diary and filling cystometry. *Neurourology and urodynamics* 2004; 23: 38–42

Wiedemann A, Kaeder M, Greulich W, Lax H, Priebe J, Kirschner-Hermanns R, Füsgen I. Which clinical risk factors determine a pathological urodynamic evaluation in patients with multiple sclerosis? an analysis of 100 prospective cases. *World journal of urology* 2013; 31: 229–233

Wyndaele J, Wachter S. Cystometrical Sensory Data from a Normal Population: Comparison of Two Groups of Young Healthy Volunteers Examined with 5 Years Interval. *European urology* 2002; 42: 34–38

2. Veröffentlichung



Article

Clinical Predictors of Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction in Persons with Multiple Sclerosis

Janina Beck ^{1,†} , Anke Kirsten Jaekel ^{1,2,*,†} , Federico Leopoldo Zeller ², Michael Kowollik ², Ines Kurze ³, Albert Kaufmann ⁴, Wolfgang Feneberg ⁵, Anna Brandt ⁶, Peter Flachenecker ⁷, Thomas Henze ⁸, Burkhard Domurath ⁹, Paul Schmidt ¹⁰, Will Nelson Vance ⁹, Franziska Goldschmidt ¹, Ruth Klara Maria Kirschner-Hermanns ^{1,2} and Stephanie C. Knüpfer ¹

- ¹ Department for Neuro-Urology, Clinic for Urology, University Hospital Bonn, 53127 Bonn, Germany; Janina.beck@gmx.de (J.B.); Franziska.Goldschmidt@ukbonn.de (F.G.); Ruth.Kirschner-Hermanns@ukbonn.de (R.K.M.K.-H.); stephanie.knuepfer@ukbonn.de (S.C.K.)
- ² Neuro-Urology, Johanniter Neurological Rehabilitation Center 'Godeshoehe e.V.', 53177 Bonn, Germany; f.zeller@godeshoehe.de (F.L.Z.); kowollik@godeshoehe.de (M.K.)
- ³ Center of Spinal Cord Injuries and Diseases, Department for Paraplegiology and Neuro-Urology, 99438 Bad Berka, Germany; ines.kurze@zentraklinik.de
- ⁴ Department of Neuro-Urology, Kliniken Maria Hilf GmbH, 41063 Moenchengladbach, Germany; Albert.Kaufmann@mariahilf.de
- ⁵ Marianne Strauss Clinic Berg, Therapeutical Center for Patients with Multiple Sclerosis Kempfenhausen GmbH, 82335 Berg, Germany; wolfgang.feneberg@ms-klinik.de
- ⁶ Clinic Segeberg, Neurological Center, 23795 Bad Segeberg, Germany; anna.brandt@segebergerkliniken.de
- ⁷ Neurological Rehabilitation Center Quellenhof, 75323 Bad Wildbad, Germany; Peter.Flachenecker@Sana.de
- ⁸ Neurological Outpatient Practice Dr. Blersch, 93059 Regensburg, Germany; Thomas.Henze@outlook.com
- ⁹ Neuro-Urological Center, Clinic Beelitz GmbH, Neurological Rehabilitation Clinic, Beelitz-Heilstätten, 14547 Beelitz, Germany; bdomurath@yahoo.de (B.D.); Vance@kliniken-beelitz.de (W.N.V.)
- ¹⁰ Statistical Consulting for Science and Research, Große Seestr. 8, 13086 Berlin, Germany; paul.schmidt.mail@gmail.com
- * Correspondence: a.k.jaekel@gmail.com; Tel.: +49-179-9033123
- † These authors contributed equally to this work.



Citation: Beck, J.; Jaekel, A.K.; Zeller, F.L.; Kowollik, M.; Kurze, I.; Kaufmann, A.; Feneberg, W.; Brandt, A.; Flachenecker, P.; Henze, T.; et al. Clinical Predictors of Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction in Persons with Multiple Sclerosis.

Diagnostics **2022**, *12*, 191. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12010191>

Academic Editors: Robert Živadinov and Dejan Jakimovski

Received: 30 November 2021

Accepted: 11 January 2022

Published: 13 January 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: Multiple sclerosis patients often develop neurogenic lower urinary tract dysfunction with a potential risk of upper urinary tract damage. Diagnostic tools are urodynamics, bladder diary, uroflowmetry, and post-void residual, but recommendations for their use are controversial. Objective: We aimed to identify clinical parameters indicative of neurogenic lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis patients. Methods: 207 patients were prospectively assessed independent of the presence of lower urinary tract symptoms. We analyzed Expanded Disability Status Scale scores, uroflowmetry, post-void residual, rate of urinary tract infections, standardized voiding frequency, and voided volume in correlation with urodynamic findings. Results: We found a significant correlation between post-void residual (odds ratio (OR) 4.17, confidence interval (CI) 1.20–22.46), urinary tract infection rate (OR 3.91, CI 1.13–21.0), voided volume (OR 4.53, CI 1.85–11.99), increased standardized voiding frequency (OR 7.40, CI 2.15–39.66), and urodynamic findings indicative of neurogenic lower urinary tract dysfunction. Expanded Disability Status Scale shows no correlation. Those parameters (except post-void residual) are also associated with reduced bladder compliance, as potential risk for kidney damage. Conclusion: Therefore, bladder diary and urinary tract infection rate should be routinely assessed to identify patients who require urodynamics.

Keywords: multiple sclerosis (MS); neuro-urology; neurogenic lower urinary tract dysfunction (NLUTD); Expanded Disability Status Scale (EDSS); post-void residual (PVR); upper urinary tract damage (UUTD); prospective study; bladder diary (BD)

1. Introduction

Neurogenic lower urinary tract dysfunction (NLUTD) is a common and debilitating manifestation of multiple sclerosis (MS). For many people with MS, urinary symptoms may be the most important socially disabling consequences of the condition [1].

Although urinary symptoms are rare (3–10%) at the first presentation of MS, up to 90% of patients experience neurogenic lower urinary tract symptoms (NLUTS) over the course of their disease [2]. Patients suffer mostly from detrusor overactivity (DO) (65%), hypocontractile detrusor (25%), and detrusor sphincter dyssynergia (DSD) (35%) [3].

The severity of MS is rated using the Expanded Disability Status Scale (EDSS) [4]. This scale assesses the level of disability in a range of functional systems, including the bowel and lower urinary tract, to deliver a total score of 0 to 10. Some studies reported several EDSS threshold levels indicative of NLUTD [5–7]. One study found correlations between $EDSS \geq 5.0$ and risk factors for upper urinary tract damage (UUTD) [8]. However, a uniform EDSS threshold does not exist.

Furthermore, there is no consensus on the optimal urological management of MS, although several European national panels have published their own guidelines for such patients [2]. These guidelines are nevertheless contradictory [2], and there is no uniform recommendation regarding referral for urodynamic studies (UDS) [8].

We therefore aimed to investigate clinical parameters and EDSS concerning their predictive value for NLUTD and the risk for UUTD in people with MS.

2. Materials and Methods

2.1. Patients and Assessment

We prospectively included 207 patients with MS originating from 6 clinics specializing in neuro-urology between February 2017 to June 2019.

Inclusion criteria were age > 18 years and written informed consent.

We excluded persons with age < 18 years, non-neurogenic lower urinary tract symptoms (LUTS), pregnancy or breastfeeding, untreated acute lower UTI, or without written informed consent.

All patients completed a two-day bladder diary (BD) to capture data on voided volume per micturition and 24 h voiding frequency.

In addition, we conducted uroflowmetry [9] (including post-void residual (PVR)) and UDS according to ICS standards [10]. Every patient was assessed by EDSS. Information on the occurrence of treated UTIs in the last 6 months was gathered in the patient history.

We investigated correlations between $EDSS \geq 5$ and risk factors for UUTD in our cohort. We chose the EDSS threshold of ≥ 5 with regard to the study by Ineichen et al. [8] and defined the risk factors for UUTD as DO combined with DSD or a reduced bladder compliance < 20 mL/cm H₂O accordingly.

In a further step, we assessed our data to find a threshold value of EDSS regardless of a pre-set threshold which indicates a risk of UUTD or NLUTD.

UDS findings indicative of NLUTD were defined according to current doctrine [9]: first desire to void < 100 mL or strong desire to void < 250 mL or abnormal sensation or bladder capacity < 250 mL or bladder compliance < 20 mL/cm H₂O or any type of DO or DSD.

Furthermore, we assessed the correlation between different clinical parameters and pathological UDS indicative of NLUTD and potential UUTD. We defined the clinical parameters as follows:

Voided volume (VV)	≤ 250 mL or ≥ 500 mL
Urinary tract infections (UTI) rate	>0/6 month
24 h standardized voiding frequency (SVF)	≤ 4 or ≥ 13
Post-void residual (PVR)	>70 mL and >100 mL
Uroflowmetry [9]	abnormal curve or PVR > 100 mL or max flow rate < 10 mL/s

The cut-off values of VV were chosen according to a preliminary analysis of our study cohort and according to good urodynamic practice [9]. The thresholds of SVF, UTI,

and PVR were defined according to the results of a previous investigation [11]. Voiding frequency was standardized (SVF) to a daily urine outtake of 2000 mL. The following formula was used [11]:

$$\text{SVF} = \frac{2000 \text{ mL}}{\text{voided volume (mL/24h)}} \times \text{voiding frequency.}$$

The cut-off values and diagnostics of uroflowmetry were defined according to good urodynamic practice [9].

In addition, we analyzed the correlation between combinations of our defined clinical parameters and pathological UDS findings defined by Ineichen et al. [8] with regard to the potential risk of UUTD:

- Correlation between $\text{SVF} \geq 13 + \text{VV} \leq 250 \text{ mL}$ and compliance $< 20 \text{ mL/cm H}_2\text{O}$.
- Correlation between $\text{SVF} \geq 13 + \text{PVR} > 100 \text{ mL}$ and DSD and DO.
- Correlation between $\text{UTI} > 0/6 \text{ months} + \text{PVR} > 100 \text{ mL}$ and DSD and DO.

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All patients gave their written informed consent. Ethical approval (EK 313/13-University Hospital Bonn) was obtained.

2.2. Statistical Analysis

For all analyses, R language for statistical computing (Version 3.6.0, R Core Team 2019) was used [12]. A statistical assessment of the threshold EDSS was analyzed with 2×2 contingency tables. Clinical parameters correlated to risk factors for NLUTD and UUTD were analyzed with 2×2 contingency tables. Fisher's exact test was used to calculate odds ratios (OR's) and their 95% confidence limits. To assess the prognostic quality of the selected predictors, standard performance measures for binary classifiers were used, namely sensitivity (Sens), specificity (Spec), positive (PPV), and negative predictive values (NPV).

3. Results

3.1. Patient Characteristics, Clinical Parameters, and UDS Findings

We assessed 207 patients, of whom 69.1% (141) were female and 30.9% (63) were male. Patient and disease characteristics are summarized in Table 1.

Table 1. Patient and disease characteristics.

	Mean (SD)	Median (25–75%)	Min–Max	Missing % (n)
Age of patients in years	49.2 (10.7)	49 (41–55)	19–75	1.4% (3)
Age of MS onset in years	35.5 (11)	34 (28–42)	14–71	2.9% (6)
Disease duration in years	13.7 (9.5)	13 (6–20)	0–46	2.9% (6)
MS Type	% (n)			
PPMS	10.9% (22)			2.4% (5)
RRMS	46.5% (94)			
SPMS	42.6% (86)			

SD, standard deviation; MS, multiple sclerosis; PPMS, primary progressive MS; RRMS, relapsing remitting MS; SPMS, secondary progressive MS.

A summary of the collected parameters from BD, uroflowmetry, and UDS, as well as EDSS, is shown in Table 2.

Table 2. Summary of the parameters of BD, uroflowmetry, UDS, and EDSS.

		% (n)	Mean (SD)	Median (25–75%)	Min–Max	Missing % (n)
BD	Daily fluid intake [mL]		1908.7 (619.1)	1850 (1500–2200)	500–5000	2.9% (6)
	Daily urine outtake [mL]		1705.3 (689.7)	1600 (1200–2158)	555–3950	19.3% (40)
	Average VV [mL]		239 (122.6)	215 (150–300)	50–925	18.4% (38)
	Average VF at day		8.2 (3.8)	7 (6–10)	2–30	8.7% (18)
	Average VF at night		1.8 (1.9)	1 (1–2)	0–14	7.7% (16)
UTI	Per 6 month					
	0	74.2% (147)				4.3% (9)
	1	9.6% (19)				
	2	5.6% (11)				
	3	6.6% (13)				
	>3	4% (8)				
EDSS			4.1 (2)	4 (2.5–6)	0.5–8	8.7% (18)
UF	Qmax [mL/s]		1 (12)	16.7 (11–23)	0–68.1	19.3% (40)
	VV [mL]		260.8 (212.3)	209 (120–336.5)	0–1300	14% (29)
	PVR [mL]		80.5 (101.7)	42.5 (12.8–113.2)	0–580	11.1% (23)
	Abnormal curve	55.7% (98)				15% (31)
UDS	First desire to void [mL]		207.5 (126.9)	177 (112–286)	8–710	6.8% (14)
	Strong desire to void [mL]		302.3 (141.5)	286 (202–385)	33–828	14.5% (30)
	Compliance [mL/cm H ₂ O]		63.4 (60.1)	52 (25–83)	0–453.4	3.4% (7)
	DO	40.1% (81)				2.4% (5)
	DSD	31.2% (59)				8.7% (18)
	Max. BC [mL]		405.8 (158)	401 (299–495)	80–1000	3.4% (7)

BD, bladder diary; SD, standard deviation; UTI, urinary tract infections; EDSS, Expanded Disability Status Scale; UF, uroflowmetry; VV, voided volume; VF, voiding frequency; PVR, post-void residual; Qmax, maximum uroflow; UDS, urodynamic study; DO, detrusor overactivity; DSD, detrusor sphincter dyssynergia; max. BC, maximum cystometric bladder capacity.

In our study, 83% (172) of patients with MS had a pathological UDS outcome indicative of NLUTD; 20% (39) showed risk factors for UUTD.

Furthermore, 79% (84/106) of asymptomatic patients (no urinary symptoms) showed abnormal UDS findings indicative of NLUTD, whereas 13% (13/99) of asymptomatic patients showed risk factors for UUTD in their UDS findings. A summary of the presence of LUTS and UDS findings are shown in Table 3.

Table 3. The presence of LUTS and UDS findings indicative of NLUTD and potential UUTD.

Symptomatology with Regard to NLUTD			
		Abnormal UDS	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>
Symptomatic	101	87	88
Asymptomatic	106	79	84
Symptomatology with Regard to Risk of UUTD			
		Abnormal UDS	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>
Symptomatic	101	26	26
Asymptomatic	99	13	13

LUTS, lower urinary tract symptoms; UDS, urodynamic studies; NLUTD, neurogenic lower urinary tract dysfunction; UUTD, upper urinary tract damage.

3.2. EDSS Threshold

The cohort was analyzed with regard to risk factors for UUTD in two patient groups: EDSS < 5 vs. EDSS ≥ 5.

The contingency table showed that there is no obvious difference between reduced compliance with an EDSS < 5 vs. EDSS ≥ 5 (16.7% vs. 12.7%; Table 4). A similar result is obtained for the patients with DO and DSD (9.3% vs. 14.1%; Table 4).

Table 4. Frequency distribution of EDSS and potential risk factors for UUTD.

EDSS	Compliance < 20 mL/cm H ₂ O		DO and DSD	
	No	Yes	No	Yes
<5	83.3% (95)	16.7% (19)	90.7% (107)	9.3% (11)
≥5	87.3% (62)	12.7% (9)	85.9% (61)	14.1% (10)

DO, Detrusor overactivity; DSD, detrusor sphincter dyssynergia; EDSS, Expanded Disability Status Scale.

The data showed no significant differences between the two groups of EDSS (<5 and ≥5) concerning the risk of reduced compliance ($p = 0.53$) or DO and DSD ($p = 0.34$). The predictive power (Sens, Spec, PPV, NPV) of the EDSS threshold value of 5 is limited (Table 5).

Table 5. *p*-values and predictive parameters of EDSS and risk factors for UUTD.

	Odds Ratio	<i>p</i> -Value	Sens	Spec	PPV	NPV
Compliance < 20 mL/cm H ₂ O	0.73 (0.27–1.82)	0.53	0.32	0.61	0.13	0.83
DO and DSD	1.59 (0.57–4.39)	0.34	0.48	0.64	0.14	0.91

UUTD, upper urinary tract damage; DO, detrusor overactivity; DSD, detrusor sphincter dyssynergia; Sens, sensitivity; Spec, specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; significance level of p -value < 0.05.

Data were analyzed to determine a threshold of EDSS that indicated NLUTD or potential UUTD (Figure 1). No increasing or decreasing trend was observed. The AUC-performance measures of the three parameters on the y -axis did not exceed 0.56.

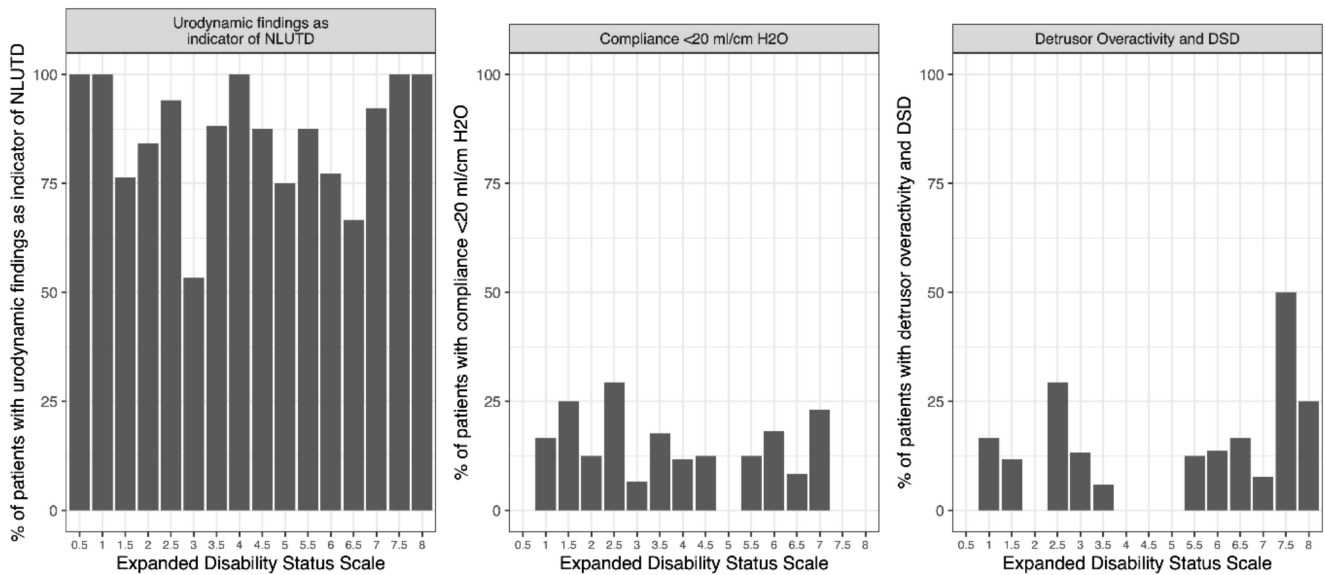


Figure 1. Analysis of Expanded Disability Status Scale threshold. NLUTD, neurogenic lower urinary tract dysfunction; DSD, detrusor sphincter dyssynergia.

3.3. Correlations between Clinical Parameters and UDS Findings Indicative of NLUTD or Potential UUTD

The following clinical parameters had significant correlations with UDS findings indicative of NLUTD: PVR ($p = 0.02/0.00$), SVF $\geq 13/24$ h ($p = 0.00$), VV ≤ 250 mL ($p = 0.00$) and ≥ 500 mL ($p = 0.02$), and UTI $> 0/6$ months ($p = 0.03$) (Table 6).

VV ≥ 500 mL indicates a lower risk of NLUTD with OR 0.3 (CI 0.11–0.87) and p -value 0.02, but the sensitivity is only 10%. SVF $\leq 4/24$ h shows a significant effect on NLUTD with a p -value of 0.03 in two patients.

Significant correlations were found between reduced compliance and the following clinical parameters: VV ≤ 250 mL ($p = 0.01$), SVF $\geq 13/24$ h ($p = 0.00$) and UTI $> 0/6$ months ($p = 0.04$); the OR was > 1.0 . VV ≤ 250 mL showed the best sensitivity with 83%, but a low PPV (19%). SVF $\geq 13/24$ h and UTI $> 0/6$ months showed a sensitivity of 66% and 43% (Table 6).

The correlation of clinical parameters with DO and DSD did not lead to a significant result.

Table 6. Relationship between clinical parameters and UDS indicative of NLUTD and between clinical parameters and reduced compliance.

	Urodynamic Findings Indicative of NLUTD					
	Odds Ratio	p -Value	Sens	Spec	PPV	NPV
SVF $\leq 4/24$ h	0 (0–1.06)	0.03	0.00	0.94	0.00	0.16
SVF $\geq 13/24$ h	7.4 (2.15–39.66)	0.00	0.44	0.90	0.96	0.25
VV ≤ 250 mL	4.53 (1.85–11.99)	0.00	0.64	0.72	0.91	0.31
VV ≥ 500 mL	0.3 (0.11–0.87)	0.02	0.10	0.72	0.62	0.15
Uroflowmetry	1.91 (0.75–5.02)	0.20	0.54	0.62	0.81	0.31
PVR > 70 mL	6.43 (1.87–34.4)	0.00	0.40	0.91	0.95	0.24
PVR > 100 mL	4.17 (1.20–22.46)	0.02	0.30	0.91	0.94	0.21
UTI $> 0/6$ months	3.91 (1.13–21.00)	0.03	0.29	0.91	0.94	0.20

Table 6. Cont.

	Compliance < 20 mL/cm H ₂ O					
	Odds Ratio	<i>p</i> -Value	Sens	Spec	PPV	NPV
SVF ≤ 4/24 h	0 (0–28.03)	1.00	0.00	0.99	0.00	0.84
SVF ≥ 13/24 h	3.7 (1.51–9.61)	0.00	0.66	0.66	0.27	0.91
VV ≤ 250 mL	3.91 (1.22–16.56)	0.01	0.83	0.45	0.19	0.94
VV ≥ 500 mL	0.59 (0.06–2.71)	0.74	0.09	0.86	0.09	0.86
Uroflowmetry	0.25 (0.02–1.39)	0.09	0.22	0.46	0.03	0.88
PVR > 70 mL	0.75 (0.27–1.94)	0.66	0.30	0.64	0.13	0.84
PVR > 100 mL	0.76 (0.23–2.11)	0.64	0.22	0.73	0.12	0.84
UTI > 0/6 months	2.52 (1.03–6.10)	0.04	0.43	0.77	0.25	0.88

3.4. Influence of Combined Clinical Parameters on UDS Findings Indicative of Potential UUTD

The combination of SVF ≥ 13/24 h and VV ≤ 250 mL showed a significant correlation with compliance < 20 mL/cm H₂O (OR 3.36, CI 1.23–9.06, *p* = 0.009). However, our data indicated a low sensitivity (0.46) and PPV (0.27).

A combined assessment of SVF ≥ 13/24 h and PVR > 100 mL with DO and DSD yielded no statistically significant evidence (*p* = 0.413).

A potential correlation was also observed between the combination of UTI > 0/6 months and PVR > 100 mL with DO and DSD. This combination was not significant (*p* = 1.00).

4. Discussion

Several recommendations and consensus documents on the management of urinary disorders in multiple sclerosis patients propose that EDSS is a decision-making factor for further urological investigations [5,8,13–15]. However, no global threshold value of EDSS exists [2]. Furthermore, the clinical value with regard to storage and voiding symptoms is still unclear [16].

Our data demonstrate no reliable correlation between EDSS ≥ 5 and the risk of UUTD. Furthermore, we found no other threshold value of EDSS that indicates NLUTD or the risk of UUTD. In contrast to our data, previous studies have demonstrated a significant association between EDSS and abnormal UDS findings [5–8]. However, only one study [8] investigated the correlation between EDSS and risk factors of UUTD, and it included only patients with lower urinary tract symptoms (LUTS). In contrast, we assessed a cohort that was not divided into LUTS and non-LUTS cases. This may have affected the detailed composition of the EDSS and thus biased the results. Ineichen et al. [8] stated that most patients with higher EDSS will have LUTS. Despite this, due to the impact of eight functional systems (pyramidal, cerebellar, brainstem, sensory, bowel and bladder, visual, cerebral, other) on the EDSS, patients with a similar EDSS are not necessarily a homogenous group in terms of LUTS. Wiedemann et al. [5] assessed only patients with LUTS and had a mean EDSS similar to ours: 4.5 (±2.3). Based on their findings, they recommended a UDS for all patients with EDSS ≥ 6.5 [5]. In contrast, Nakipoglu et al. [17] investigated a cohort with and without LUTS. They did not establish a relationship between disease characteristics and urodynamic findings. Their mean EDSS was 5.1 (±2.2) and similar to the cohort with LUTS of Ineichen et al. [8]. A high diversity regarding correlations between EDSS, LUTS, and urodynamic findings also exists in other studies [6,7,18]. The inconsistent definition of pathological UDS findings and the bias of UDS interpretation hamper a comparison of the various studies. Nevertheless, the lack of a standard EDSS threshold is reflected in the different guidelines/recommendations. Italian [15] and Spanish [14] consensus documents recommend further neuro-urological examination based on an EDSS of 3, whereas a French algorithm emphasized an EDSS ≥ 6 as a red flag for neuro-urological consultation [13]. In contrast, a recent multinational consensus statement [16] presented EDSS as a useful tool for measuring the progression of neurological disability, but in terms of assessing LUTS in

persons with MS the consensus group recommends LUT-specific questionnaires instead of EDSS [16].

NLUTS are common symptoms among persons with MS [2] and can significantly impair quality of life [3]. Furthermore, NLUTD is the main reason for morbidity and hospitalization [6]. Nevertheless, published data suggest an under-diagnosis of NLUTD (up to 48%) and non-optimized or under-treatment in persons with MS [14]. Previous studies have highlighted that a significant proportion of asymptomatic patients with MS have NLUTD [18,19], and the absence of symptoms is poorly reflected by UDS [3]. Focusing on asymptomatic patients, the present study revealed UDS results indicative of NLUTD in 79% of asymptomatic patients, whereas 13% of asymptomatic patients showed risk factors for UUTD. A similar result was described by Bemelmans et al. [18], who revealed abnormal UDS results in 52% of patients without any urinary complaints. They saw a hyposensitive bladder as a reason for this number of asymptomatic patients. These results are in line with Nakipoglu et al., who could not find a significant correlation between urinary symptoms and urodynamic findings [17]. However, this issue is reflected in different guidelines that recommend more in-depth examinations for asymptomatic patients [14,15,19], even though the algorithms recommending UDS are different. In contrast, the UK consensus recommends bladder management corresponding to LUTS [20]: UDS is recommended only in the event of surgical treatment or if conservative treatment fails. The British expert panel pointed out that UDS results are unlikely to influence management procedures and UUTD is rare in persons with MS [20]. Similarly, the Turkish consensus report recommends invasive UDS only in the event of UUTD and/or failure of conservative treatment [21]. On the other hand, other guidelines state that adequate treatment can reduce the risk of UUTD or even prevent it, and it is essential to detect at-risk patients as early as possible [8,14]; therefore, there is a need for additional parameters indicating NLUTD regardless of the presence of LUTS. Our study showed that additional clinical parameters were useful for identifying patients who required further neuro-urological assessment. In addition to the well-known parameters PVR and rate of UTI, we found increased SVF to be indicative of NLUTD and UUTD. SVF was first assessed by Domurath et al. [11] as part of a newly evaluated algorithm in the neuro-urological assessment of persons with MS. A significant correlation between DO and SVF was found with a cut off $\geq 13/24$ h, 95.5% of the patients showed abnormal UDS results [11]. We assessed increased SVF as a single parameter and obtained significant correlations to UDS findings indicative of NLUTD. Furthermore, our data showed a significant correlation with reduced bladder compliance, which is considered a risk factor for UUTD [8].

According to our data, another novel clinical parameter in terms of NLUTD is $VV \leq 250$ mL. It proved to be indicative of NLUTD and the risk of UUTD and had the best prognostic performance of the tested parameters. VV has been shown to be a useful measure of efficacy regarding the medical treatment of overactive bladder (OAB) [22]. Van Brummen et al. [23] demonstrated an association between frequent symptoms of OAB and lower maximum VV. To the best of our knowledge, our study is the first to assess VV with regard to abnormal UDS findings in persons with MS and no cut-off of voided volume in relation to NLUTD exists; therefore, we used the cut-off value of 250 mL in accordance with our BD data. Even though the use of bladder diaries is recommended in several guidelines [13,15,16,19], the recommended criteria for further investigations differ considerably [15,19]. None of the recommendations are based on the details of a BD, and all guidelines [13,15,16,19] point out that a BD should be used if patients report LUTS.

For this reason, we must emphasize that urological symptoms in our study cohort poorly reflect abnormalities in SVF or VV. 52% of the asymptomatic patients with NLUTD had bladder diaries with a $VV \leq 250$ mL. 35% of the asymptomatic patients with NLUTD showed an $SVF \geq 13/24$ h. This underlines the need for an objective tool for determining abnormalities in voiding issues. A bladder diary can be this tool as it is a simple, non-invasive, and cost-efficient instrument for objectifying symptoms and disorders. Furthermore, the asymptomatic patients included almost 22% with $UTI > 0/6$ months; therefore, we recom-

mend the routine use of a bladder diary and an assessment of UTIs in persons with MS. Those with $VV \leq 250$ mL, $SVF \geq 13/24$ h, or $UTI > 0/6$ months should soon undergo UDS.

It must be noted that risk factors for UUTD were adopted from spina-bifida and spinal-cord-injury patients, who have a higher incidence of kidney damage than persons with MS [24]. Furthermore, it must be borne in mind that UDS in asymptomatic healthy individuals have generated variable results [25]. Finally, data were collected by highly specialized neuro-urological departments, and thus the recorded baseline characteristics of patients may deviate from those in less specialist settings.

5. Conclusions

Persons with MS should be examined for NLUTD regardless of LUTS. Our study revealed that voided volume ≤ 250 mL, voiding frequency $\geq 13/24$ h, and $UTI > 0/6$ months are clinical parameters indicative of NLUTD and the potential risk of UUTD in persons with MS. To determine these parameters, BD and an assessment of UTIs are mandatory for every patient with MS. Affected patients should soon undergo UDS.

Author Contributions: Conceptualization, B.D., R.K.M.K.-H. and S.C.K.; funding acquisition, R.K.M.K.-H.; investigation, F.L.Z., M.K., I.K., A.K., W.F., A.B., P.F., T.H., B.D. and W.N.V.; methodology, A.K.J.; project administration, J.B.; software, P.S.; supervision, S.C.K.; validation, P.S.; visualization, F.G.; writing—original draft, J.B. and A.K.J.; writing—review & editing, A.K.J. and S.C.K. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: Main funding was provided by the German charity fund, Förderverein zur Kontinenzforschung und Kontinenzaufklärung e.V.; Karmeliterhöfe, Karmeliterstr. 10, 52064 Aachen, Germany. (Grant No 17/002).

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of University Hospital Bonn (protocol code EK 313/13).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy.

Acknowledgments: The authors would like to thank the MS Consensus Group (partly funded by Coloplast), which developed an algorithm for classifying persons with MS and alerted us to the necessity of this research, and the neuro-urology team at the Johanniter Neurologic Rehabilitation Centre ‘Godeshoehe e.V.’, in Bonn, Germany.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Chancellor, M.B.; Blaivas, J.G. Urological and sexual problems in multiple sclerosis. *Clin. Neurosci.* **1994**, *2*, 189–195.
- Aharony, S.M.; Lam, O.; Corcos, J. Evaluation of lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis patients: Review of the literature and current guidelines. *Can. Urol. Assoc. J.* **2017**, *11*, 61–64. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Litwiller, S.; Frohman, E.; Zimmern, P. Multiple sclerosis and the urologist. *J. Urol.* **1999**, *161*, 743–757. [[CrossRef](#)]
- Kurtzke, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* **1983**, *33*, 1444. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Wiedemann, A.; Kaeder, M.; Greulich, W.; Lax, H.; Priebe, J.; Kirschner-Hermanns, R.; Füsgen, I. Which clinical risk factors determine a pathological urodynamic evaluation in patients with multiple sclerosis? An analysis of 100 prospective cases. *World J. Urol.* **2013**, *31*, 229–233. [[CrossRef](#)]
- Giannantoni, A.; Scivoletto, G.; Di Stasi, S.M.; Grasso, M.G.; Agrò, E.F.; Collura, G.; Vespasiani, G. Lower urinary tract dysfunction and disability status in patients with multiple sclerosis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **1999**, *80*, 437–441. [[CrossRef](#)]
- Koldewijn, E.L.; Hommes, O.R.; Lemmens, W.A.; Debruyne, F.M.; van Kerrebroeck, P.E. Relationship between lower urinary tract abnormalities and disease-related parameters in multiple sclerosis. *J. Urol.* **1995**, *154*, 169–173. [[CrossRef](#)]
- Ineichen, B.V.; Schneider, M.P.; Hlavica, M.; Hagenbuch, N.; Linnebank, M.; Kessler, T.M. High EDSS can predict risk for upper urinary tract damage in patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* **2018**, *24*, 529–534. [[CrossRef](#)]

9. Schäfer, W.; Abrams, P.; Liao, L.; Mattiasson, A.; Pesce, F.; Spangberg, A.; Sterling, A.M.; Zinner, N.R.; Kerrebroeck, P.V. Good urodynamic practices: Uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurour. Urodyn.* **2002**, *21*, 261–274. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Rosier, P.F.W.; Schaefer, W.; Lose, G.; Goldman, H.B.; Guralnick, M.; Eustice, S.; Dickinson, T.; Hashim, H. International Continence Society Good Urodynamic Practices and Terms 2016: Urodynamics, uroflowmetry, cystometry, and pressure-flow study. *Neurourol. Urodyn.* **2017**, *36*, 1243–1260. [[CrossRef](#)]
11. Domurath, B.; Kurze, I.; Kirschner-Hermanns, R.; Kaufmann, A.; Feneberg, W.; Schmidt, P.; Henze, T.; Flachenecker, P.; Brandt, A.; Vance, W.N.; et al. Neurourological assessment in people with multiple sclerosis (MS): A new evaluated algorithm. *Mult. Scler. Relat. Disord.* **2020**, *44*, 102248. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Team, R. *Core. R: A Language and Environment for Statistical Computing*; R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria, 2017.
13. Amarenco, G.; Chartier-Kastler, E.; Denys, P.; Jean, J.L.; de Sèze, M.; Lubetzski, C. First-line urological evaluation in multiple sclerosis: Validation of a specific decision-making algorithm. *Mult. Scler. J.* **2013**, *19*, 1931–1937. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Medina-Polo, J.; Adot, J.M.; Allué, M.; Arlandis, S.; Blasco, P.; Casanova, B.; Matias-Guiu, J.; Madurga, B.; Meza-Murillo, E.R.; Müller-Arteaga, C.; et al. Consensus document on the multidisciplinary management of neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Neurourol. Urodyn.* **2020**, *39*, 762–770. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Ghezzi, A.; Carone, R.; Del Popolo, G.; Amato, M.P.; Bertolotto, A.; Comola, M.; Del Carro, U.; Di Benedetto, P.; Giannantoni, A.; Lopes de Carvalho, M.L.; et al. Recommendations for the management of urinary disorders in multiple sclerosis: A consensus of the Italian Multiple Sclerosis Study Group. *Neurol. Sci.* **2011**, *32*, 1223–1231. [[CrossRef](#)]
16. Averbeck, M.A.; Iacovelli, V.; Panicker, J.; Schurch, B.; Finazzi Agrò, E. Urodynamics in patients with multiple sclerosis: A consensus statement from a urodynamic experts working group. *Neurourol. Urodyn.* **2020**, *39*, 73–82. [[CrossRef](#)]
17. Nakipoglu, G.F.; Kaya, A.Z.; Orhan, G.; Tezen, O.; Tunc, H.; Ozgirgin, N.; Ak, F. Urinary dysfunction in multiple sclerosis. *J. Clin. Neurosci.* **2009**, *16*, 1321–1324. [[CrossRef](#)]
18. Bemelmans, B.L.H.; Hommes, O.R.; Van Kerrebroeck, P.E.V.; Lemmens, W.A.J.G.; Doesburg, W.H.; Debruyne, F.M.J. Evidence for Early Lower Urinary Tract Dysfunction in Clinically Silent Multiple Sclerosis. *J. Urol.* **1991**, *145*, 1219–1224. [[CrossRef](#)]
19. De Sèze, M.; Ruffion, A.; Denys, P.; Joseph, P.-A.; Perrouin-Verbe, B. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: Review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult. Scler. J.* **2007**, *13*, 915–928. [[CrossRef](#)]
20. Fowler, C.J.; Panicker, J.N.; Drake, M.; Harris, C.; Harrison, S.C.W.; Kirby, M.; Lucas, M.; Macleod, N.; Mangnall, J.; North, A.; et al. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *Postgrad. Med. J.* **2009**, *85*, 552–559. [[CrossRef](#)]
21. Çetinel, B.; Tarcan, T.; Demirkesen, O.; Özyurt, C.; Şen, İ.; Erdoğan, S.; Siva, A. Management of lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis: A systematic review and Turkish consensus report. *Neurourol. Urodyn.* **2013**, *32*, 1047–1057. [[CrossRef](#)]
22. Colli, E.; Parazzini, F.; Olivieri, L.; Cipriani, S.; Bertozzi, R.; Meschia, M.; Montorsi, F. Number of Daytime Micturations and Volume Voided per Micturition in the Evaluation of Efficacy of Drugs for Overactive Bladder: Findings from Randomized Clinical Trials. *Eur. Urol.* **2007**, *52*, 525–530. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Van Brummen, H.J.; Heintz, A.P.M.; van der Vaart, C.H. The association between overactive bladder symptoms and objective parameters from bladder diary and filling cystometry. *Neurourol. Urodyn.* **2004**, *23*, 38–42. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Musco, S.; Padilla-Fernández, B.; Del Popolo, G.; Bonifazi, M.; Blok, B.F.M.; Groen, J.; 't Hoen, L.; Pannek, J.; Bonzon, J.; Kessler, T.M.; et al. Value of urodynamic findings in predicting upper urinary tract damage in neuro-urological patients: A systematic review. *Neurourol. Urodyn.* **2018**, *37*, 1522–1540. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Wyndaele, J.; Wachter, S.D. Cystometrical Sensory Data from a Normal Population: Comparison of Two Groups of Young Healthy Volunteers Examined with 5 Years Interval. *Eur. Urol.* **2002**, *42*, 34–38. [[CrossRef](#)]

2 Danksagung

Ich möchte zuallererst meiner Betreuerin Fr. Dr. Anke Jaekel für die gute Betreuung danken. Sie hatte immer ein offenes Ohr für mich und kurzfristige Rücksprachen waren jederzeit möglich.

Zudem danke ich Frau Prof. Kirschner-Hermanns für die Initiierung des Projektes und die gute Zusammenarbeit, auch mit dem Team der Godeshöhe, insbesondere Herrn Kowollik und Dr. Zeller.

Abschließend möchte ich noch meiner Familie und Freunden danken, welche mir jederzeit unterstützend zur Seite standen.