

TERAPIE DYSFUNKCÍ MOČOVÝCH CEST U PACIENTŮ S ROZTROUŠENOU SKLERÓZOU

MUDr. Jan Krhut¹, MUDr. Karel Mainer¹, MUDr. Olga Zapletalová²

¹Urologické oddělení FNŠP Ostrava-Poruba

²Neurologická klinika FNŠP Ostrava-Poruba

Roztroušená skleróza je systémové autoimunitní onemocnění postihující bílou hmotu mozku a míchy. Dochází k demyelinizaci nervových vláken a axonální ztrátě zejména v oblasti periventriculární, v mozковém kmeni, mozečku a postranních a zadních provazcích míchy. Ve velkém procentu případů patří do obrazu onemocnění též symptomatologie urologická ve smyslu mikčních potíží (vysoká frekvence močení, urgencye, urgentní inkontinence, projevy detruzoro-sfinkterické dyssynergie), ale i závažného poškození horních močových cest. Proto je urologická terapie zaměřena jednak na zlepšení kontinence, resp. komfortu mikce a tím i kvality života, ale také na důslednou protekci horních cest močových. Autoři shrnují současné konzervativní i operační možnosti terapie mikčních symptomů s důrazem na komplexnost a individualizaci léčby.

Klíčová slova: demyelinizace, urgencye, detruzoro-sfinkterická dyssynergie, farmakoterapie, neuromodulace.

Úvod

Roztroušená skleróza je systémové autoimunitní onemocnění postihující bílou hmotu mozku a míchy. V důsledku chronického zánětu dochází ke vzniku ložisek demyelinizace a axonálního poškození zejména v oblasti periventriculární, v mozkovém kmeni, mozečku a postranních a zadních provazcích spinální míchy. Následkem je pak výrazně zpomalení rychlosti vedení nervového vzruchu. S prevalencí asi 100/100 000 obyvatel (30–150/100 000) patří k nejčastějším neurologickým autoimunitním onemocněním u nás (16). Stejně jako u ostatních autoimunitních onemocnění jsou postiženy více ženy, a to v poměru 2–4:1. Onemocnění začíná většinou mezi 20.–40. rokem, jen vzácně v dětství a po 50. roce věku. Klinický obraz onemocnění je velmi pestrý, zahrnuje v různé míře postižení pyramidových, mozečkových i kmenových funkcí, poruchy senzitivity, autonomního nervového systému, smyslových funkcí (zejména zraku) a poruchy intelektu a chování. Vzhledem k tomu, že v 35–97 % jsou postiženy struktury podílející se na inervaci dolních močových cest, patří i mikční potíže mezi hlavní symptomy roztroušené sklerózy. U 9 % pacientů jsou to první a u 2 % pacientů také jediné symptomy onemocnění (32). Vzhledem k typickým predilekčním lokalizacím ložisek demyelinizace ve spinální míše jsou nejčastějšími projevy symptomy postižení horního motoneuronu (2), vyjimečně dochází k izolované lézi dolního motoneuronu. Urgence se vyskytuje u 24–86 %, frekvence u 17–65 %, urgentní inkontinence u 34–72 % pacientů. U 40 % pacientů dochází na podkladě suprapontinní léze i ke vzniku tzv. detruzoro-sfinkterické dyssynergie (DSD – absence relaxace sfinkteru při nástupu kontrakce detruzoru před započítáním mikce). V 25–49 % případů (častěji u mužů) se setkáváme s klinickými projevy DSD jako jsou retardace startu, pocit močení proti odporu a pocit postmikčního rezidua (3). Jestli je něco charakteristické pro mikční symptomy u roztroušené sklerózy, pak je to velká intraindividuální variabilita, dynamika symptomů v čase a obecná tendence ke zhoršování.

Závažným zjištěním je až 21 % incidence postižení horních cest močových u pacientů s roztroušenou sklerózou,

kteří pak mnohdy výrazně limituje délku a kvalitu života nemocných (13). U části nemocných je prokázána souvislost mezi postižením horních cest močových a nedostatečnou nebo inadekvátní léčbou dysfunkcí cest dolních. To akcentuje nutnost komplexního a dlouhodobého sledování pacientů s roztroušenou sklerózou ze strany urologa.

Inervace dolních cest močových

Inervace dolních cest močových je velmi složitá, několikaúrovňová a v některých aspektech ještě ne zcela objasněná. Základní inervační osa zahrnuje šedou kůru mozkomíšy, pontinní mikční centrum, sakrální mikční centrum ve výši S2–S4 a periferní autonomní a somatické nervy. Porucha na kterékoliv úrovni se projeví nutně i na dynamice dolních močových cest. Intaktní jímací a vypuzovací funkce močového měchýře zajišťuje koordinovaná činnost sympatického, parasympatického a somatického nervového systému. Sympatikus vychází z hrudní a lumbální míchy ve výši Th 10 – L2 a cestou plexus hypogastricus inervuje zejména oblast trigona, hrdla močového měchýře a proximální uretry. Právě zde je ve svalovině lokalizováno největší množství adrenergních alfa-receptorů, které na podráždění přirozeným neurotransmitérem noradrenalinem reagují svalovou kontrakcí. Beta-adrenergní receptory jsou lokalizovány především ve fundu močového měchýře a na podráždění reagují svalovou relaxací. Parasympatická inervace vychází ze sakrální míchy, pokračuje cestou plexus pelvicius a směřuje především k fundu močového měchýře, kde je lokalizováno nejvíce muskarinových receptorů, které na podráždění acetylcholinem odpovídají kontrakcí svalového vlákna. Nikotinové parasympatické receptory jsou lokalizovány v oblasti uretrálního sfinkteru a na podráždění reagují relaxací. Somatická inervace odstupuje ze sakrální míchy a inervuje svaly pánevního dna cestou nervus pudendus.

V jímací fázi mikčního cyklu tedy převládá tonus sympatiku, který zajišťuje relaxaci detruzoru a kontrakci hladké svaloviny hrdla močového měchýře a proximální uretry, v mikční fázi dojde podrážděním muskarinových receptorů ke kontrakci detruzoru a současným podrážděním nikotinových receptorů ke snížení výtokového odporu.

Diagnostika

V anamnéze se snažíme zjistit údaje o frekvenci mikce, četosti urgencí, frekvenci epizod urgentní inkontinence. Pátráme cílenými dotazy po známkách eventuálně přítomnosti subvezikální obstrukce (slabý přerušovaný proud moči, nutnost tlačit při započetí mikce, pocit rezidua), která může být známkou přítomnosti detruzoro-sfinkterické dyssynergie, ale i hypokontraktility detruzoru. Zjišťujeme i údaje o případných potížích s defekací a ve vita sexualis. Anamnestické údaje doplňuje pečlivě vedená mikční karta, do které pacienti zaznamenávají čas a množství vypité tekutiny, čas a množství vymočené moči, počet urgencí, počet spotřebovaných vložek atd. Obligatorní je pečlivé vyšetření neurologického stavu (senzitivita v dermatomech S2-S5, tonus a schopnost volní kontrakce análního sfinkteru, anorektální a bulbokavernózní reflex) (30). Dále provádíme celkové a kulti-vační vyšetření moči, transabdominální sonografii, případně vylučovací urografii k ověření stavu horních močových cest. V indikovaných případech doplňujeme izotopové vyšetření funkce ledvin, kalibraci uretry a cystoskopii. Dynamiku dolních močových cest lze vizualizovat velmi dobře rovněž introitální sonografií (20). Klíčový význam v diagnostice má urodynamické vyšetření, sestávající se ze screeningové uroflowmetrie se synchronním záznamem EMG análního svěrače a plnicí cystometrie. Při patologickém nálezu na UFM a/nebo relevantních anamnestických údajích budících podezření na možnou přítomnost subvezikální obstrukce doplňujeme průtokově manometrickou studii rovněž souběžně s elektromyografií análního sfinkteru. Bez provedení pečlivého urodynamického vyšetření lze správnou diagnózu s relevantními terapeutickými konsekvencemi stanovit jen v 27% případů (4). Pravděpodobně nejčastějším urodynamickým nálezem je obraz kombinace hyperreflexie detruzoru s detruzorovou hypokontraktilitou s nebo bez detruzoro-sfinkterické dyssynergie (27).

Terapie

Terapie zahrnuje jak systematickou imunomodulační léčbu základního onemocnění v režii neurologa, tak symptomatickou léčbu dysfunkcí močových cest, o které pojednáváme níže.

Konzervativní terapie

Farmakoterapie

A. Farmaka inhibující kontraktilitu detruzoru

Anticholinergika

Jsou v současné době nejpoužívanější farmaka v léčbě hyperreflexního měchýře. Jedná se o terciární aminy – oxybutynin (Ditropan, Uroxal), propiverin (Mictinorm) a kvartérní amoniové báze – trospiumchlorid (Spasmo-Urgenin, Spasmex). Tyto sloučeniny působí především specifickou bloádou muskarinových receptorů, v menší míře též přímým spasmolytickým účinkem na hladkou svalovou buňku. Terciární aminy mají navíc i omezený lokálně anestetický efekt.

Mezi jejich nesporné klady patří vysoká efektivita inhibice detruzoru, klinický efekt léčby je uváděn mezi 30–86% (37). Dalšími výhodami je rychlý nástup účinku a v neposlední řadě i relativně přijatelná cena. Naopak mezi zápory se řadí vysoké množství nežádoucích účinků, zejména xerostomie, obstipace, bolesti hlavy a poruch akomodace, které si v 8–20% pacientů vynutily předčasné ukončení léčby (1). Proto byly kromě perorálního podání hledány i další aplikační cesty a logicky byly nejdříve ověřovány možnosti intravezikální terapie. Madersbacher ve své pilotní studii uvádí, že absorpce oxybutyninu vezikální sliznicí je kvantitativně lepší v porovnání s absorpcí po perorálním podání, je však prolongovaná. Tím dochází k eliminaci rychlého vzestupu sérové hladiny oxybutyninu po perorálním podání, který je pravděpodobně příčinou nepříjemných nežádoucích účinků. Ve skupině 6 pacientů s neurogenní vezikou po míšni lézi zaznamenal po intravezikální aplikaci oxybutyninu 20% nárůst kapacity močového měchýře a více než 60% redukcí maximálního detruzorového tlaku. Během léčby nezaznamenal žádné nežádoucí účinky (24). Podobných výborných výsledků dosáhli i další autoři u pacientů s neurogenními i non-neurogenními dysfunkcemi (6, 25, 26, 29).

Ojedinelým pokusem o parenterální cestu podání anticholinergik je práce Blaivasova, který podával propanthelin (syntetický analog atropinu se smíšenými anti-muskarinovými a anti-nikotinovými účinky) intramuskulárně v dávce 15 mg. Ve skupině 42 pacientek dosáhl urodynamicky verifikované inhibice netlumených kontrakcí v 79%, klinické konsekvence však nebyly uspokojivé (5).

Další možnou cestou podání je cesta rektální. Na tuto možnost upozornil v r. 1997 Collas (10). Principem je stejně jako u intravezikálního podání prolongovaná absorpce farmaka sliznicí rekta se z toho plynoucími výhodami, ovšem při minimální invazivitě. O klinických výsledcích rektálního podání oxybutyninu referoval Delaere (11), který dosáhl 73% úspěšnosti při 20% míře nezávažných nežádoucích účinků.

Blokátory kalciových kanálů

Úloha kalciových iontů v přenosu extracelulárních stimulů do intracelulárního prostředí je známá a relativně dobře prozkoumaná jak v příčně pruhovaném, tak i hladkém svalstvu.

Nifedipin (Nifedipin, Cordipin, Adalat, Cordafen, Cotrend, Nifexal, Nifesan, Pidilat), který patří do skupiny antagonistů kalcia I. generace byl zkoušen v řadě studií zejména pro svůj velmi příznivý poměr mohutného účinku na hladkou svalovinu a velmi malého účinku na převodní systém srdeční a srdeční kontraktilitu. I když byla jeho účinnost prokázána jak ve zvířecím experimentu, tak na izolované buňce lidského detruzoru in vitro, nedoznalo klinické využití nifedipinu většího rozšíření. V poslední době jen Dykstra (12) doporučuje podávání 10 mg nifedipinu před instrumentací v dolních močových cestách u pacientů s vysokou míšni lézí k prevenci vzniku netlumených kontrakcí.

Sympatomimetika

Efedrin jako neselektivní alfa-, beta-adrenergní agonista může najít teoreticky uplatnění i v léčbě urgentní inkontinence. Jeho účinek je vysvětlován stimulací beta-adrenergních receptorů, jež vede k inhibici detruzoru. V ojedinělé práci na toto téma hodnotí Castleden efekt podání efedrinu u 16 pacientek a 8 pacientů se symptomatologií hyperaktivního měchýře. Při dávce 3× 15–30 mg pozoroval u 33 % pacientů plnou kontinenci, u dalších 55 % došlo k výraznému zlepšení. Navíc zaznamenal v souboru signifikantní nárůst cystometrické kapacity a uretrálního tlaku (7). Ostatní studie, které se zabývaly efektem podání selektivních beta-agonistů neprokázaly signifikantní úspěšnost této terapie (8).

Tricyklická antidepresiva

Jsou již dlouhou dobu empiricky používána v léčbě hyperreflexního detruzoru, ale mechanismus jejich účinku není ještě plně objasněn.

Imipramin (Melipramin) má alfa- i beta-adrenergní účinek, neboť blokuje zpětné vychytávání noradrenalinu v postganglionárních sympatických nervových zakončích. Stimulací alfa- adrenergních receptorů zvyšuje výtokový odpor, stimulací beta-receptorů pak inhibuje detruzor, což vede k nárůstu kapacity močového měchýře.

Navíc má slabý centrální anticholinergní účinek a prokázán byl i přímý tlumivý účinek na svalovou buňku detruzoru, který není zprostředkován ani cholinergně, ani adrenergně.

Blokátory fosfodiesterázy

Fosfodiesteráza je enzym, který se významně podílí na intracelulární regulaci svalové kontrakce. Její inhibitory snižují množství intracelulární energie využitelné k činnosti neuromuskulární jednotky. Jako vazodilatans s notropním účinkem je i u nás běžně používán vinpocetin (Cavinton), který inhibuje izoenzym fosfodiesterázu PDE-I. Na možnost jeho využití upozornil Truss, který udává zlepšení symptomů u 57,9 % pacientů spolu se signifikantním nárůstem cystometrické kapacity (39).

Zásadní komplikací terapie všemi inhibitory detruzoru může být nárůst reziduální moči až úplná retence, pročež je nutno často kombinovat farmakoterapii s intermitentní katetrizací (viz dále).

B. Farmaka snižující subvezikální výtokový odpor

Centrální myorelaxancia

Jsou užívána s cílem redukovat tonus zevního sfinkteru uretry při detruzoro-sfinkterické dyssynergii. V praxi však nejsou účinky na dolní močové cesty objektivně prokázatelné (18, 35).

Blokátory alfa-sympatických receptorů

Jsou široce využívány v jiných oblastech urologie (léčba benigní hyperplazie prostaty) s vynikajícím efektem, ale v te-

rapii neurogenických dyssynergií je jejich účinnost dle literárních údajů (40) i podle vlastních zkušeností sporná.

Čistá intermitentní katetrizace

Byla popsána Lapedesem (21) a u nás pak široce popularizována Hanušem (15). Používáme ji u pacientů s velkým objemem reziduální moči a u pacientů, u nichž byl původně hyperreflexní detruzor konvertován (farmakologicky, či chirurgicky) na detruzor akontraktilní. Slouží jako profylaxe infektu, protekce horních močových cest a v neposlední řadě i prostředek k dosažení kontinence – namísto frekventního močení v malých porcích s urgencemi a urgentní inkontinencí evakuuje pacient relativně komfortně měchýř cévkou jen 4–6 denně. V současné době byla znovu otevřena otázka, zdali má být katetrizace „jen“ čistá nebo musí-li být sterilní (34).

Elektrostimulační terapie

Snaha o využití elektrického proudu v humánní medicíně je velmi stará. Snad nejstarší popis elektroterapie pochází z r. 46 n. l. od Řimana Scribonia Larga, který příkladem rejnoka elektrického na povrch těla léčil dnu a bolesti hlavy (14). V moderní době pak v r. 1878 poprvé využil dánský chirurg Saxtorph elektrické stimulační v léčbě stresové inkontinence. Hlavní rozvoj zájmu o elektrostimulaci se pak datuje od poloviny 50. let našeho století a úzce souvisí s rozšířením poznatků o fyziologii vedení nervového vzruchu a fyziologii kontinence.

Účinek elektrostimulace v léčbě hyperreflexního detruzoru lze vysvětlit několika mechanismy:

- a) inhibicí detruzoru stimulací aferentní složky n. pudendus, kterou dochází k přímému útlumu jádra n. pelvis v sakrální míše a přenesené aktivaci sympatického n. hypogastricus
- b) inhibicí detruzorového reflexu na supraspinální úrovni
- c) relaxací svalstva pánevního dna.

Během dlouhé doby vývoje elektrostimulační terapie bylo popsáno několik odlišných technik s využitím různých druhů elektrod. V léčbě neurogenických dysfunkcí močových cest byly nejlepší výsledky publikovány s transkutánní elektroneurostimulací n. pudendus (TENS-P), která byla popsána Knollovou v r. 1992. Využívá stimulaci aferencí n. pudendus z bezprostřední blízkosti nalepením povrchových elektrod u muže na dorsum penisu (n. dorsalis penis), u ženy na malé stydké pysky (n. clitoridis) (23, 41).

Laseroterapie

V poslední době se objevilo několik prací zabývajících se možností léčby hyperaktivního měchýře u žen biostimulační laseroterapií (19, 22), která je od počátku 60. let hojně využívána zejména v dermatologii, stomatologii, neurologii, sportovní medicíně, ale i chirurgii a traumatologii (28). Dnes není jednoznačně objasněn mechanismus biologického působení biostimulačních („soft“) laserů, v mnoha studiích však byl objektivně prokázán jejich účinek jak na úrovni buněčné (zvýšení syntézy DNA a RNA, stimulační mitochondriální a makrofágové aktivity, změny potenciálů bu-

něčných membrán, zvýšení produkce ATP, prostaglandinů, serotoninu, endorfinů, imunoglobulinů, albuminu a mnohé další), tak na úrovni tkáňové (zlepšení vegetativní inervace, zlepšení mikrocirkulace, zvýšení fibroprodukce).

Principem léčby je opakované ozáření Pawlikova trojúhelníku (oblast přední stěny pochvy, kam se promítá poloha trigona močového měchýře) biostimulačním He-Ne nebo polovodičovým laserem. Krátkodobé výsledky jsou pozbudivé, dlouhodobé výsledky dosud chybí.

Aplikace botulotoxinu

Injekční aplikace botulinu je již delší dobu používána v léčbě cervikálních dystonií, blefarospazmů, tortikolizmu, spastické dysfonie, strabizmu atd. (38). V poslední době byly publikovány i práce o využití plegického účinku botulinu u neurogenních močových dysfunkcí. Injekuje se jednak do oblasti zevního sfinkteru uretry k ovlivnění detruzoro-sfinkterické dyssynergie (33), jednak pod endoskopickou kontrolou transuretrálně přímo do stěny močového měchýře k inhibici hyperreflexie detruzoru (36). Smysluplnější se zdá být druhá metodika, která však nutně musí být kombinována s následnou intermitentní katetrizací. Rovněž u této metody jsou první výsledky vynikající, dlouhodobé dosud chybí.

Farmakologická denervace močového měchýře

Metoda spočívá v injekční aplikaci lokálního anestetika (dočasná denervace) nebo fenolu (trvalá denervace) transvaginálně do oblasti spodiny močového měchýře (obrázek 2). Ta způsobí plegii plexus pelvicius, plegii senzorickeých nervových vláken spodiny močového měchýře, prodloužení latenčních časů sakrálních reflexů a zmenšení excitability detruzoru se zlepšením urgentní symptomatologie. Bezprostřední efekt je udáván až u 76 % pacientek. V případě infiltrace lokálními anestetiky se jedná o minimálně invazivní metodiku, kterou lze dle potřeby opakovat. Komplikace jako ulcerace trigona, trombóza pánevních žil, retence moči či vznik vezikovaginální píštěle jsou relativně velmi řídké.

Další možností je blokáda sakrálních kořenů S2-S4, které vedou většinu motorických eferencí k močovému měchýři. Výkon se provádí perkutánní injekcí bupivacainu skrze sakrální foramina S3 dlouhou jehlou pod radiologickou kontrolou. Při dobrém klinickém efektu je pak možno provést trvalou denervaci injekcí 6% fenolu (31).

Terapie močových infekcí

Vzhledem k vysokému riziku vzniku močových infekcí při dysfunkcích močových cest je samozřejmý dlouhodobý a pravidelný monitor zánětu a jejich adekvátní antibiotická léčba.

Operační léčba

Operační denervace močového měchýře

Provádí se zejména u pacientek s dobrou responzibilitou na denervaci farmakologickou, která může sloužit jako klinický test účinku operace. Jsou popsány nejrůznější meto-

diky denervace jak z transabdominálního, tak z transvaginálního přístupu. Jako nejjednodušší se jeví denervace dle Ingelmana-Sundberga (9), která spočívá v operačním rozpolcení vezikovaginálního septa z transvaginálního přístupu, při kterém jsou destruovány aferentní i eferentní složky inervace spodiny močového měchýře. Celý výkon je technicky relativně jednoduchý, jeho provedení trvá asi 20 minut a jeho efektivita je velmi dobrá (88 %). I u dalších postupů je bezprostřední pooperační efekt výborný (53–100 %), dlouhodobé výsledky však jsou podstatně horší (16–20 %) (31).

Augmentace močového měchýře, derivace moči

V případech, kdy konzervativní a méně invazivní metody léčby nevedou k úspěchu, je nutno zvažovat i náročnou chirurgickou léčbu. Ta spočívá v náhradě stěny močového měchýře středním segmentem exkludovaným ze střední pasáže (augmentace močového měchýře) nebo v úplném vyřazení močového měchýře z pasáže moči s vyvedením moči do gastrointestinálního traktu (GIT) nebo stomii (derivace moči). Úspěch chirurgické léčby ve smyslu sanace urgentní symptomatologie je 90 %, nevýhodou je však celá řada komplikací, které je nutno vzít v úvahu při indikaci operační terapie a podrobně s možností jejich výskytu seznámit pacientku. Mezi nejzávažnější patří metabolické změny (metabolická acidóza, posuny v hladinách iontů až v 80 %), infekty močových cest, obstrukce horních cest močových, tvorba nefrolitiázy, inkontinence atd. (42). Podle typu výkonu je nutno počítat s 30–100 % nutností periodického vyprazdňování moči intermitentní katetrizací. Přesto je nutno shrnout, že technika močových derivací díky širokému nasazení v onkourologii prodělala v posledních desetiletích ohromný pokrok a stala se rutinní léčebnou alternativou, která přes určité limity znamená pro většinu pacientů podstatné zlepšení životního komfortu a zejména znamená mnohdy zásadní krok v protekci funkce horních cest močových. Stále však platí, že musí být indikována na nejvyšší rovnížně a odpovědně a provedena na specializovaných pracovištích.

Chirurgická neuromodulace a neurostimulace

Neuromodulační a neurostimulační metody jako sakrální deafferentace a neurostimulace předních rohů míšních tak, jak byly popsány postupně Brindleyem, Tanaghem, Schmidtem a Sauerweinem (17) nenalezly v léčbě roztroušené sklerózy většího uplatnění vzhledem k tomu, že se v drtivé většině jedná o inkompletní míšní léze s v čase se měnícím klinickým obrazem (35).

Závěr

Dysfunkce močových cest při roztroušené skleróze podstatně snižují kvalitu života pacientů a mohou mít za následek rovněž poškození funkcí horních močových cest. Proto je urologická léčba zaměřena jednak na zlepšení komfortu mikce a znovudosažení plně, nebo alespoň společenské kontinence. S tím paralelně usilujeme o sledování renálních funkcí a jejich protekci. Při kvalitativní a kvantitativní rozmanitosti symptomů je na místě klást co největší důraz na

individuální přístup ke každému pacientovi s využitím široké škály dostupných možností a jejich kombinací. Samozřejmě je úzká spolupráce urologa s neurologem a dalšími od-

borníky. Z tohoto hlediska se jeví jako relevantní snaha koncentrovat tyto pacienty do péče specializovaných pracovišť, která jsou náležitě personálně i materiálně vybavena.

Literatura

1. Appell RA. Clinical efficacy and safety of tolterodine in the treatment of overactive bladder. *Urology* 1997; 50 (Suppl. 6A): 90.
2. Bates CP, Bradley WE, Glen E, Griffiths DJ, Melchior H, Rowan D, Sterling A, Zinner NR, Hald T. The Standardisation of terminology of lower urinary tract function. *J Urol* 1979; 121: 551.
3. Betts ChD, D' Mellow MT, Fowler CJ. Urinary symptoms and the neurological features of bladder dysfunction in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1993; 56: 245.
4. Blaivas JG, Bhimani G, Labib KB. Vesicourethral dysfunction in multiple sclerosis. *J Urol* 1979; 122: 342.
5. Blaivas JG, Labib KB, Michalik SJ, Zayed AAH. Cystometric response to propantheline in detrusor hyperreflexia: therapeutic implications. *J Urol* 1980; 124: 259.
6. Brendler CB, Radebaugh LC, Mohler JL. Topical oxybutinin chloride for relaxation of dysfunctional bladders. *Brit J Clin Pharm* 1980; 10: 619.
7. Castleden CM, Duffin HM, Briggs RS, Ogden BM. Clinical and urodynamic effect of ephedrine in elderly incontinent patients. *J Urol* 1982; 128: 1250.
8. Castleden CM, Morgan B. The effect of beta-adrenoceptor agonists on urinary incontinence in the elderly. *Brit J Clin Pharm* 1980; 10: 619.
9. Cespedes RD, Cross CA, McGuire E. Modified Ingelman-Sundberg bladder denervation procedure for intractable urge incontinence. *J Urol* 1996; 156: 1744.
10. Collas D, Malone-Lee JG. The pharmacocinetic properties of rectal oxybutinin: A possible alternative to intravesical administration. *Neurourol Urodyn* 1997; 16: 346.
11. Delaere KPJ, Branje JPA. Rectal administration of oxybutinin in the treatment of detrusor instability, 28-th Annual Meeting of ICS, Jerusalem, 1998.
12. Dykstra D, Sidi A, Anderson L. The effect of nefedipine on cystoscopy-induced autonomic hyperreflexia in patients with high spinal cord injuries. *J Urol* 1987; 138: 1155.
13. Giannantoni A, Scivoletto G, Di Stasi SM. Urological dysfunctions and upper urinary tract involvement in multiple sclerosis patients. *Neurourol Urodyn* 1998; 2: 89.
14. Haslam J. Treating urinary incontinence using biofeedback and neuromuscular stimulation. *Journal of Community Nursing* 1998; 12: 28.
15. Hanuš T. Intermitentní katetrizace močového měchýře. *Čas Lék Čes* 1983; 122: 1135.
16. Havrdová E. Roztroušená skleróza mozkomíšni. In: Havrdová E. et al. *Neuroimmunologie*. Maxdorf Jessenius, Praha 2001.
17. Hohenfellner M, Thüroff JW, Schürmann K, Schultz-Lampel D, Schmidt RA, Tanagho EA. Sakrale Deafferentation und Implantation eines Blasenschrittmachers. In: Hohenfellner R. *Ausgewählte urologische OP-Techniken*. Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York, 1994.
18. Kiesswetter H, Schober W. Lioresal in the treatment of neurogenic bladder dysfunction. *Urol Int* 1975; 30: 63.
19. Krhut J, Mainer K. Laser v terapii urgentní inkontinence. Pracovní konference SUS a ČUS, Vysoké Tatry, 2000.
20. Krhut J, Mainer K. Vyšetření introitální sonografií u žen s genuinní stresovou inkontinencí léčených uretrosuspensí fasciální smyčkou. *Česká urologie* 2000; 4: 23.
21. Lapidus J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS. Clean intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. *J Urol* 1972; 107: 458.
22. Lochman P, Fait T. Laser v léčbě urgentní inkontinence. *Praktická urogynekologie VIII.*, Mělník 1999.
23. Madersbacher H, Kiss G, Mair D. Wertigkeit der peripheren Elektrostimulation bei neurogener Blasenentleerungsstörung. *Urologe (B)* 1996; 36: 172.
24. Madersbacher H, Knoll M. Intravesical application of oxybutinin: Mode of action in controlling detrusor hyperreflexia. *Eur Urol* 1995; 28: 340.
25. Marras E, Ridolfi L, Lacey R, Bianchi M. Intravesical oxybutinin hydrochloride in the management of neurogenic bladder in paediatric age. *Urodynamica* 1993; 3: 93.
26. Massad CA, Kogan BA, Trigo-Rocha FE. The pharmacokinetics of intravesical and oral oxybutinin chloride. *J Urol* 1992; 148: 595.
27. Mayo ME, Chetner P. Lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis. *Urology* 1992; 39: 67.
28. Mitrović M, Džinić M. *Laser u medicini, Medicinska knjiga Beograd-Zagreb*, 1983.
29. O'Flynn KJ, Thomas DG. Intravesical instillation of oxybutinin hydrochloride for detrusor hyperreflexia. *Brit J Urol* 1993; 72: 566.
30. Schapiro RT. Symptom management in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994; 36: 123.
31. Schultz-Lampel D, Thüroff JW. Dranginkontinenz. In: Hertle L, Pohl J. *Urologische Therapie*. Urban & Schwarzenberg München-Wien-Baltimore, 1993.
32. Schultz-Lampel D, Thüroff JW. Neurogene Systemerkrankungen – Ursachen und Auswirkungen auf die Blasenfunktion. In: Stöhrer M, Madersbacher H, Palmtag H: *Neurogene Blasenfunktionsstörung, neurogene Sexualstörung*. Springer Berlin-Heidelberg-NewYork, 1997.
33. Schurch B, Hauri D, Rodic B, Curt A, Meyer M, Rossier AB. Botulinum-A-toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: a prospective study in 24 spinal cord injury patients. *J Urol* 1996; 155: 1023.
34. Stöhrer M, Burgdörfer H, Goepel M. Der intermittierende Katheterismus. In: Stöhrer M, Madersbacher H, Palmtag H. *Neurogene Blasenfunktionsstörung, neurogene Sexualstörung*. Springer Berlin-Heidelberg-NewYork, 1997.
35. Stöhrer M. Neurogene Blasenentleerungsstörungen. In: Jocham D, Miller K. *Praxis der Urologie*. Thieme Stuttgart – New York, 1994.
36. Stöhrer M, Schurch B, Kramer G, Schmidt D, Gaul D, Grosse J, Hauri D. Detrusor injections of botulinum-A-toxin for detrusor hyperreflexia. *BJU International* 2000; 86, suppl. 3: 134.
37. Thüroff J, Bunke B, Ebner A, et al. Randomized double-blind multicenter trial on treatment of frequency, urgency and incontinence related to detrusor hyperactivity: Oxybutynin vs. propantheline vs. placebo. *J Urol* 1991; 145: 813.
38. Tim R, Massey JM. Botulinum toxin therapy for neurologic disorders. *Postgraduate Medicine* 1992; 91: 327.
39. Truss MC, Stief CHG, Uckert S. A possible alternative to anticholinergics in the treatment of urgency and urge incontinence: from bench to bedside. *Eur Urol* 1998; 33 (suppl 1): 9.
40. Vereecken RL, Van Poppel J, Boeckx G, Lueritte A. Long-term alpha-adrenergic blocking therapy in detrusor urethra dyssynergia. *Eur Urol* 1983; 9: 167.
41. Wheeler JS, Walter JS, Zaszczurynski PJ. Bladder inhibition by penile nerve stimulation in spinal cord injury patients. *J Urol* 1992; 147: 100.
42. Wistuba S, Roth S. Nachsorge nach Harnableitungsoperationen. In: Hertle L, Pohl J: *Urologische Therapie*. Urban & Schwarzenberg München-Wien-Baltimore, 1993.