

Beata Kulik-Rechberger<sup>1</sup>,  
Paweł Miotła<sup>2</sup>,  
Tomasz Rechberger<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zakład Propedeutyki Pediatrii UM w Lublinie  
<sup>2</sup>II Katedra i Klinika Ginekologii UM w Lublinie

# Wybrane schorzenia neurologiczne dzieci i dorosłych a funkcja dolnych dróg moczowych

## Selected neurological diseases of children and adults, and the function of the lower urinary tract

### STRESZCZENIE

U dzieci zaburzenia funkcjonowania dolnych dróg moczowych pochodzenia neurologicznego są określane jako neurogenna dysfunkcja zwieraczowo-pęcherzowa lub pęcherz neurogeny. Zmiany neurologiczne mogą być zlokalizowane w korze mózgu, w ośrodkach podkorowych, w rdzeniu kręgowym lub dotyczyć nerwów obwodowych. Są to wrodzone wady ośrodkowego układu nerwowego, nieprawidłowe unerwienie dolnych dróg moczowych, niedorozwój lub brak kości krzyżowej, tłuszczaki okolicy lędźwiowo-krzyżowej czy mózgowo-porazenie dziecięce. U dorosłych, częściej niż u dzieci, zaburzenia funkcjonowania dolnych dróg moczowych spowodowane są urazami i schorzeniami degeneracyjnymi. W przypadku uszkodzenia rdzenia kręgowego dochodzi do przerywania różnych dróg nerwowych (w zależności od miejsca urazu), co przekłada się na występowanie specyficznych objawów. Uszkodzenia zlokalizowane nisko, na wysokości kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego, zazwyczaj zaburzają odruch mikcji z powodu arefleksji pęcherzowej. Urazy zlokalizowane wyżej uszkadzają wstępujące oraz zstępujące drogi nerwowe, eliminując zależną od woli nadrdzeniową kontrolę mikcji. Choroba Parkinsona jest schorzeniem neurodegeneracyjnym, które u 38–71% pacjentów powoduje dysfunkcję dolnych dróg moczowych, spowodowaną głównie nadreaktywnością wypieracza. Dysfunkcja ta pogłębia się wraz z zaawansowaniem procesu chorobowego. Stwardnienie rozsiane to przewlekłe schorzenie o etiologii zapalnej, w którym dochodzi do uszkodzenia mieliny w obrębie układu nerwowego. Pacjenci chorujący na stwardnienie rozsiane często mają zaburzenia funkcjonowania dolnych dróg moczowych. Wykazano, że aż 90% z nich ma objawy ze strony pęcherza moczowego, jeżeli choroba trwa dłużej niż 10 lat. Najczęściej są to objawy pęcherza nadreaktywnego.

Forum Medycyny Rodzinnej 2013, tom 7, nr 3, 128–140

**Słowa kluczowe:** pęcherz neurogeny, wady wrodzone, uszkodzenie rdzenia kręgowego, stwardnienie rozsiane, choroba Parkinsona

### Adres do korespondencji:

dr n. med. Paweł Miotła  
II Katedra i Klinika Ginekologii UM w Lublinie  
ul. Jaczewskiego 8, 20–954 Lublin  
e-mail: pmiotla@wp.pl

## ABSTRACT

Neuropathic disturbances of lower urinary tract in children are defined as neurogenic detrusor sphincter dysfunction or neurogenic bladder. The neurological pathological findings could be located in cortex, subcortical structures, spinal cord or peripheral nerves. There can be congenital abnormalities of central nervous system, neuropathy of the lower urinary tract, agenesis of sacral bone, lumbosacral lipomas or cerebral palsy. In adults the most common causes of lower urinary tract dysfunction are spinal cord injuries and degenerative neurological disorders.

Spinal cord injury (SCI) is a traumatic event which affects different nerve ways. The symptoms are associated with location of the damage. Injury located in lumbo-sacral spine disturbs micturition reflex due to bladder areflexia. Thoracic or cervical spine injury disrupts reflex pathways and eliminates voluntary control of voiding and micturition.

Parkinson's disease (PD) is neurodegenerative disorder. PD patients often (38–71%) have lower urinary tract dysfunction. Most of patients report overactive bladder symptoms. Correlations have been shown between bladder dysfunction and stage of disease. Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory demyelinating disease of the central nervous. Pathological changes are associated with the myelin damage. Most multiple sclerosis (MS) patients experience some lower urinary tract dysfunction. In advanced SM (>10 years from diagnosis) bladder dysfunction is found in 90% of patients. The most common are overactive bladder symptoms.

Forum Medycyny Rodzinnej 2013, vol 7, no 3, 128–140

**Key words:** neurogenic bladder, congenital malformations, spinal cord injury, multiple sclerosis, Parkinson's disease

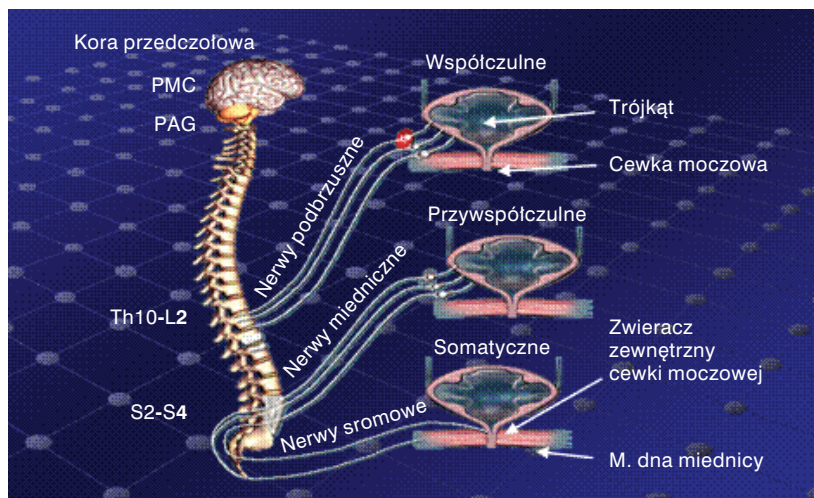
## MECHANIZMY KONTROLI GROMADZENIA I WYDALANIA MOCZU

Z anatomicznego punktu widzenia dolne drogi moczowe składają się z dwóch głównych struktur anatomicznych — pęcherza moczowego i cewki moczowej. Struktury te mają za zadanie gromadzenie oraz kontrolowane oddawanie moczu. Obie te czynności wymagają prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego, w tym układu cholinergicznego (przywspółczulnego), adrenergicznego (współczulnego) i somatycznego, które odpowiadają za skurcz i relaksację mięśnia wypieracza i zwieracza cewki moczowej [1]. Na rycinie 1 przedstawiono schemat działania tych układów. Pęcherz moczowy wypełnia się moczem z prędkością 0,5–10 ml/min, co powoduje stymulację receptorów wrażliwych na rozciąganie, które przekazują impulsy za pośrednictwem nerwów mied-

nicznych do rdzenia kręgowego. Tam, w obrębie jąder układu współczulnego, dochodzi do aktywacji włókien współczulnych nerwów podbrzusnych, które za pośrednictwem noradrenaliny stymulują receptory  $\beta_3$  w obrębie mięśnia wypieracza, odpowiadające za jego relaksację, oraz receptory  $\alpha_1$ -adrenergiczne cewki moczowej, które odpowiadają za jej skurcz. Dodatkowo wzrost ciśnienia w jamie brzusznej wraz ze wzrostem objętości moczu w pęcherzu moczowym aktywują neurony zlokalizowane w jądrze Onufa w rdzeniu kręgowym. Jądro to, za pośrednictwem nerwów sromowych, powoduje wydzielanie acetylocholiny, która poprzez aktywację receptorów nikotynowych, obkurcza poprzecznie prążkowany mięsień zwieracza cewki moczowej (*rhabdosphincter*). Relaksacja pęcherza moczowego wraz ze wzrostem ciśnienia zamykającego cewkę mocz-



**Strukturami anatomicznymi odpowiedzialnymi za gromadzenie oraz oddawanie moczu są pęcherz moczowy oraz cewka moczowa**



Rycina 1. Ośrodkowa i obwodowa kontrola gromadzenia i wydalania moczu

**”  
Najczęstsza przyczyną  
dysfunkcji pęcherzowo-  
zwieraczowej u dzieci są  
deformacje rozwojowe  
rdzenia kręgowego  
i nerwów korzeniowych**

czową zabezpiecza prawidłowe gromadzenie moczu. Wypełnienie pęcherza moczowego do objętości powodującej konieczność mikcji (350–500 ml) powoduje przesłanie sygnałów za pośrednictwem nerwów miednicznych do istoty przywodociągowej szarej (PAG) oraz ośrodka mikcji zlokalizowanego w moście (PMC). PMC aktywuje rdzeniowy neuron przywspółczulny, którego aksony za pośrednictwem nerwów miednicznych uwalniają acetylocholinę stymulującą receptory muskarynowe mięśnia wypieracza. Jednocześnie PMC hamuje aktywność współczulną i somatyczną cewki moczowej, co daje jej rozkurcz, wspomagany dodatkowo zależną od woli relaksacją mięśni dna miednicy. To skoordynowane działanie nerwowego układu autonomicznego i somatycznego umożliwia prawidłową mikcję.

Prawidłowe gromadzenie moczu zależy od autonomicznego odruchu rdzeniowego, który dodatkowo wzmacniany jest impulsacją z ośrodkowego układu nerwowego, a szczególnie przez brzuszno-boczną część ośrodka mikcji, zlokalizowanego w moście [2]. Za prawidłowe gromadzenie moczu odpowiadają także podwzgórze, mózdzek, zwoje podstawne oraz kora czołowa [3]. Z kolei prawidłowa mikcja zależy od odruchu rdzeniowo-opuszkowo-rdzeniowego, który uwarunkowany jest szczególnie aktywnością zlokalizowanej

w śródmózgowiu okołowodociągowej istoty szarej (PAG, *periaqueductal gray*) [1]. Istota okołowodociągowa szara, regulująca mikcję, otrzymuje też bodźce stymulujące z wyższych pięter ośrodkowego układu nerwowego (kora przedczołowa i podwzgórze) [4]. Nadmierna aktywacja odruchu mikcji w chorobach neurologicznych spowodowana jest zmniejszoną aktywnością supresyjną kory mózgowej, ale zależy również od aktywności glutamatergicznej oraz dopaminergicznej w obrębie ośrodkowego układu nerwowego [5]. Do nieprawidłowości dolnych dróg moczowych dochodzi w bardzo wielu schorzeniach neurologicznych, a właściwe ich leczenie pozwala na uniknięcie poważnych powikłań późnych w postaci niewydolności nerek. Objawy ze strony dolnych dróg moczowych poprzez swój charakter obniżają jakość życia dotkniętych nimi pacjentów, a właściwe postępowanie terapeutyczne może istotnie ją poprawić.

### NEUROLOGICZNE ZABURZENIA FUNKCJI DOLNYCH DRÓG MOCZOWYCH U DZIECI

Zaburzenie w funkcjonowaniu dolnych dróg moczowych u dzieci spowodowane zaburzeniami neurologicznymi określane jest jako neurogenna dysfunkcja zwieraczowo-pęcherzowa (*neurogenic detrusor sphincter dysfunction*) lub pęcherz neurogeny (*neurogenic bladder*). Zmiany neurologiczne mogą być zlokalizowane w korze mózgu, w ośrodkach podkorowych, w rdzeniu kręgowym lub dotyczyć nerwów obwodowych. U dzieci są to wrodzone wady ośrodkowego układu nerwowego, nieprawidłowe unerwienie dolnych dróg moczowych towarzyszące wysokiemu zarośnięciu odbytu, niedorozwój lub brak kości krzyżowej, zespół zakotwiczenia struny grzbietowej (*tethered cord syndrome*), tłuszczaki okolicy lędźwiowo-krzyżowej, mózgowo-porażenie dziecięce. Rzadziej zmiany nabyte, takie jak zapalenia, urazy, guzy rdzenia kręgowego lub mózgu, choroby demielinizacyjne czy jatrogenne uszkodzenia obwodowego układu nerwowego (na przykład podczas operacji

w obrębie miednicy małej) [6, 7]. Spośród wyżej wymienionych, najczęstszą przyczyną dysfunkcji zwieraczowo-pęcherzowej u dzieci są deformacje rozwojowe rdzenia kręgowego i nerwów korzeniowych (myelodysplazja) z niepełnym zamknięciem łuków kręgowych (dysrafia). Rozszczep kręgosłupa może być jawny (*spina bifida manifesta*) i ukryty (*spina bifida occulta*). Rozszczep jawny występuje w postaci przepukliny oponowej (meningocele) lub przepukliny oponowo-rdzeniowej (meningomyelocele). Najczęstszą lokalizacją przepukliny jest odcinek lędźwiowo-krzyżowy kręgosłupa (90% przypadków). Dzieci z przepukliną oponowo-rdzeniową, oprócz niedowładu wiotkiego kończyn dolnych i zaburzeń ortopedycznych, mają zaburzoną funkcję dolnych dróg moczowych [8]. Nieprawidłowe unerwienie powoduje bądź wzrost kurczliwości (nadreaktywność/nadaktywność, hiperrefleksję), bądź osłabienie lub brak kurczliwości (hipo- lub arefleksję) mięśnia wypieracza pęcherza. Niezależnie od pęcherza, zwieracz zewnętrzny cewki moczowej może również być nadaktywny (nadreaktywny), stwarzając czynnościową przeszkodę podpęcherzową, lub nieaktywny (z osłabionym napięciem, porażony). Brak współpracy między wypieraczem, szyją pęcherza i poprzecznie prążkowaną mięśniówką zwieracza zewnętrznego cewki zaburza właściwe gromadzenie i kompletną ewakuację moczu z pęcherza [6].

U każdego dziecka z myelodysplazją zaraz po urodzeniu powinien być oceniony wygląd odbytu i napięcie jego zwieracza zewnętrznego. Obkurczony i silnie napięty zwieracz wskazuje na wzmożone napięcie mięśni dna miednicy małej. Zięjący (otwarty) odbyt i słabe napięcie zwieracza wskazują na ich porażenie. Ważny jest fakt, że w okresie 2–3 miesięcy po operacji przepukliny porażenie mięśni może przejść w stan ich nadaktywności, a długotrwała nadaktywność wypieracza powoduje osłabienie jego kurczliwości i zniszczenie ściany pęcherza. W okresie noworodkowym część dzieci z myelodysplazją nie wykazuje

objawów neurologicznej dysfunkcji dolnych dróg moczowych, ale może się ona pojawić w przyszłości. Dzieje się tak z powodu dysproporcji między rosnącymi kośćmi kręgosłupa i wydłużającym się rdzeniem kręgowym. Dodatkowo wpływ na funkcjonowanie i przebieg nerwów może mieć blizna po operacji zamknięcia przepukliny [6, 9]. Zaniedbanie właściwego postępowania diagnostycznego (kontrolne analizy moczu, posiewy moczu, USG z oceną zalegania moczu po mikcji, cystografia mikcyjna, badania urodynamiczne, renoscyntygrafia) i terapeutycznego sprawiają, że nieprawidłowe ciśnienie w pęcherzu, odpływ pęcherzowo-moczowodowy, nawracające infekcje u blisko 60% dzieci z rozszczepem kręgosłupa w ciągu pierwszych trzech lat życia powodują uszkodzenie górnych dróg moczowych [10, 11]. Należy zwrócić uwagę na fakt, że przyczyną powstania dysfunkcji pęcherzowo-cewkowej może być również ukryty rozszczep kręgosłupa. Nijman i wsp. podają, że zaburzenia funkcjonowania dolnych dróg moczowych występują u blisko 40% dzieci z takimi zmianami w okolicy krzyżowej jak naddatki, zagłębienia skórne, kępki owłosienia, zmiany naczyniowo-skórne czy tłuszczaki [6].

W celu dokonania właściwego wyboru metody leczenia, mającego na celu zapobieżenie nietrzymaniu moczu i ochronę górnego układu moczowego, podejmowano różne próby klasyfikacji neurogennych zaburzeń mikcji. Obecnie za najbardziej praktyczny uważa się podział dokonywany na podstawie wyniku badania urodynamicznego czynności pęcherza i cewki moczowej [6]. Na jego podstawie pęcherz neurogeny podzielono na cztery główne typy (tab. 1). Dla małych dzieci najbardziej niebezpieczny jest typ z nadreaktywnością (hiperrefleksją) wypieracza i nadreaktywnością zwieracza cewki moczowej, stanowiącego czynnościową przeszkodę podpęcherzową (A). Ten brak koordynacji między aktywnością pęcherza i zwieracza określany jest jako dyssynergia wypieraczowo-zwieraczowa. Generuje on szczególnie wysokie ciśnienie w pęcherzu, które powoduje odpływ pęcherzo-

Tabela 1

Typy pęcherza neurogennego u dzieci, konsekwencje niewłaściwego postępowania i zalecenia lecznicze

Typy pęcherza neurogennego	Konsekwencje	Postępowanie lecznicze
A Zwiększona czynność skurczowa (nadreaktywność) wypieracza ze zwiększoną czynnością skurczową (nadaktywnością) zwieracza zewnętrznego cewki moczowej	Nietrzymanie moczu Infekcje układu moczowego Duże zagrożenie dla górnych dróg moczowych	Leki antycholinergiczne Czyste przerywane cewnikowanie Profilaktyka przeciwbakteryjna Ewentualnie leczenie operacyjne
B Zwiększona czynność skurczowa (nadreaktywność) wypieracza z prawidłową lub zmniejszoną czynnością skurczową (porażeniem) zwieracza zewnętrznego cewki moczowej	Nietrzymanie moczu Infekcje układu moczowego Zagrożenie dla górnych dróg moczowych mniejsze niż w typie A	Leki antycholinergiczne Leki adrenergiczne Czyste przerywane cewnikowanie Profilaktyka przeciwbakteryjna
C Osłabienie lub brak czynności skurczowej wypieracza ze zwiększoną czynnością skurczową zwieracza zewnętrznego cewki moczowej	Nietrzymanie moczu Nawracające infekcje układu moczowego Zagrożenie dla górnych dróg moczowych mniejsze niż w typie A	Czyste przerywane cewnikowanie Profilaktyka przeciwbakteryjna
D Osłabienie lub brak czynności skurczowej wypieracza ze zmniejszoną czynnością skurczową (porażeniem) zwieracza zewnętrznego cewki moczowej	Pełne nietrzymanie moczu Stosunkowo bezpieczny dla górnych dróg moczowych	Leki adrenergiczne Leczenie operacyjne

wo-moczowodowy, wodonercze i uszkodzenie nerek, a także wtórne zmiany w ścianie pęcherza i wzrost ryzyka zakażeń układu moczowego z powodu niepełnego opróżniania pęcherza. Do uszkodzenia nerek dochodzi również u dzieci bez odpływów pęcherzowo-moczowodowych, gdyż zbyt wysokie ciśnienie śródpęcherzowe utrudnia filtrację nerkową i odpływ moczu z miedniczek nerkowych [12]. Za niebezpieczne dla nerek uważane jest ciśnienie śródpęcherzowe przekraczające 40 cm H<sub>2</sub>O, za stosunkowo bezpieczne, poniżej 30 cm H<sub>2</sub>O [13].

W typie pęcherza neurogennego, gdzie wypieracz jest nadreaktywny, ale nie ma czynnościowej przeszkody podpęcherzowej spowodowanej nadreaktywnością zwieracza (B) podstawowym problemem jest nietrzymanie moczu. Ciśnienie wewnątrzpęcherzowe zwykle jest mniejsze niż w przypadku nadreaktywności wypieracza i zwieracza, stąd też zagrożenie dla górnych dróg moczowych jest mniejsze. Stosunkowo najbardziej bezpieczny dla nerek jest typ pęcherza neurogennego, ze zmniejszoną aktywnością (arefleksją) wypieracza i zmniejszoną aktywnością zwieracza (D). Problemem w tych przypadkach jest ciążę nietrzymanie moczu.

Reasumując, należy jeszcze raz podkreślić, że dzieci z neurogennym uszkodzeniem dolnych dróg moczowych powinny być objęte opieką już od okresu noworodkowego. Głównym celem postępowania leczniczego jest ochrona górnych dróg moczowych (nerek) przed uszkodzeniem i zapewnienie im prawidłowego rozwoju oraz trzymanie moczu (a także stolca), szczególnie, kiedy dziecko osiągnie wiek szkolny. Niezwykle ważne jest również uzyskanie przez dorastające dziecko samodzielności, możliwości integracji społecznej, a w przyszłości zaspokojenie potrzeb w sferze życia intymnego.

### ZESPOŁY NEUROLOGICZNE Z TOWARZYSZĄCYMI ZABURZENIAMI ZE STRONY UKŁADU MOCZOWEGO U DOROŚŁYCH

#### ■ Mechaniczne uszkodzenia rdzenia kręgowego

Uszkodzenia rdzenia kręgowego występują z częstotliwością 10,4 do 83 na milion osób, przy czym tak duży rozrzut częstości występowania najprawdopodobniej spowodowany jest brakiem szczegółowej standaryzacji raportowania poszczególnych przypadków. Schorzenia te dotyczą głównie osób młod-

szych i najczęściej spowodowane są wypadkami komunikacyjnymi i urazami wynikającymi z uprawiania sportów ekstremalnych. W ostatnich latach wzrosła również częstość uszkodzeń rdzenia w wyniku niekontrolowanych upadków. Średnia wieku osoby po takim urazie wynosi  $37,7 \pm 17,5$  roku, a stosunek mężczyźni/kobiety kształtuje się na poziomie 4/1 [14–16]. Jednym z najczęściej występujących problemów po urazowym uszkodzeniu rdzenia kręgowego jest utrata prawidłowej funkcji pęcherza moczowego. W zależności od poziomu, na którym doszło do uszkodzenia, dochodzi do przerwania różnych dróg nerwowych, co przekłada się na występowanie specyficznych objawów. Uszkodzenia zlokalizowane nisko — na wysokości kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego — zazwyczaj zaburzają odruch mikcji w przebiegu arefleksji pęcherzowej [17]. Urazy zlokalizowane wyżej uszkadzają zarówno wstępujące, jak też zstępujące drogi nerwowe, co zazwyczaj eliminuje zależną od woli nadrdzeniową kontrolę mikcji. Prowadzi to do zastoju moczu z powodu zaburzonego odruchu kurczenia się mięśnia wypieracza. W większości przypadków, w przebiegu choroby rozwija się neurogenna nadreaktywność mięśnia wypieracza (DO, *detrusor overactivity*) mediowana przez odruchy rdzeniowe, która jest podstawową przyczyną parć nagłych z nietrzymaniem moczu lub bez. U większości pacjentów mikcja jest nieefektywna z powodu jednoczasowego skurczu zarówno mięśnia wypieracza, jak i zwieracza cewki moczowej, czyli dyssynergii zwieraczowo-wypieraczowej. W wyniku wzrostu ciśnienia śródopęcherzowego może prowadzić do uszkodzenia górnej części układu moczowego [18–20]. U pacjentów z uszkodzeniem rdzenia na wysokości Th6 lub powyżej, każdy potencjalnie szkodliwy bodziec działający poniżej tego poziomu może wyzwolić autonomiczną dysrefleksję generującą wzmożoną aktywność układu autonomicznego współczulnego poniżej miejsca uszkodzenia. Ponieważ taka reakcja układu współczulnego przenosi się

na trzewne naczynia krwionośne, może dojść do niebezpiecznego w skutkach wzrostu ciśnienia tętniczego, co zawsze należy podejrzewać po urazie rdzenia u pacjenta z nagle występującymi bólami głowy, poceniem się powyżej miejsca uszkodzenia, nudnościami i wymiotami. W sytuacji takiej często występuje także rumień skóry powyżej i zbiegnię skóry poniżej miejsca uszkodzenia [21]. Większość epizodów autonomicznej dysrefleksji może być spowodowana bodźcem stymulującym z dolnego układu moczowego (75–85% przypadków spowodowane jest nadmiernym rozciągnięciem pęcherza moczowego). Inne potencjalne czynniki mogące stymulować dysrefleksję to zakażenia układu moczowego, kamica układu moczowego, zaparcia i krwawienie miesięczne [22].

### ■ Choroba Parkinsona

Choroba Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) jest drugim co do częstości, po chorobie Alzheimera, schorzeniem neurodegeneracyjnym atakującym wybiórczo tylko ludzi. W swoim powolnym i postępującym przebiegu, schorzenie obejmuje ośrodkowy układ nerwowy, ale również (co odróżnia ją od choroby Alzheimera), obwodowy układ nerwowy oraz układ trzewny [23]. Szacuje się, że choroba Parkinsona dotyczy około 1% populacji od 40. do 60. rż., a częstość jej występowania rośnie w wyższych przedziałach wiekowych, w których może sięgać 4%. Schorzenie to częściej dotyczy przedstawicieli rasy kaukaskiej, rzadziej czarnej lub azjatyckiej. W niektórych badaniach wykazano, że PD częściej dotyczy mężczyzn niż kobiet. Tłumaczono to protekcyjnym wpływem estrogenów, jednak w wielu pracach kwestionowano te zależności, przedstawiając przeciwstawne wyniki [24, 25]. Przyczyną objawów klinicznych choroby Parkinsona są zmiany degeneracyjne w obrębie istoty czarnej mózgowia, co powoduje spadek produkcji dopaminy i zaburza mechanizmy kontrolujące aktywność innych obszarów mózgu, między innymi wzgórza. W efekcie



**W populacji osób dorosłych zaburzenia neurologiczne funkcjonowania dolnych dróg moczowych zwykle spowodowane są urazami i schorzeniami degeneracyjnymi**



**Choroba Parkinsona jest jednym z najczęściej występujących schorzeń neurodegeneracyjnych**



**Pacjenci z chorobą  
Parkinsona zgłaszają  
objawy nadreaktywności  
pęcherza moczowego  
o charakterze parć  
naglących, nokturii oraz  
częstomoczu**

dochodzi do zaburzenia homeostazy poszczególnych neurotransmiterów, ze szczególnym uwzględnieniem układu dopaminergicznego, cholinergicznego, noradrenergicznego i glutaminergicznego. Wśród głównych objawów choroby Parkinsona wymienia się powolność ruchową, zaburzenia mowy, mimiki twarzy, chodu, sztywność ruchową, występowanie drżenia spoczynkowego i spowolnienie procesów poznawczych. Częściową charakterystykę tych zaburzeń przedstawił James Parkinson na początku XIX wieku. Niespełna sto lat później, w 1912 r. Fritz Lewy opisał obecność specyficznych konglomeratów białkowych w obrębie mózgowia osób dotkniętych tym schorzeniem. Dopiero pod koniec XX wieku udało się stwierdzić, że głównym składnikiem tych wtrętów jest nieprawidłowa postać  $\alpha$ -synukleiny, białka, którego agregacja prowadzi do zmian neurodegeneracyjnych. Białko to ma właściwości prionów do rozprzestrzeniania się w obrębie komórek układu nerwowego, zarówno w obrębie jego obwodowej, jak i centralnej części [23, 26]. Za przyczynę powstawania nieprawidłowych form  $\alpha$ -synukleiny uważa się między innymi mutacje nonsensowne (dotyczące pojedynczego nukleotydu) w obrębie genu SNCA — odpowiedzialnego za produkcję tego białka [23]. Pośród innych czynników genetycznych odpowiedzialnych za rozwój schorzenia wymienia się mutacje w obrębie genów: UCHL-1, DJ-1, PINK1 oraz LRRK2. Bierze się również po uwagę wpływ czynników środowiskowych, w tym dietetycznych, spożywania kawy i alkoholu, palenia tytoniu, obecności antyoksydantów w diecie, przy czym w większości przedstawianych prac brak jest jednoznacznego stanowiska o ich oddziaływaniu [27].

Leczenie farmakologiczne choroby Parkinsona opiera się na substytucji dopaminy poprzez podawanie preparatów lewodopy, stosowanie agonistów dopaminy, inhibitorów monoaminooksydazy B, leków antycholinergicznym, inhibitorów katecholo-O-metylo-transferazy i amantydyny [28].

**DYSFUNKCJA DOLNYCH DRÓG MOCZOWYCH  
U PACJENTÓW Z CHOROBA PARKINSONA**

Częstość występowania dysfunkcji dolnych dróg moczowych u pacjentów z zespołem Parkinsona wynosi od 38–71% [29, 30]. Należy jednak podkreślić, że nie wiemy dokładnie czy ich powodem jest choroba Parkinsona, gdyż u mężczyzn powyżej 60. rż. dysfunkcja dolnych dróg moczowych może być spowodowana łagodnym przerostem prostaty, zaś u kobiet zaburzeniami statyki dna miednicy. Ponadto „idiopatyczna postać nadczynności wypieracza” może występować zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet powyżej 65. rż. z powodu niedotlenienia mózgu [31]. W najnowszych badaniach z wykorzystaniem walidowanych kwestionariuszy stwierdzono, że częstość występowania objawów ze strony dolnego układu moczowego u pacjentów z chorobą Parkinsona wynosiła od 27 do 63,9% [32, 33]. U większości pacjentów objawy ujawniły się po wystąpieniu zaburzeń motorycznych. Wykazano również istnienie korelacji pomiędzy zaburzeniami ze strony pęcherza a stopniem niesprawności neurologicznej [32].

U pacjentów z chorobą Parkinsona najczęściej dochodzi do zaburzeń gromadzenia moczu w postaci nokturii, która występuje u ponad 60% chorych [32–34]. Pacjenci uskarżają się również na parcia naglące (33–54%) oraz zwiększoną częstość oddawania moczu w ciągu dnia (16–36%). Z badań Sakakibary i wsp. wynikało, że nietrzymanie moczu występuje u 26% chorych mężczyzn oraz 28% kobiet. U pacjentów z chorobą Parkinsona występują także problemy z rozpoczęciem mikcji (głównie mężczyźni — 44%), wydłużony jest czas mikcji (70% mężczyzn) oraz istnieje konieczność dodatkowego stosowania tłoczni brzusznej w czasie mikcji (28% kobiet) [34]. Badania urodynamiczne wykazują, że najczęściej mają oni zredukowaną pojemność pęcherza z towarzyszącą nadczynnością mięśnia wypieracza (45–93% chorych) [35, 36]. U 33% chorych może występować spontaniczna relaksacja zwieracza zewnętrznego cewki, prowadząca

do niekontrolowanego wycieku moczu [30]. Jednak głównym czynnikiem powodującym zaburzenia ze strony dolnych dróg moczowych u pacjentów z chorobą Parkinsona jest nadreaktywność wypieracza korelująca z zaawansowaniem procesu chorobowego [37].

### ■ Stwardnienie rozsiane

Stwardnienie rozsiane (SM, *sclerosis multiplex*) jest przewlekłym schorzeniem o etiologii zapalnej, w którego przebiegu dochodzi do uszkodzenia mieliny w obrębie układu nerwowego. Proces demielinacji oraz spadek liczby oligodendrocytów destabilizuje prawidłowe przekazywanie impulsacji nerwowej, co z kolei uniemożliwia prawidłowe funkcjonowanie poszczególnych narządów. W zależności od miejsca uszkodzenia substancji mielinowej dochodzi do różnych manifestacji klinicznych tej choroby. Często pierwsze objawy są bardzo niespecyficzne i demonstrują się jako ból głowy, zaburzenia słuchu lub widzenia. W trakcie postępowania procesu chorobowego następuje stopniowa destrukcja coraz większych obszarów układu nerwowego, co powoduje zaburzenia równowagi, osłabienie funkcjonowania zmysłów czucia i w efekcie dochodzi do znacznego ograniczenia zdolności poruszania się. Równie uciążliwe są zaburzenia związane z ograniczeniem mowy, połykania, jak też kontroli nad oddawaniem moczu lub stolca. Częstość zachorowania na SM szacowana jest na 100–200 przypadków/100 000 osób, przy czym istnieją rejony (zwłaszcza w pobliżu równika), gdzie praktycznie nie stwierdza się zachorowań na SM, jak również obszary w krajach skandynawskich, w których odnotowano wyższą od statystycznej liczbę osób cierpiących na to schorzenie. Interesujący jest fakt, że SM częściej występuje w społeczeństwach o wyższym statusie socjoekonomicznym, co z kolei niektórzy autorzy tłumaczą faktem lepszego dostępu do specjalistycznej diagnostyki [38]. Początkowo wydawało się, że na stwardnienie rozsiane chorują kobiety i mężczyźni z jednakową częstością. Obecnie — w zależności od

badanej grupy — wykazano, że na SM kobiety chorują około 2–4 razy częściej niż mężczyźni. Do manifestacji klinicznej schorzenia dochodzi zwykle między 20. a 40. rż. Interesujące są wyniki badań dotyczących osób migrujących z obszarów rzadkiego występowania SM do środowisk z wyższą zapadalnością na to schorzenie. Zachowują one pewnego rodzaju „odporność” na zachorowanie, charakterystyczne dla ich pierwotnego miejsca zamieszkania. Z kolei mieszkańcy obszarów o częstym występowaniu choroby, po wyjeździe do regionów o niskiej zachorowalności na SM, statystycznie rzadziej chorują od osób z ich wyjściowych populacji [39]. Obserwacje te mogą tłumaczyć jedną z tez mówiącą, że do rozwoju schorzenia prowadzą pewne czynniki środowiskowe. Ponadto uważa się, że istotny wpływ mają uwarunkowania genetyczne, niedobór witaminy D, przebyte zakażenia wirusowe i bakteryjne oraz palenie tytoniu. Uważa się, że jeden z mechanizmów prowadzących do niekontrolowanego procesu autoimmunizacji i w konsekwencji do uszkodzenia układu nerwowego jest związany z nieprawidłowym metabolizmem witaminy D. Wykazano, że metabolity witaminy D — 25-hydroksy- oraz 1,25-dihydroksy — regulują aktywność mitochondriów, jak również licznych koenzymów determinujących aktywność genów odpowiedzialnych za proliferację oraz różnicowanie się komórek w układzie immunologicznym, wpływają na produkcję cytokin oraz ich receptorów [40]. Wyniki badań molekularnych pozostają spójne z obserwacjami klinicznymi, w których zauważono związek pomiędzy niskim stężeniem metabolitów witaminy D we krwi a występowaniem stwardnienia rozsianego [41]. Niski poziom witaminy D pozostaje w związku ze wzrostem ryzyka zaostrzenia choroby; w tym czasie pacjenci mają także niższe stężenie witaminy D niż w okresach remisji. Osoby zamieszkujące rejony o słabym nasłonecznieniu doświadczają niewystarczającej ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe i w konsekwencji dochodzi do zmniejszenia



**Stwardnienie rozsiane jest chorobą demielinizacyjną o etiologii zapalnej, która rozwija się najczęściej wśród młodych osób między 20.–40. rż. Jednym z czynników ryzyka rozwoju SM jest palenie tytoniu**





**Zaburzenia  
funkcjonowania dolnego  
odcinka dróg moczowych  
zgłaszane są przez  
90% pacjentów ze  
stwardnieniem rozsianym.  
Manifestacja kliniczna tych  
dolegliwości przybiera  
charakter nadreaktywności  
pęcherza moczowego lub  
dysynergii zwieraczowo-  
-wypieraczowej**

produkcji witaminy D przez organizm. W tej sytuacji egzogenna suplementacja preparatami witaminy D może teoretycznie zmniejszyć ryzyko zachorowania na SM, co potwierdzają obserwacje przeprowadzone w krajach skandynawskich. Ich mieszkańcy spożywający dużo ryb zawierających witaminę D<sub>3</sub> rzadziej chorują na SM niż osoby z tych społeczności przestrzegające restrykcyjnej diety. Kolejnymi czynnikami mogącymi wpływać na rozwój SM są choroby infekcyjne, przy czym najczęściej dowodzi się związku z przebyłym zakażeniem wirusem Epsteina-Barr (EBV, *Epsteina-Barr virus*). Wykazano, że serokonwersja oraz wzrost miana przeciwciał IgG skierowanych przeciwko antygenom EBV wyprzedzają manifestację kliniczną objawów SM. W badaniach Levina i wsp. wykazano, że w grupie osób seronegatywnych w stosunku do EBV, we wszystkich przypadkach wystąpiła serokonwersja w okresie poprzedzającym rozwój SM. Najsilniejszymi predyktorami wystąpienia SM są osoczowe miana przeciwciał IgG antygenów jądrowych (EBNA *complex* oraz EBNA-1). W trakcie wieloletniej obserwacji wykazano, że czterokrotny wzrost miana przeciwciał EBNA *complex* oraz EBNA-1 jest związany z trzykrotnym wzrostem ryzyka zachorowania na SM. W tym samym badaniu nie zaobserwowano, postulowanego przez niektórych badaczy, wpływu zakażenia wirusem cytomegalii na rozwój SM [42, 43]. Wśród czynników środowiskowych, które mogą być przyczyną wystąpienia SM wymienia się również palenie tytoniu. Warto podkreślić, że poza powszechnie znanym wpływem na indukcję procesów onkogenezy jest to czynnik odpowiedzialny za rozwój wielu innych autoimmunologicznych schorzeń, między innymi choroby Leśniowskiego-Crohna, reumatoidalnego zapalenia stawów, zakrzepowo-zarostowego zapalenia naczyń (choroba Burgera), choroby Gravesa czy toczenia układowego. Obliczono, że wskaźnik ryzyka wystąpienia SM wśród osób palących wynosi 1,57 (95% CI: 1,41–1,76;  $p < 0,00001$ ) [44]. Zdaniem Hedström i wsp.

dym tytoniowy oprócz bezpośredniego wpływu drażniącego uszkadzającego tkanki, działania prozapalnego oraz stymulowania procesów apoptozy może oddziaływać na antygeny układu zgodności tkankowej, determinując rozwój SM [45]. Właśnie dym, zawierając oprócz nikotyny tlenek węgla, substancje smołiste oraz tysiące innych niezbadanych frakcji lotnych wydaje się być głównym czynnikiem sprawczym tych zaburzeń, bo ten sam zespół badaczy nie stwierdził negatywnego wpływu tytoniu na rozwój SM wśród osób regularnie zażywających tabakę. Co oczywiście nie zaprzecza szkodliwości tej używki dla zdrowia. W tej samej pracy przedstawiono pogląd, że ryzyko wystąpienia SM wśród palaczy spada do poziomu populacyjnego po upływie pięciu lat od momentu rzucenia nałogu [46]. Wykazana została także zależność pomiędzy predyspozycjami genetycznymi a rozwojem schorzenia. Wśród osób chorych na SM stwierdzono występowanie określonych sekwencji genów częściej niż wśród osób zdrowych. Uważa się, że przy pewnych konfiguracjach genów kodujących układ zgodności tkankowej częściej dochodzi do rozwoju chorób autoimmunologicznych, w tym również SM. Przy uwzględnieniu modulacji odporności organizmu spowodowanej infekcją EBV mechanizmy dysregulujące układ immunologiczny mogą aktywować się i nasilić działanie. Wykazano też, że za wystąpienie SM mogą być odpowiedzialne liczne polimorfizmy pojedynczych nukleotydów, na przykład zmienność pojedynczego nukleotydu w genach kodujących receptor interleukiny 7 (IL-7RA), receptor interleukiny 2 (IL-2RA) oraz CD58. Badania nad genetycznymi uwarunkowaniami SM, oprócz wartości epidemiologicznej, pozwalają lepiej zrozumieć etiologię tej choroby oraz zaprojektować potencjalne formy immunoterapii [47, 48].

Dotychczas stosowany podział wyróżnia cztery główne postacie kliniczne stwardnienia rozsianego:

— RR (*relapsing-remitting*) — rzutowo-remisyjną;

- SP (*secondary-progressive*) — wtórnie postępującą, czyli po okresach rzutów i remisji;
- PP (*primary-progressive*) — pierwotnie postępującą, charakteryzującą się ciągłym postępowaniem procesu chorobowego, bez możliwości wyodrębnienia okresów rzutów i remisji;
- PR (*progressive-relapsing*) — rzutowo-postępującą, przebiegającą z rzutami o niezbyt dużym nasileniu, przy zaznaczonym już stałym nasilaniu się dotychczasowych objawów.

Głównym problemem związanym z oceną stanu pacjenta jest fakt, że stwardnienie rozsiane może mieć różnorodne manifestacje kliniczne, w zależności od uszkodzenia określonych piętér układu nerwowego. Ze względu na jego wielopłaszczyznowy charakter została utworzona skala EDSS (*Expanded Disability Status Scale* — rozszerzona skala stanu nie sprawności), w której uwzględnia się najważniejsze funkcje ośrodkowego układu nerwowego: motorykę pacjenta, funkcje mózdkowe, funkcje pnia mózgu, zdolność czucia powierzchownego oraz głębokiego, działanie pęcherza moczowego i jelita grubego, wzrok, funkcje mentalne oraz inne zaburzenia. Na podstawie poszczególnych parametrów wyliczana jest wartość punktowa, którą można się posługiwać w celu oceny stanu klinicznego pacjenta.

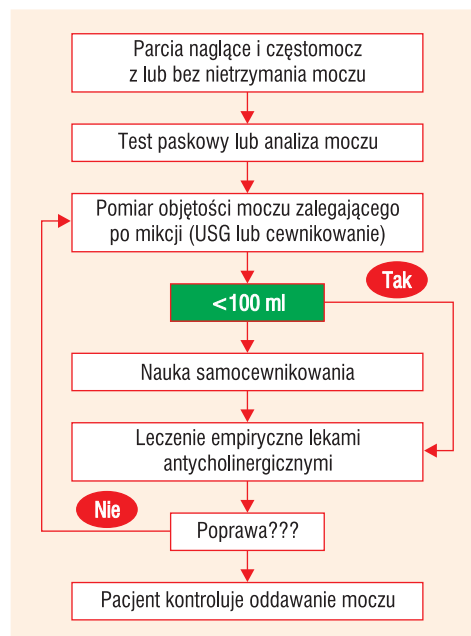
Istnieją liczne metody umożliwiające postawienie rozpoznania stwardnienia rozsianego, wśród których dużą popularnością cieszą się tzw. kryteria McDonald. Skala McDonald uwzględnia manifestację kliniczną procesu chorobowego i obraz ognisk demielinizacyjnych uwidocznionych za pomocą rezonansu magnetycznego w projekcji T2. Bierze ona pod uwagę wielogniskowy charakter i dynamikę rozwoju tych patologicznych zmian w określonych przedziałach czasowych [49, 50].

### **STWARDNIENIE ROZSIANE A FUNKCJA DOLNYCH DRÓG MOCZOWYCH**

U pacjentów z SM często występują zaburzenia funkcjonowania dolnych dróg moczowych.

Wykazano, że 90% z nich ma objawy ze strony pęcherza moczowego, jeżeli choroba trwa dłużej niż 10 lat. Zazwyczaj objawy te pojawiają się po 6 latach od ustalenia rozpoznania neurologicznego [51]. Należy podkreślić, że u 10% pacjentów występują one już na etapie diagnozy wstępnej. Zazwyczaj objawy ze strony układu moczowego korelują z ciężkością schorzenia podstawowego i piramidową dysfunkcją kończyn dolnych [52]. Najczęściej występują objawy OAB i jest to z reguły spowodowane nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza. Często może występować również dyssynergia zwieraczowo-wypieraczowa wynikająca z jednoczesowego skurczu wypieracza i zwieracza poprzecznie prążkowanego cewki. Prowadzi to do niekompletnego opróżniania pęcherza moczowego z towarzyszącym zastojem moczu, co staje się przyczyną nawracających infekcji układu moczowego. W przeciwieństwie do innych schorzeń neurologicznych, takich jak urazowe uszkodzenie rdzenia kręgowego, czy *spina bifida*, ryzyko uszkodzenia górnych dróg moczowych u pacjentów dotkniętych stwardnieniem rozsianym jest stosunkowo niskie i praktycznie nie różni się od ryzyka populacyjnego [53]. Ryzyko takie istnieje jednak przy długim okresie trwania choroby, długotrwałej katetyzacji pęcherza oraz w przypadku wysokiego ciśnienia mięśnia wypieracza stwierdzanego w badaniach urodynamicznych [51]. Zaburzenia ze strony układu moczowego wywierają zdecydowanie negatywny wpływ na jakość życia pacjentów dotkniętych SM, co zgłaszało aż 70% chorych [54]. U 44–81% pacjentów z SM stwierdzano nadreaktywność mięśnia wypieracza, u 25% dyssynergię zwieraczowo-wypieraczową, a 19–40% hiporefleksję lub arefleksję pęcherzową. Należy też pamiętać, że o ile objawy pęcherzowe występują na początku choroby u 10% pacjentów, to nieprawidłowe wyniki badania urodynamicznego ma 100% pacjentów objawowych i aż 50% asymptomatycznych [55–57]. Badania jednoznacznie wykazały, że u pacjentów z SM ciężkość objawów

OAB wykazuje dodatnią korelację z czasem trwania choroby, stopniem niepełnosprawności oraz jakością życia chorych [58, 59]. Efektywne leczenie OAB poprawia jakość życia tych pacjentów [60]. Należy również pamiętać o tym, że współistniejące zaburzenia ze strony układu moczowego generują dodatkowe koszty opieki medycznej związane zarówno z pielęgnacją, jak i ze środkami zabezpieczającymi. Dodatkowo, nawracające zakażenia układu moczowego zwiększają częstość przyjęć do szpitala, wpływając jednocześnie na wzrost kosztów opieki. Dlatego też każdy pacjent chory na SM, u którego występują objawy ze strony dolnych dróg moczowych, powinien zostać skonsultowany przez lekarza urologa lub uroginekologa. Schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego przedstawiono na rycinie 2. U każdego pacjenta z objawami ze strony układu moczowego należy wykonać analizę moczu (opcjonalnie test paskowy) [61]. Wszystkie przypadki hematurii wymagają dalszych szczegółowych badań. Zanim zostanie wdrożone leczenie preparatami antycholinergicznymi należy zawsze zmierzyć objętość moczu zalegającego po mikcji. Badanie urodynamiczne powinno być wykonywane jedynie opcjonalnie u pacjentów, u których objawy utrzymują się, pomimo zastosowania leczenia empirycznego, głównie po to, żeby zidentyfikować chorych, u których może istnieć



**Rycina 2.** Algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u pacjentów chorych na stwardnienie rozsiane, u których występują objawy ze strony układu moczowego

ryzyko uszkodzenia górnych dróg moczowych oraz w celu identyfikacji (szczególnie u kobiet) przypadków wysiłkowego nietrzymania moczu. Należy również pamiętać o tym, że pacjenci ze zwiększonym zaleganiem moczu po mikcji (PVR > 100 ml) powinni być wyszkoleni w technice samocewnikowania [62]. Oczywiście w najbardziej zaawansowanym etapie choroby, u pacjentów leżących, należy zastosować stałe cewnikowanie [63, 64].

## PIŚMIENNICTWO

1. de Groat W.C. Integrative control of the lower urinary tract: preclinical perspective. *BJP* 2006; 147: S25–S40.
2. Sakakibara R., Nakazawa K., Shiba K., Nakajima Y., Uchiyama T., Yoshiyama M. i wsp. Firing patterns of micturition-related neurons in the pontine storage centre in cats. *Auton. Neurosci.* 2002; 99: 24–30.
3. Kavia R.B.C., Dasgupta R., Fowler C.J. Functional imaging and the central control of the bladder. *J. Comp. Neurol.* 2005; 493: 27–32.
4. Fowler C.J. Integrated control of the lower urinary tract: clinical perspective. *BJP* 2006; 147: S14–S24.
5. Yokoyama O., Yoshiyama M., Namiki M., de Groat W.C. Changes in dopaminergic and glutamatergic excitatory mechanisms of micturition reflex after middle cerebral artery occlusion in conscious rats. *Exp. Neurol.* 2002; 173: 129–135.
6. Nijman R., Bower W., Butler U. i wsp. Diagnosis and management of urinary incontinence and encopresis in childhood. [W:] Abrams P., Cardozo L., Wein A., Khoury S. (red.) *Incontinence, 3rd International Consultation on Incontinence* — June 26–29, Monaco. 2004; 967–1057.
7. Vrepoorten C., Busse G.M. The neurogenic bladder: medical treatment. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 717–725.
8. de Jong T.P., Chrzan R., Klijjn A.J., Dik P. Treatment of the neurogenic bladder in spina bifida. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 889–96.

9. Skobejko-Włodarska L. Neurogenna dysfunkcja pęcherzowo-cewkowa. *Pol. Merk. Lek.* 2008; 24 (Supp. 4): 124–130.
10. Smith E.D. Urinary prognosis in spina bifida. *J. Urol.* 1972; 108: 815–817.
11. Seki N., Akazawa K., Senoh K. i wsp. An analysis of risk factors for upper urinary tract deterioration in patients with myelodysplasia. *BJU Int.* 1999; 84: 679–682.
12. Steinhardt G.F., Goodgold H.M., Samuels L.D. The effect of intravesical pressure on glomerular filtration rate in patients with myelomeningocele. *J. Urol.* 1988; 140: 1293–1295.
13. Houle A.M., Gilmour R.F., Churchill B.M., Gaumont M., Bissonnette B. What volume can a child normally store in the bladder at a safe pressure? *J. Urol.* 1993; 149: 561–564.
14. Jackson A.B., Dijkers M., Devivo M.J., Poczatek R.B. A demographic profile of new traumatic spinal cord injuries: change and stability over 30 years. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2004; 85: 1740–8.
15. Van den Berg M.E., Castellote J.M., Mahillo-Fernandez I., de Pedro-Cuesta J. Incidence of spinal cord injury worldwide: a systematic review. *Neuroepidemiology* 2010; 34: 184–192.
16. Wyndaele M., Wyndaele J.J. Incidence, prevalence and epidemiology of spinal cord injury: what learns a worldwide literature survey? *Spinal Cord* 2006; 44: 523–529.
17. Kaplan S.A., Chancellor M.B., Blaivas J.G. Bladder and sphincter behavior in patients with spinal cord lesions. *J. Urol.* 1991; 146: 113–117.
18. Anderson K.D. Targeting recovery: priorities of the spinal cord-injured population. *J. Neurotrauma* 2004; 21: 1371–1383.
19. David B.T., Steward O. Deficits in bladder function following spinal cord injury very depending on the level of the injury. *Exp. Neurol.* 2010; 226: 128–135.
20. De Groat W.C., Yoshimura N. Changes in afferent activity after spinal cord injury. *Neurourol Urodyn.* 2010; 29: 63–76.
21. Blackmer J. Rehabilitation medicine: 1. Autonomic dysreflexia. *CMAJ* 2003; 169: 931–935.
22. Lindan R., Joiner E., Freehafer A.A., Hazel C. Incidence and clinical features of autonomic dysreflexia in patients with spinal cord injury. *Paraplegia* 1980; 18: 285–292.
23. Goedert M., Spillantini M.G., Del Tredici K., Braak H. 100 years of Lewy pathology. *Nat. Rev. Neurol.* 2012; 11(9): 13–24.
24. Benito-Leon J., Bermejo-Pareja F., Rodriguez J., Molina J.A., Gabriel R., Morales J.M. Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Mov. Disord.* 2003; 18: 267–74.
25. Tison F., Dartigues J.F., Dubes L., Zuber M., Alperovitch A., Henry P. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: a population study in Gironde, France. *Acta. Neurol. Scand.* 1994; 90: 111–115.
26. Pan-Montojo F., Funk R.H. Implications of Parkinson's disease pathophysiology for the development of cell replacement strategies and drug discovery in neurodegenerative diseases. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2012; [epub ahead of print].
27. de Lau L.M., Breteler M.M. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 525–35.
28. Tveiten O.V., Skeie G.O., Haugarvoll K., Müller B., Larsen J.P., Tysnes O.B. Treatment in early Parkinson's disease: the Norwegian Park Weststudy. *Acta Neurol. Scand.* 2012; [Epub ahead of print].
29. Gray R., Stern G., Malone-Lee J. Lower urinary tract dysfunction in Parkinson's disease: changes relate to age and not disease. *Age Ageing* 1995; 24: 499–504.
30. Hattori T., Yasuda K., Kita K., Hirayama K. Voiding dysfunction in Parkinson's disease. *Jpn. J. Psychiatry Neurol.* 1992; 46: 181–186.
31. Sakakibara R., Hattori T., Uchiyama T., Yamanishi T. Urinary function in the elderly with and without leukoaraiosis: in relation to cognitive and gait function. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1999; 67: 658–660.
32. Araki I., Kuno S. Assessment of voiding dysfunction in Parkinson's disease by the international prostate symptom score. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2000; 68: 429–433.
33. Campos-Sousa R.N., Quagliato E., da Silva B.B., De Jr. C.R., Ribeiro S.C., de Carvalho D.F. Urinary symptoms in Parkinson's disease: prevalence and associated factors. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2003; 61: 359–363.
34. Sakakibara R., Shinotoh H., Uchiyama T., Sakuma M., Kashiwado M., Yoshiyama M. i wsp. Questionnaire-based assessment of pelvic dysfunction in Parkinson's disease. *Auton. Neurosci.* 2001; 92: 76–85.
35. Palleschi G., Pastore A.L., Stocchi F., Bova G., Inghilleri M., Sigala S. i wsp. Correlation between the Overactive Bladder questionnaire (OAB-q) and urodynamic data of Parkinson disease patients affected by neurogenic detrusor overactivity during antimuscarinic treatment. *Clin. Neuropharmacol.* 2006; 29: 220–229.
36. Uchiyama T., Sakakibara R., Hattori T. Lower urinary tract dysfunctions of Parkinson's disease model rat (6-hydroxydopamine treated rat) and effects of drugs. *Autonom. Nerv. Syst.* 2006; 43: 302–308.
37. Stocchi F., Carbone A., Inghilleri M., Monge A., Ruggieri S., Berardelli A. i wsp. Urodynamic and neurophysiological evaluation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1997; 62: 507–511.
38. O'Gorman C., Lucas R., Taylor B. Environmental risk factors for multiple sclerosis: a review with a focus on molecular mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2012; 13: 11718–52.
39. Dean G., Elian M. Age at immigration to England of Asian and Caribbean immigrants and the risk of developing multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1997; 63: 565–8.
40. Ramagopalan S.V., Dobson R., Meier U.C., Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 727–739.
41. Cosman F., Nieves J., Komar L., Ferrer G., Herbert J., Formica C. i wsp. Fracture history and bone loss in patients with MS. *Neurology.* 1998; 51: 1161–5.
42. Levin L.I., Munger K.L., O'Reilly E.J., Falk K.I., Ascherio A. Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2010; 67: 824–830.

43. Levin L.I., Munger K.L., Rubertone M.V., Peck C.A., Lennette E.T., Spiegelman D. i wsp. Temporal relationship between elevation of Epstein-Barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis. *JAMA* 2005; 25: 2496–500.
44. Handel A.E., Ramagopalan S.V. Smoking and multiple sclerosis: a matter of global importance. *Neuroepidemiology* 2011; 37: 243–4.
45. Hedström A.K., Sundqvist E., Bäärnhielm M., Nordin N., Hillert J., Kockum I. i wsp. Smoking and two human leukocyte antigen genes interact to increase the risk for multiple sclerosis. *Brain* 2011; 134: 653–64.
46. Hedstrom A.K., Baarnhielm M., Olsson T., Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73: 696–701).
47. Hoffjan S., Akkad D.A. The genetics of multiple sclerosis: an update 2010. *Mol. Cell Probes*. 2010; 24: 237–43.
48. Goodin D.S. The genetic and environmental bases of complex human-disease: extending the utility of twin-studies. *PLoS One*. 2012; 7: e47875.
49. Poser C.M., Paty D.W., Scheinberg L., McDonald W.I., Davis F.A., Ebers G.C. i wsp. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann. Neurol*. 1983; 13: 227–31.
50. Sadaka Y., Verhey .L.H, Shroff M.M., Branson H.M., Arnold D.L., Narayanan S. i wsp. Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. 2010 McDonald criteria for diagnosing pediatric multiple sclerosis. *Ann. Neurol*. 2012; 72: 211–23.
51. de Seze M., Ruffin 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*. 2007; 13: 915–28.
52. Betts C.D., D'Mellow T.M., Fowler C.J. Urinary symptoms and the neurological features of bladder dysfunction in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1993; 56: 245–50.
53. Lawrencon R., Wyndaele J.J., Blachonikolis I., Farmer C., Glickman S. Renal failure in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Neuroepidemiology* 2001; 20: 138–43.
54. Hemmett L., Holmes J., Barnes M. i wsp. What drives quality of life in multiple sclerosis? *OJM* 2004; 97: 671–6.
55. Araki I., Matsui M., Ozawa K., Takeda M., Kuno S. Relationship of bladder dysfunction to lesion site in multiple sclerosis. *J. Urol*. 2003; 169: 1384–1387.
56. Giannantoni A., Scivoletto G., Di Stasi S.M., Grasso M.G., Vespasiani G., Castellano V. Urological dysfunctions and upper urinary tract involvement in multiple sclerosis patients. *Neurourol. Urodyn*. 1998; 17: 89–98.
57. 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.
58. Mahajan S.T., Patel P.B., Marrie R.A. Under treatment of overactive bladder symptoms in patients with multiple sclerosis: an ancillary analysis of the NARCOMS Patient Registry. *J. Urol*. 2010; 183: 1432–1437.
59. Marrie R.A., Horwitz R.I., Cutter G., Tyry T., Vollmer T. Association between comorbidity and clinical characteristics of MS. *Acta Neurol. Scand*. 2011; 124: 135–141.
60. Kalsi V., Gonzales G., Popat R. i wsp. Botulinum injections for the treatment of bladder symptoms of multiple sclerosis. *Ann. Neurol*. 2007; 62: 452–7.
61. Fowles G.A., Waters J., Williams G. The cost effectiveness of combined rapie tests (Multistix) in screening for urinary tract infections. *J. R. Soc. Med*. 1994; 87: 681–2.
62. Logan K., Shaw C., Weber I. i wsp. Patient's experiences of learning clean intermittent self-catheterization: a qualitative study. *J. Adv. Nurs*. 2008; 62: 32–40.
63. Infection control. Prevention of healthcare-associated infection in primary and community care. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2003.
64. Multiple sclerosis. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2003.