

ZDRAVLJENJE OKVAR AVTONOMNIH FUNKCIJ

AUTONOMIC DYSFUNCTION MANAGEMENT

asist. dr. Metka Moharić, dr. med., asist. Nataša Puzić, dr. med
Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije - Soča, Ljubljana

Povzetek

Izhodišča:

Okvare avtonomnega živčevja se klinično kažejo z različnimi simptomi in so posledica različnih vzrokov. Velikokrat zahtevajo zdravljenje. Želeli smo ugotoviti, kakšne načine zdravljenja okvar avtonomnih funkcij imamo na voljo in kako močni dokazi podpirajo njihovo uporabo.

Metode:

Sistematičen pregled literature v podatkovni zbirki Medline, Cochranovi zbirki sistematičnih pregledov in zbirkah PEDRO in Ebscohost za vsa dosegljiva leta do 2010 ter ročni pregled poglavij iz učbenikov s tega področja in referenc iz pridobljenih člankov in učbenikov o specifičnih načinih zdravljenja posledic okvar avtonomnega živčevja.

Rezultati in sinteza podatkov:

Ortostatsko hipotenzijo lahko zdravimo s farmakološkimi in nefarmakološkimi načini zdravljenja; kakovostnih raziskav je malo. Prospektivnih, randomiziranih kontroliranih poskusov obravnave nevrogenih motenj spodnjih sečil je prav tako malo. Optimalnega zdravila za čezmerno nevrogeno aktivnost mišice detruzor še ni. Kljub velikemu pomenu nehotnega uhajanja blata in/ali zaprtja za posameznika je dokazov za podporo programom obravnave malo. Če ni kontraindikacij, so zdravila prve izbire za erektilno disfunkcijo zaviralci fosfodiesteraze tip 5. Na voljo je več možnosti preprečevanja in zdravljenja avtonomne disrefleksije, večino pa podpirajo dokazi iz nekontroliranih poskusov.

Zaključek:

Potrebujemo boljše načine zdravljenja in kakovstne raziskave, ki bi podprle njihovo uporabo, za skoraj vsa področja, ki jih prizadene okvara avtonomnih funkcij.

Ključne besede:

avtonomne okvare, zdravljenje, okvara hrbtenjače,

Summary

Background:

Autonomic nervous system dysfunction may manifest with a variety of symptoms and have many etiologies. Treatment is frequently needed. The aim of this article was to review the effects of the available management strategies and treatments.

Methods:

The Medline database, Cochrane Database of Systematic Reviews, Ebscohost and PEDRO databases were systematically searched using multiple search terms related to autonomic dysfunction management for all available years until 2010. Evidence from textbooks and their references were also reviewed.

Results and data synthesis:

Orthostatic hypotension can be treated pharmacologically and non-pharmacologically; high-quality studies are not available. Prospective randomised controlled studies of neurogenic bladder management are few. A single optimal medical therapy for neurogenic detrusor overactivity is not yet available. Despite the significance of faecal incontinence and constipation to individuals who suffer from neurogenic bowel conditions, research evidence to support neurogenic bowel management remains scanty. In patients with neurogenic erectile dysfunction, if there are no contraindications, phosphodiesterase type 5 inhibitors are the first-line treatment. A variety of options are available for autonomic dysreflexia prevention and management; however, they are predominantly supported by evidence from uncontrolled trials.

Conclusion:

There is a need for better management/treatment options and controlled studies with bigger samples using clinically relevant outcome measures specific to this patient group.

Keywords:

autonomic dysfunction, treatment, spinal cord injury, multiple sclerosis, cauda equina lesion, Parkinsons disease,

multipla skleroza, okvara kavde ekvine, Parkinsonova bolezen, parkinsonizem, nevrogeni mehur, nevrogeno črevo, ortostatska hipotenzija, erektilna disfunkcija, avtonomna disrefleksija

parkinsonism, neurogenic bladder, neurogenic bowel, orthostatic hypotension, erectile dysfunction, autonomic dysreflexia

UVOD

Okvare avtonomnega živčevja se klinično kažejo z različnimi simptomi: ortostatsko intoleranco (zaradi ortostatske hipotenzije ali neprimerne tahikardije), spremenjenim znojenjem, motenim delovanjem prebavil in sečil, moteno spolno funkcijo, nenormalnimi zeničnimi reakcijami ali okvarjenim delovanjem žlez z zunanjim izločanjem (suhe oči ali suha usta). Avtonomni simptomi imajo številne vzroke, nekateri med njimi so pogostejši (npr. nevrokardiogena ali refleksna sinkopa) kot drugi (avtonomna odpoved, multipla sistemska atrofija, avtoimunska nevropatija). Disavtonomijo na osnovi patološkega dogajanja lahko razdelimo v splošne kategorije: ortostatsko hipotenzijo in tahikardijo, sekretomotorni simptomi, nenormalne zenične reakcije, simptomi prebavil, simptomi sečil in spolovil, motnje spanja, sudomotorni simptomi.

V rehabilitaciji se s temi težavami najpogosteje srečujemo pri bolnikih z okvaro hrbtenjače (OHrb), z multiplo sklerozo, s Parkinsonovo boleznijo, okvaro kavde ekvine ter nekaterih perifernih nevropatijah, seveda so prisotne tudi pri nezgodnih možganskih poškodbah. Obravnava težav je odvisna od simptomov in znakov in se glede na etiologijo pravzaprav bistveno ne razlikuje. V prispevku smo želeli ugotoviti, kakšne načine zdravljenja okvar avtonomnih funkcij imamo na voljo in kako močno jih lahko glede na izsledke raziskav v klinični praksi priporočamo.

METODE DELA

Sistematičen pregled literature v različnih podatkovnih zbirkah: Medline, Cochranovi bazi sistematičnih pregledov, Ebscohost in PEDRO za vsa dosegljiva leta do 2010 s ključnimi besedami *avtonomne okvare, zdravljenje, okvara hrbtenjače, multipla skleroza, okvara kavde ekvine, Parkinsonova bolezen, parkinsonizem, nevrogeni mehur, nevrogeno črevo, ortostatska hipotenzija, erektilna disfunkcija, avtonomna disrefleksija* v različnih kombinacijah. Ročno smo pregledali poglavja iz učbenikov s tega področja in reference iz pridobljenih člankov in učbenikov.

Na področjih, kjer je bilo na voljo veliko kakovostnih prispevkov smo se pri pisanju prispevka omejili na dokaze iz kakovostnejših raziskav (randomizirani kontrolirani poskusi (RKP), metaanalize) v zadnjih petih letih, na področjih, kjer nismo našli veliko prispevkov, pa smo upoštevali tudi

starejše in manj kakovostne podatke. Raven dokazov smo opredelili po tipologiji Muri Gray (Evidence-based Health Care, Edinburgh: Churchill Livingstone), priporočila pa glede na kakovost dokazov, objavljenih na spletni strani www.radeworkinggroup.org.

REZULTATI IN SINTEZA PODATKOV

Za boljšo preglednost rezultate podajamo posebej za vsako področje: okvare ortostatske tolerance, sečil, prebavil, erektilno disfunkcijo in avtonomno disrefleksijo. S temi področji se v rehabilitaciji največkrat srečujemo. Ocene kakovosti pridobljenih podatkov so podane v tabelah ali pa ob citatu v oklepaju, pri čemer RD pomeni raven dokaza (od I. do IV.) in P priporočilo (od ++++ do +).

Okvare ortostatske tolerance – ortostatska hipotenzija

Ortostatska hipotenzija (OH) je definirana kot upad sistolnega tlaka za več kot 20 mm Hg ali diastolnega tlaka za več kot 10 mm Hg, izmerjenega stoje ali v položaju s privzdignjeno glavo, ki ga spremljajo simptomi slabše prekrvitve možganov. Bolniki z OH se pritožujejo zaradi vrtoглаvice, presinkope in sinkope (1). Ti simptomi se običajno pojavijo pri nenadnih posturalnih spremembah, poslabšajo jih lahko napor in obroki hrane. Bolniki z avtonomno okvaro se na OH prilagodijo in pogosto tolerirajo pomembne upade krvnega tlaka (40 do 50 mmHg) brez simptomov.

OH lahko obravnavamo s farmakološkimi in nefarmakološkimi načini zdravljenja. Pri sistematičnem pregledu literature smo našli štiri nefarmakološke načine preprečevanja OH: vnašanje tekočin in soli, uporaba kompresije in pritiska v trebušnem predelu ali na spodnjih udih, vadba z zgornjim delom telesa, uporaba funkcionalne električne stimulacije (FES) na spodnjih udih in terapija z biološko povratno zanko (tabela 1).

Vnašanje soli in tekočin je enostaven in učinkovit ukrep pri bolnikih z idiopatsko OH. (21, 22). Ni pa dokazov da je samo regulacija vnosa soli in tekočin učinkovita pri bolnikih z okvaro hrbtenjače. V raziskavah (2, 3) je ta ukrep vedno kombiniran s farmakološkim zdravljenjem, zato njegovega učinka ni možno oceniti.

Tabela 1: Učinkovitost nefarmakoloških načinov preprečevanja ortostatske hipotenzije.

Avtor; leto	Zdravljenje	Izid	Ocena (RD/P)
Frisbie in Steele, 1997 (2)	efedrin, vnos soli, fludrokortizon, fizikalna terapija	polovica bolnikov ob nadomeščanju soli ni potrebovala zdravil	III/+
Frisbie, 2004 (3)	vnos soli, efedrin	vnos soli je obratno sorazmeren s potrebo po efedrinu	IIII/+
Hopman in sod., 1998a (4)	anti-G obleka, komp. nogavice in trebušni pas, FES na sp. udih	ni hemodinamskega učinka	II/++
Hopman in sod., 1998b (5)	anti-G obleka, komp. nogavice in trebušni pas, FES na sp. udih	1. uporabljeni načini zdravljenja imajo različne načine delovanja; 2. učinki pri tetra in paraplegiji so različni	II/++
Krassiukov in Harkema, 2006 (6)	suspenzija	ob ortostatskem stresu suspenzija vpliva na srčnožilne parametre	III/++
Kerk in sod., 1995 (7)	trebušni pas	ni spremembe fizioloških in biomehanskih parametrov	III/++
Huang in sod., 1983 (8)	napihljiv trebušni korzet in obojestransko ortože za sp. ude	pomembno ublaži padec KT, ne pa pri vseh preiskovancih	III/++
Valbona in sod., 1963 (9)	anti-G oblačilo	zniža porast KT med ortostatskim stresom	III/++
Faghri in Yount, 2002 (10)	FES	pri stanju s FES hemodinamski parametri ostali stabilni razen padca min. volumna srca	II/++
Elokda in sod., 2000 (11)	FES	padec KT je manjši	II/++
Sampson in sod., 2000 (12)	FES	od odmerka odvisno povišanje KT ne glede na mesto draženja	II/++
Faghri in sod., 2001 (13)	FES	prepreči padec KT pri prehodu iz sedečega v stoječ položaj	III/++
Chao in Cheing, 2005 (14)	FES	ublaži padec KT pri prehodu v stoječ položaj in podaljša zmožnost stoje	III/++
Davis in sod., 1990 (15)	FES	ugoden vpliv na nekatere srčnožilne parametre	III/++
Raymond in sod., 2002 (16)	FES	pozitiven vpliv na srčnožilne parametre	III/++
Lopes in sod., 1984 (17)	vadba z zgornjimi udi	ni učinka na ortostatsko toleranco	II/+++
Ditor in sod., 2005 (18)	vadba s suspenzijo na tek. traku	nakazano izboljšanje ortostatske tolerance	III/+++
Brucker in Ince, 1977 (19)	biološka povratna zanka	naučena zmožnost dviga KT v sedečem položaju	IV/++
Ince, 1985 (20)	biološka povratna zanka	naučena zmožnost dviga KT v sedečem položaju	IV/++

Aplikacija zunanega pritiska z različnimi pripomočki, kot so trebušni pasovi ali kompresijske nogavice, naj bi zmanjšala prostornino žil v spodnjih udih in trebušni votlini, ki sta glavni področji, v katerih se med stojo zadržuje kri. V raziskavah, v katerih so raziskovali kompresijske postopke, so v glavnem testirali njihove učinke pri isti skupini preiskovancev (npr. z nogavicami in brez njih), ki so bili naključno porazdeljeni ali pa ne. Poleg tega so ugotavljali le takojšnje učinke in ni znano ali ti učinki trajajo tudi pri dolgotrajni uporabi in/ali povzročijo kakšne neprijetne učinke po prenehanju dolgotrajne uporabe. Imamo dokaz ravni II (iz 1 RKP), da pritisk z elastičnimi nogavicami in trebušnimi pasovi lahko izboljša srčnožilne odgovore med submaksimalno vadbo (6).

Uporaba FES povzroči intermitentne mišične kontrakcije, ki aktivirajo fiziološko mišično črpalčko. Le-ta omogoča črpanje krvi iz povrhnjih in globokih ven na spodnjih udih

in olajša vračanje venske krvi. Trije RKP (10-12) in štirje nerandomizirani kontrolirani poskusi (13-16) z majhnim številom preiskovancev podpirajo uporabo FES pri bolnikih z okvaro hrbtenjače. Nasprotno pa imamo dokaz ravni II, da vadba z zgornjimi udi ne izboljša ortostatske tolerance (17), kar velja tudi za 6-mesečno vadbo na tekočem traku v suspenziji (raven IV) (18).

V literaturi tudi poročajo o poskusih učenja sposobnosti dvigovanja krvnega tlaka (KT) s pomočjo biološke povratne zanke (biofeedback) z vidnimi in slušnimi povratnimi informacijami (19, 20). Izsledki so zanimivi, ni pa dokazov o učinkovitosti med dejanskimi ortostatskimi izzivi.

Za zdravljenje OH uporabljajo tudi različna zdravila. Glede na njihove glavne farmakološke lastnosti jih lahko

razdelimo na (1) zdravila, ki delujejo na postsinaptične adrenoreceptorje, (2) zdravila, ki inhibirajo vazodilatatorne dejavnike in (3) zdravila, ki vplivajo na prostornino cirkulirajoče krvi. V tabeli 2 je podan pregled literature, ki smo jo našli. Dihidroksifenilserin (DOPS) je prozdravilo, ki ga dekarboksilaza spremeni v noradrenalin. Pri bolnikih, s katerimi se srečujemo v rehabilitaciji, je učinkovit (23). Za yohimbin smo našli samo eno raziskavo (24), katere izsledki pa so tako močni, da njegove uporabe ne

priporočajo. Midodrin je tudi prozdravilo, ki se presnovi v desglimidodrin. O njegovi učinkovitosti imamo dokaze različnih ravni (25-29). Priporočajo ga za samostojno uporabo ali kombinirano z drugimi zdravili (npr. s fludrokortizonom). Fludrokortizon je sintetični mineralokortikoid z zelo malo glukokortikoidnimi učinki. Pri pregledu nismo našli raziskav ravni I in II, ena raziskava ravni III (30) in ena ravni IV (29) pa sta pokazali, da poviša KT in izboljša simptome OH.

Tabela 2: Učinkovitost farmakoloških načinov preprečevanja ortostatske hipotenzije

Avtor, leto	Zdravljenje	Izid	Ocena (RD/P)
Freeman in sod., 1999 (23)	droksidopa (dihidroksifenilserin, DOPS)	dvig KT in izboljšanje ortostatskih simptomov	II/+++
Senard in sod., 1993 (24)	yohimbin	ni učinka na OH	II/++++
Jankovic in sod., 1993 (25)	midodrin	izboljšani simptomi OH	II/++
Mukand in sod., 2001 (26)	midodrin	postopen dvig odmerka zdravila zmanjša simptome ortostaze	IV/+
Nieshoff in sod., 2004 (27)	midodrin	dvig sistolnega KT med vadbo	II/++
Senard in sod., 1991 (28)	klonidin in midodrin	1. višji sistolni KT ob jemanju midodrina pri bolnikih; 2. midodrin, klonidin ali oba skupaj povišata KT v mirovanju in znižata resnost OH	III/++
Barber in sod., 2000 (29)	fludrokortizon acetat, midodrin	1. fludrokortizon nima učinka na OH; 2. midodrin zmanjša ortostatske simptome	IV/++
Hakamäki in sod., 1998 (30)	fludrokortizon	višji KT	III/++
Frisbie in Steele, 1997 (31)	efedrin, nadomeščanje soli, fludrokortizon, fizikalna terapija	1. efedrin lahko zmanjša verjetnost pojava OH; 2. fludrokortizon?	IV/++

Sečila

Spodnja sečila periferno oživčuje avtonomni živčni sistem, v zavedanje polnosti mehurja in odločanje o primernosti časa in kraja za izločanje seča pa so vpleteni višji centri. Kontinenca je odvisna od integritete osrednjega in perifernega živčevja na večih nivojih. Zato je motnja delovanja spodnjih sečil lahko posledica bolezni/okvar možganske skorje, bazalnih ganglijev, ponsa in možganskega debla, hrbtenjače in perifernih živcev. Simptomi nepravilnega delovanja se kažejo kot nehotno uhajanje, težje izločanje ali kombinacija obojega.

Cilj zdravljenja nevrogenih motenj delovanja spodnjih sečil je varovanje zgornjih sečil in izboljšanje kontinenca, kakovosti življenja in kadar se da, delovanja spodnjih sečil. Pri bolnikih z visokimi tlaki mišice detruzor med polnjenjem je glavni cilj sprememba čezmerno aktivnega, visokotlačnega mehurja v nizkotlačni rezervoar, četudi na račun večjih zaostankov po uriniranju (32). Kadar se odločamo o zdravljenju, naj bo prvo vodilo bolnikova kakovost življenja (33).

Prospektivnih, randomiziranih kontroliranih poskusov obravnave nevrogenih motenj spodnjih sečil je malo. Optimalnih zdravil za čezmerno nevrogeno aktivnost mišice detruzor še nimamo. Trenutno se najbolj uporabljajo antimuskarinska zdravila, večina jih sicer ni registrirana za tovrstne bolnike (tabela 3). Bolniki z nevrogeno okvaro delovanja spodnjih sečil običajno potrebujejo višje odmerke antimuskarinskih zdravil kot bolniki z idiopatsko čezmerno aktivnostjo mišice detruzor (40) (RD II, P++), vendar so višji odmerki povezani z večjim številom neželenih učinkov (39). Antimuskarinska zdravila lahko apliciramo tudi intravezikalno (41). Nimamo dokazov o učinkovitosti zdravil za nevrogeno slabše delovanje mišice detruzor (42) (RD II, P+++). Za zmanjšanje upora iztoka iz mehurja, zastajanje seča in avtonomno disrefleksijo so delno uspešni selektivni in neselektivni α -blokatorji (42) (RD II, P+++).

Tabela 3: Antimuskarinska zdravila za zdravljenje nevrogene prekomerne aktivnosti detruzorja

Reference	Zdravilo	Izid	Ocena (RD/P)
Block in sod., 2003 [34] Granata in sod., 1999 [35]	oksibutinin		II/++++
Dykstra in Sidi, 1990 [36] Wilson in sod., 2002 [37]	tropijum klorid	ugoden učinek na simptome, kapaciteto mehurja in urodin. parametre	II/+++++
Dykstra in Sidi, 1990 [36] Ströher in Pannik, 2008 [38]	tolterodin		II/++++
Granata in sod., 1999 [35] Ströher in sod., 1997 [39]	propiverin		II/++++
NI PODATKOV PRI NEVROGENIH OKVARAH	darifenacin, solifenacin, fesoterodin	?	?

Intermitentna kateterizacija (IK) je izbrana standardna obravnava nevrogene okvare delovanja spodnjih sečil (42). Sterilna IK v primerjavi s čisto IK pomembno zmanjša nevarnost okužbe spodnjih sečil in/ali bakteriurije (42-44). Vendar sterilne IK ne moremo uporabljati rutinsko, bolj uporabni sta alternativni aseptična in čista IK (45, 46). V primerjavi s čisto IK je pri aseptični IK manjša možnost kontaminacije (45). Nezadostno poučevanje in nekoliko večja nevarnost okužbe spodnjih sečil pri bolnikih z nevrogeno okvaro delovanja spodnjih sečil prispeva k nevarnosti okužbe (42, 46). Povprečno je dnevno potrebnih 4-6 kateterizacij s katetrom velikosti 12-14 Frenchov. Redkejšje kateterizacije povzročijo večjo prostornino mehurja in povečajo nevarnost okužbe spodnjih sečil (46). Pri pogostejših kateterizacijah pa je večja nevarnost navzkrižne okužbe (46).

Stalnim urinskim katetrom in v manjši meri suprapubičnim cistostomam se moramo izogibati zaradi nevarnosti okužbe spodnjih sečil in pomembnih dolgotrajnih zapletov (42, 47). Če moramo uporabiti stalni urinski kateter, potem empirični dokazi in mnenja strokovnjakov govorijo v prid silikonskim katetrom (48).

Sproženega refleksnega uriniranja ne priporočajo zaradi nevarnosti patološko visokega tlaka v mehurju. Tehnike za izločanje seča s pritiskom na mehur (Crede) in uriniranje z napenjanjem (Valsalvin maneuver) povzročajo visoke tlake in so potencialno nevarne, zato jih ne smemo priporočati (42).

Rehabilitacija spodnjih sečil vključuje spodbujanje uriniranja, časovno usklajeno uriniranje (trening mehurja) in spremembe življenjskega sloga (40). Pri izbranih bolnikih so koristni: trening mišic medeničnega dna, električna stimulacija mišic medeničnega dna in uporaba biološke povratne zanke (49).

Za nekatere bolnike je najprimernejša oblika zdravljenja uporaba »zunanjih« pripomočkov. Socialno kontinenco za bolnika z nehotnim uhajanjem seča lahko dosežemo s primerno metodo zbiranja seča (42). Urinal kondomi in vložki/plenice so zanesljiva rešitev. V obeh primerih moramo bolnika spremljati zaradi nevarnosti okužbe (42). Penilni stišček je povezan s povišanim tlakom v tkivu sečnice, ker

pa tudi zmanjša penilni krvni obtok, ga rutinsko ne smemo uporabljati (50).

Botulin toksin A, injiciran v mišico detruzor, povzroči dolgotrajno (do 9 mesecev), reverzibilno, kemično denervacijo (51, 52). O njegovi učinkovitosti smo našli štiri manjše RKP (RD II, P++) (53-56), nekaj raziskav pa še poteka (57). Njegova učinkovitost se ob ponavljanju aplikacije ne zmanjša (58).

Vaniloidi, kapsaicin in resiniferatoksin desenzitizirajo vlakna C in tako začasno zmanjšajo čezmerno aktivnost mišice detruzor (59-61) (RD II, P+++). Resiniferatoksin in kapsaicin imata omejeno klinično učinkovitost v primerjavi z injiciranjem botulin toksina v mišico detruzor (62, 63).

Zmanjšanje upora proti iztoku iz mehurja za zaščito zgornjih sečil lahko dosežemo s sfinkterotomijo (64) ali kemično denervacijo sfinktra z botulin toksinom A (65). Nehotno uhajanje seča, ki nastane ob tem, urejamo s pomočjo pripomočkov. Uporabe uretralnih opornic ne priporočajo (+++), ker je postopek povezan s pogostimi zapleti, lahko se zgodi, da je potrebno postopek večkrat ponavljati (66). Za dolgotrajno zdravljenje ne priporočajo postopkov za povišanje upora proti iztoku iz mehurja (67) (RD II, P++).

Povečanje mehurja (npr. cistoplastika) je indicirano, ko manj invazivni postopki niso uspešni (68, 69). Alternativne možnosti so avtougumentacija (70), dorzalna rizotomija z draženjem ali brez draženja sprednjih korenin (popolna okvara) in nevromodulacija (nepopolna okvara) (71, 72).

Pri bolnikih s premalo aktivno ali neaktivno mišico detruzor sta v določenih primerih učinkoviti draženje sprednjih korenin (popolna okvara) in sakralna nevromodulacija (nepopolna okvara) (68, 69) (RD II, P++).

Postopki, s katerimi vplivamo na inkompetentnost zapiralk so primerni, če je aktivnost mišice detruzor pod nadzorom ali jo lahko nadzorujemo brez pomembnega vezikoureternega refluksa. Umetna zapiralka je bolj zaželen način zdravljenja za bolnike z nevrogeno okvaro spodnjih sečil (73) (RD II, P++). Alternativni postopki so postavitev podveze pod vrat mehurja ali v sredini sečnice (74, 75) (RD 4, P++).

Prebavila

Zaradi okvare avtonomnega oživčenja prebavil se težave lahko izrazijo od ust do zadnjika. Pri Parkinsonovi bolezni (PB) je čezmerno slinjenje posledica zmanjšanja frekvence požiranja. Pri pregledu literature smo našli 3 članke o zdravljenju te težave z botulin toksinom (76 - 78) (RD II, P +++).

Nevrogeno črevo je posledica okvare avtonomnega živčevja pri različnih boleznih, kot so okvara hrbtenjače in kavde ekvine, multipla skleroza, možganska kap, Parkinsonova bolezen, sladkorna bolezen. Težave se lahko izrazijo kot nehotno uhajanje blata, zaprtje ali najpogosteje oboje (79). Kljub velikemu pomenu nehotnega uhajanja blata in/ali zaprtja za

posameznika, je dokazov za podporo programov obravnave malo. Zaradi tega programi obravnave teh bolnikov še vedno temeljijo na ritualih in izkušnjah oziroma na poskusih in napakah. Učinkovit program obravnave črevesja vključuje modulacijo konsistence blata, pospeševanje prehajanja blata skozi črevo in učinkovito refleksno ali mehansko izločanje blata iz zadnjika ob primernem času in v primernem prostoru. Redno praznjenje črevesja zmanjša nevarnost zapeke.

Pri pregledu literature smo našli 11 RKP o neinvazivnih ukrepih obravnave črevesa (tabela 4). Poleg tega je objavljenih še veliko manj kakovostnih raziskav (opazovalne, serije primerov ...). Dokazov, na podlagi katerih bi lahko posamezen način zdravljenja bolj priporočili kot drugega pri kateri od skupin bolnikov, nimamo.

Tabela 4: Učinkovitost neinvazivnih načinov obravnave črevesa

Avtor, leto	Zdravljenje	Izid	Ocena (RD/P)
Krogh in sod., 2002 (80)	prukaloprid	od odmerka odvisno zmanjšanje težav	II/+++
House in Stiens, 1997 (81)	supozitoriji na osnovi rastlinskih maščob ali polietilen glikola z bisakodilom	obrnava črevesja s polietilen glikolnimi supozitoriji je zahtevala manj časa	II/+++
Cornell in sod., 1973 (82)	3 različni programi (iritacijski in stimulantni laksativ ter klizma)	klizma učinkovitejša od ostalih dveh načinov	II/+++
Christensen in sod., 2006 (83)	transanalno izpiranje vs. običajna oskrba	1. izboljšanje vseh simptomov; 2. krajši negovalni čas; 3. manj okužb sečil	II/++
Korsten in sod., 2004 (84)	električno draženje trebušnih mišic	krajši čas praznjenja črevesa (tetra>>paraplegija)	II/+++
Cardenas in sod., 2007 (85)	fampridin	večje število dni s črevesnimi gibi	II/++
Geders in sod., 1995 (86)	cisaprid	subjektivno izboljšanje pri nekaterih bolnikih	II/+
Harrari in sod., 2004 (87)	običajna oskrba in negovalni ukrepi	vsaj en negovalni ukrep je izboljšal simptome črevesja	II/+++
Huang in sod., 2002 (88)	Quiong Runchang (kitajsko zeliščno zdravilo)	v intervencijski skupini večje izboljšanje simptomov	II/++
Venn in sod., 1992 (89)	4 različni programi (supozitoriji v različnih shemah)	učinkovitejše so jutranje sheme	II/+++
Ashraf in sod., 1997 (90)	semena indijskega trpotca (psyllium)	izboljšanje simptomov zaprtja	II/++

Na konzervativne metode neodzivno kronično zaprtje lahko rešujemo z invazivnimi metodami. Pri pregledu literature (tabela 5) smo našli samo en RKP (97). Kljub temu lahko zaključimo, da so stome ter njihove alternative varen in učinkovit način zdravljenja hudega, kroničnega neobvladljivega zaprtja in/ali nehotnega uhajanja blata.

Spolne funkcije – erektilna disfunkcija

Okvare avtonomnega živčevja lahko povzročijo motnje spolnih funkcij, ki se pri moških izrazijo kot erektilna disfunkcija,

oslabljena, retrogradna ali odsotna ejakulacija ter pri obeh spolih kot nezmožnost doseganja orgazma (100).

Eretilna disfunkcija (ED) je ponavljajoča se nezmožnost začetka in vzdrževanja dovolj čvrste erekcije, ki bi omogočala uspešen spolni odnos (101). Če ni kontraindikacij, so zdravila prve izbire zaviralci fosfodiesteraze tip 5 (PDE-5), ki potencirajo učinek dušikovega oksida (sprošča gladke mišice in s tem širi žile ter poveča dotok krvi v moški spolni ud, erekcija pa se pojavi le ob ustrezni spolni želji in stimulaciji) (102). Vsi zaviralci PDE-5 izboljšajo erektilno funkcijo v primerjavi s placebom (103) (RD I, P++++).

Tabela 5: Učinkovitost invazivnih postopkov obravnave črevesa

Avtor, leto	Zdravljenje	Izid	Ocena (RD/P)
Creasey, 2001, (91)	elektrostimulacija sakralnih živcev in zadnja križna rizotomija.	1. krajši čas obravnave praznjenja črevesa; 2. manj epizod AD	III/++
MacDonagh in sod., 1990 (92)	intraduralno draženje sprednjih križnih korenin.	1. popolno izločanje blata (pol. preisk.); 2. odprava zaprtja (vsi preisk.)	III/++
Binnie in sod., 1991 (93)	draženje sprednjih križnih korenin.	večja pogostost odvajanja blata	III/++
Kelly in sod., 1999 (94)	kolostoma, ileostoma	1. več samostojnih preisk.; 2. krajši negovalni čas	III/+++
Branagan in sod., 2003 (95)	kolostoma.	1. krajši negovalni čas; 2. večja samostojnost	V/+++
Stone in sod., 1990 (96)	kolostoma	1. zaceljene perianalne rane; 2. krajši negovalni čas	V/+++
Rosito in sod., 2002 (97)	kolostoma.	1. manjše št. hospitalizacij zaradi zapletov s črevesjem; 2. krajši negovalni čas	II/+++
Christensen in sod., 2000 (98)	dva različna kirurška pristopa alternative stom	uspešno zdravljenje nehotnega uhajanja in zaprtja	III/+++
Teichman in sod., 2003 (99)	alternativa stome	1. boljša kontinenca; 2. krajši čas odvajanja in nege	V/+++

Vardenafil učinkuje hitreje in daljši čas, odstotek uspešnosti ob užitju prvega odmerka je višji, učinkovitost je zanesljiva tudi ob daljši uporabi (104). Pri osebah s pridruženimi srčnožilnimi in metabolnimi boleznimi, kot je sladkorna bolezen, je med PDE-5 vardenafil zdravilo prve izbire (103) (RD I, P++++).

Če je peroralna terapija neuspešna, lahko vazoaktivno snov vbrizgamo intrakavernozno, trenutno najpogosteje uporabljena učinkovina je prostaglandin E1 alprostadil, ki povzroči od spolne stimulacije neodvisno erekcijo. Deforge je s sod. (105) naredil metaanalizo 8 raziskav o intrakavernozni aplikaciji vazoaktivne substance ali kombinacije le-teh (papaverin in/ali fentolamin in/ali alprostadil) pri osebah z OHrb, terapija je uspešna v 90% (RD I, P++++). Pri okvarah spodnjega motoričnega nevrona je odziv na intrakavernozno injekcijo boljši kot na zaviralce PDE-5 (105) (RD V, P++). Intrakavernozna injekcija je kot terapija prve izbire indicirana, ko so zaviralci PDE-5 kontraindicirani zaradi uporabe nitratov. Zdravilo alprostadil se lahko vstavi tudi v sečnico, kar je učinkovito le v četrtini primerov (105) (RD III, P ++).

Za drugo vrsto zdravljenja ED uporabljamo pripomočke. Vakuumske črpalke ustvarijo podtlak in posledično napolnjenje spolnega uda z vensko krvjo. Zažemni obročki preprečijo odtok krvi za največ 30 minut. Učinkovitost je pri osebah z OHrb do 93% (106). Intrakavernozne injekcije papaverina in vakumska črpalka so enako učinkovite (107) (RD III, P +++).

Tretja vrsta zdravljenja ED so kirurški posegi, ki jih opravimo takrat, ko so neinvazivne metode neuspešne. Vsaditev

penilne proteze izvajajo že več desetletij s tendenco upadanja. Penilne proteze lahko privedejo do resnih zapletov v 10% (105). Pri osebah z OHrb je učinkovitost do 84% (108) (RD III, P+++).

Avtonomna disrefleksija

Avtonomna disrefleksija (AD) je nujno stanje pri osebah z okvaro hrbtnjače na nivoju T6 ali višje (109). Povzroči jo lahko prekomerna (neinhibirana) aktivnost simpatičnega živčevja, ki jo sproži dražljaj pod nivojem okvare hrbtnjače (110). V 85 % primerov sta sprožilna dejavnika raztegnjenost sečnega mehurja in debelega črevesa (109).

Intenzivnost epizode AD je spremenljiva, od asimptomatske do življenje ogrožujoče, ko vrednosti sistolnega tlaka dosegajo 300 mm Hg (109). Posledice epizode AD, ki je ne zdravimo, so lahko možganska krvavitev, krvavitev v mrežnico, epileptični napad, tudi smrt (111).

Najbolj učinkoviti ukrepi preprečevanja AD so prepoznavanje in odstranitev sprožilnih dejavnikov (109). AD lahko preprečimo z zmanjšanjem prekomerne aktivnosti in polnjenja sečnega mehurja (botulin toksin v mišico detruzor, kapsaicin in reziniferatoksin v mehur, antiholinergiki peroralno, sakralna denervacija-deafferentacija sečnega mehurja, sfinkterektomija, augmentacijska enterocistoplastika), z zmanjšanjem draženja kolorektalnega področja (lidokainski analni blok, lidokain topično), z anestezijo med kirurškimi posegi, pri ženskah z ustrezno obravnavo med porodom (epiduralna anestezija) (112). Pregled literatuer o teh postopkih je podan v tabeli 6.

Tabela 6: Učinkovitost ukrepov za preprečevanje avtonomne disrefleksije.

Avtor; leto	Zdravljenje	Izid	Ocena (RD/P)
Schurch in sod., 2000 (53)	botulin toksin v mišico detruzor	1. boljša kontinenca; 2. nekateri bolniki brez AD	III/+++
Kim in sod., 2003 (59)	resiniferatoksin intravezikalno	1. boljša kontinenca; 2. ? dolgotrajni vpliv na AD	II/+++
Giannantoni in sod., 2002 (60)	kapsaicin in resiniferatoksin intravezikalno	1. resinif. izboljša urodinamske parametre; 2. bolniki brez AD; 3. kaps. neučinkovit	II/+++
Igawa in sod., 2003 (61)	kapsaicin intravezikalno	1. nižje vrednosti KT; 2. manj AD	III/+++
Giannantoni in sod., 1998 (113)	antiholinergiki	nezadostni za preprečevanje AD	V/++++
Hohenfellner in sod., 2001 (114)	sakralna denervacija mehurja	ni več nevrogene hiperaktivnosti detruzorja in AD	III/+++
Kutzenberger, 2007 (115)	sakralna deaferentacija in stimul. sprednjih križnih korenin	AD le še pri 2 bolnikih (od 464)	III/+++
Seoane-Rodriguez in sod., 2007 (116)	intrauretralni stent	1. manj okužb sečil; 2. upad št. AD; 3. nižji tlak mišice detruzor	III/+++
Perkash, 2007 (117)	transuretralna sfinkterotomija (TURS)	1. boljša obravnava nevrogenega mehurja; 2. redkejša AD	III/+++
Sidi in sod., 1990 (118)	augmentacijska enterocistoplastika	1. vzpostavljena kontinenca; 2. preiskovanci brez AD	III/+++
Cosman in Vu, 2005 (119)	intersfinkterični analni blok z lidokainom	1. manjši porast KT; 2. manjša nevarnost AD	II/+++
Cosman in sod., 2002; (120)	lidokain topično pred posegom	ni vpliva na KT	II/+++
Cross in sod., 1992 (121)	epiduralna anestezija med porodom	pri 6 (od 22) preisk. je epid. anest. uspešno obvladovala AD	IIII/+++

Kljub preprečevanju pa je AD pri bolnikih še vedno prisotna. Za akutno obravnavo AD je izdelan protokol, v katerem najprej priporočajo nefarmakološke ukrepe, v primeru njihove neuspešnosti pa farmakološko zdravljenje (122). Nefarmakološki ukrepi so: posedanje bolnika, odstranitev zunanjih dražilnih dejavnikov, iskanje in odstranitev

vzroka AD. Antihipertenzivna farmakološka terapija je indicirana, če sistolni tlak, kljub izvedenim nefarmakološkim ukrepom, ne pade pod 150 mm Hg (122). V tabeli 7 je povzet pregled literature o najpogosteje uporabljenih in priporočenih hitro delujočih antihipertenzivnih zdravil v obravnavi AD.

Tabela 7: Učinkovitost najpogosteje uporabljenih hitro delujočih antihipertenzivnih zdravil pri avtonomni disrefleksiji

Avtor; leto	Zdravljenje	Izid	Ocena (RD/P)
Steinberger in sod., 1990 (123)	nifedipin	pomembno znižanje KT	II/++++
Lindan, 1985 (124)	fenoksibenzamin in nifedipin	1. nobeno zdravilo ni preprečilo AD; 2. pogosta hipotenzija; 3. nifedipin učinkovit pri akutni AD	II/++++
Esmail in sod., 2002 (125)	kaptopril in nifedipin	kaptopril učinkovit v 80% epizod, v preostalih pa nifedipin	III/++++
Krum in sod., 1992 (126)	prazosin	1. blažji simptomi AD; 2. manj AD	II/+++
Frankel in Mathias, 1980 (127)	prostaglandin E2	nižji KT	III/++
Sheeh in sod., 2005 (128)	sildenafil	nižji KT, brez vpliva na simptome AD	II/++

Nifedipin učinkovito prepreči prekomeren porast KT med diagnostičnimi preiskavami (123, 124), vendar se njegova uporaba opušča zaradi številnih stranskih učinkov (129). Za nadzorovanje KT pri AD se pogosto uporabljajo nitrati, nimamo pa dokazov o njihovi učinkovitosti, rabo podpira klinični konsenz (122). Številni strokovnjaki menijo, da je kaptopril zdravilo prve izbire v akutni obravnavi AD (122, 130, 131). Če torej povzamemo, je na področju preprečevanja in zdravljenja AD pomanjkanje RKP. Vzrok je predvsem etična spornost takih poskusov, ker gre za urgentno stanje (132).

ZAKLJUČEK

Okvare avtonomnega živčevja se pojavljajo pri različnih boleznih in poškodbah in se kažejo z različnimi simptomi, ker avtonomni živčni sistem sodeluje pri nadzoru skoraj vseh organskih sistemov. Pri rehabilitaciji bolnikov take okvare pogosto srečujemo. Iz pregleda literature o zdravljenju teh okvar lahko zaključimo, da so nekatere težave, ki se pojavljajo pri okvarah avtonomnega živčevja zanimivejše, bolnike bolj ovirajo, zanje je na voljo več načinov zdravljenja in zato imamo več kakovostnejših dokazov o njihovi učinkovitosti. Drugim težavam se manj posvečamo, delno tudi zato, ker nimamo dovolj dokazano učinkovitih načinov zdravljenja in se vsak skuša znajti po svoje ali pa je težko izvesti kakovostno raziskavo. Na ta način se začarani krog ohranja naprej. Kadar se torej odločamo o zdravljenju, naj bo prvo vodilo bolnikova kakovost življenja. Vsekakor je to področje, ki kar kliče po boljših načinih zdravljenja in bolj kakovostnih raziskavah, na podlagi katerih bomo lahko izdelali tudi boljša priporočila in smernice.

Literatura:

1. Rovit RL. Autonomic failure: observations of a physician-patient. *Clin Auton Res* 2007; 17: 234-237.
2. Frisbie JH, Steele DJ. Postural hypotension and abnormalities of salt and water metabolism in myelopathy patients. *Spinal Cord* 1997; 35: 303-307.
3. Frisbie JH. Postural hypotension, hyponatremia, and salt and water intake: case reports. *J Spinal Cord Med* 2004; 27: 133-137.
4. Hopman MT, Dueck C, Monroe M, Philips WT, Skinner JS. Limits to maximal performance in individuals with spinal cord injury. *Int J Sports Med* 1998a; 19: 98-103.
5. Hopman MT, Monroe M, Dueck C, Phillips WT, Skinner JS. Blood redistribution and circulatory responses to submaximal arm exercise in persons with spinal cord injury. *Scand J Rehabil Med* 1998b; 30: 167-174.
6. Krassioukov AV, Harkema SJ. Effect of harness application and postural changes on cardiovascular parameters of individuals with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2006; 44: 780-786.
7. Kerk JK, Clifford PS, Snyder AC, Prieto TE, O'Hagan KP, Schot PK, Myklebust JB, Myklebust BM. Effect of an abdominal binder during wheelchair exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27: 913-919.
8. Huang CT, Kuhlemeri KV, Ratanaubol U. Cardiopulmonary response in spinal cord injury patients: effect of pneumatic compression devices. *Arch Phys Med Rehabil* 1983; 64: 101-106.
9. Vallbona C, Spencer WA, Cardus D, Dale JW. Control of orthostatic hypotension of quadriplegic patients with pressure suits. *Arch Phys Med Rehabil* 1963; 44: 7-18.
10. Faghri PD, Yount J. Electrically induced and voluntary activation of physiologic muscle pump: a comparison between spinal cord-injured and able-bodied individuals. *Clin Rehabil* 2002; 16: 878-885.
11. Elokda AS, Nielsen DH, Shields RK. Effect of functional neuromuscular stimulation on postural related orthostatic stress in individuals with acute spinal cord injury. *J Rehabil Res Dev* 2000; 37: 535-542.
12. Sampson EE, Burnham RS, Andrews BJ. Functional electrical stimulation effect on orthostatic hypotension after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 139-143.
13. Faghri PD, Yount JP, Pesce WJ, Seetharama S, Votto JJ. Circulatory hypokinesia and functional electric stimulation during standing in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82: 1587-1595.
14. Chao CY, Cheing GL. The effects of lower-extremity functional electric stimulation on the orthostatic responses of people with tetraplegia. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 1427-1433.
15. Davis GM, Servedio FJ, Glaser RM, Gupta SC, Suryaprasad AG. Cardiovascular responses to arm cranking and FNS-induced leg exercise in paraplegics. *J Appl Physiol* 1990; 69: 671-677.
16. Raymond J, Davis GM, van der Plas M. Cardiovascular responses during submaximal electrical stimulation-induced leg cycling in individuals with paraplegia. *Clin Physiol Funct Imaging* 2002; 22: 92-98.
17. Lopes P, Figoni SF, Perakash I. Upper limb exercise effect on tilt tolerance during orthostatic training of patients with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1984; 65: 251-253.

18. Ditor DS, Macdonald MJ, Kamath MV, Bugaresti J, Adams M, McCartney N, Hicks AL. The effects of body-weight supported treadmill training on cardiovascular regulation in individuals with motor-complete SCI. *Spinal Cord* 2005; 43: 664-673.
19. Brucker BS, Ince LP. Biofeedback as an experimental treatment for postural hypotension in a patient with a spinal cord lesion. (electronic version). *Arch Phys Med Rehabil* 1977; 58: 49-53.
20. Ince LP. Biofeedback as a treatment for postural hypotension. *Psychosom Med* 1985; 47: 182-188.
21. Davidson C, Smith D, Morgan DB. Diurnal pattern of water and electrolyte excretion and body weight in idiopathic orthostatic hypotension. The effect of three treatments. *Am J Med* 1976; 61: 709-715.
22. Claydon VE, Hainsworth R. Salt supplementation improves orthostatic cerebral and peripheral vascular control in patients with syncope. *Hypertension* 2004; 43: 809-813.
23. Freeman R, Landsberg L, Young J. The treatment of neurogenic orthostatic hypotension with 3,4-DL-threo-dihydroxyphenylserine: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Neurology* 1999; 53: 2151-2157.
24. Senard JM, Rascol O, Rascol A, Montastruc JL. Lack of yohimbine effect on ambulatory blood pressure recording: a double-blind cross-over trial in parkinsonians with orthostatic hypotension. *Fundam Clin Pharmacol* 1993; 7: 465-470.
25. Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC, Kaufmann H, Brown DC, Coghlan CH, et al. Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med* 1993 Jul; 95: 38-48.
26. Mukand J, Karlin L, Barrs K, Lublin P. Midodrine for the management of orthostatic hypotension in patients with spinal cord injury: a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82: 694-696.
27. Nieshoff EC, Birk TJ, Birk CA, Hinderer SR, Yavuzer G. Double-blinded, placebo-controlled trial of midodrine for exercise performance enhancement in tetraplegia: a pilot study. *J Spinal Cord Med* 2004; 27: 219-225.
28. Senard JM, Arias A, Berlan M, Tran MA, Rascol A, Montastruc JL. Pharmacological evidence of alpha 1- and alpha 2-adrenergic supersensitivity in orthostatic hypotension due to spinal cord injury: a case report. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 593-596.
29. Barber DB, Rogers SJ, Fredrickson MD, Able AC. Midodrine hydrochloride and the treatment of orthostatic hypotension in tetraplegia: two cases and a review of the literature. *Spinal Cord* 2000; 38: 109-111.
30. Hakamäki T, Rajala T, Lehtonen A. Ambulatory 24-hour blood pressure recordings in patients with Parkinson's disease with or without fludrocortisone. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36: 367-70
31. Frisbie JH, Steele DJ. Postural hypotension and abnormalities of salt and water metabolism in myelopathy patients. *Spinal Cord* 1997; 35: 303-307.
32. Wyndaele JJ, Castro D, Madersbacher H. Neurologic urinary and fecal incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. *Incontinence*. Vol. 2. Plymouth, UK: Health Publications, 2005: 1059-1062.
33. Stöhrer M, Blok B, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Del Popolo G, Kramer G, et al. EAU Guidelines on Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction. *Eur Urol* 2009; 56: 81-88.
34. Block CA, Cooper CS, Hawtrey CE. Long-term efficacy of periurethral collagen injection for the treatment of urinary incontinence secondary to myelomeningocele. *J Urol* 2003; 169: 327-329.
35. Granata C, Buffa P, Di Rovasenda E, Mattioli G, Scarsi PL, Podesta E, et al. Treatment of vesicoureteric reflux in children with neuropathic bladder: a comparison of surgical and endoscopic correction. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 1836-1838.
36. Dykstra DD, Sidi AA. Related treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum A toxin: a double-blind study. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71: 24-26.
37. Wilson TS, Lemack GE, Dmochowski RR. UroLume stents: lessons learned. *J Urol* 2002; 167: 2477-2480.
38. Stöhrer M, Pannek J. Surgery to improve reservoir function. In: Corcos J, Schick E, eds. *Textbook of the neurogenic bladder*. 2nd ed. London, UK: Informa Healthcare 2008: 634-641.
39. Stöhrer M, Kramer G, Goepel M, Lochner-Ernst D, Kruse D, Rubben H. Bladder autoaugmentation in adult patients with neurogenic voiding dysfunction. *Spinal Cord* 1997; 35: 456-462.
40. Chancellor MB, Anderson RU, Boone TB. Pharmacotherapy for neurogenic detrusor overactivity. *Am J Phys Med Rehabil* 2006; 85: 536-545.

41. Buyse G, Waldeck K, Verpoorten C, Bjork H, Casaer P, Andersson KE. Intravesical oxybutynin for neurogenic bladder dysfunction: less systemic side effects due to reduced first pass metabolism. *J Urol* 1998; 160: 892-896.
42. Wyndaele JJ. Complications of intermittent catheterization: their prevention and treatment. *Spinal Cord* 2002; 40: 536-541.
43. Guttmann L, Frankel H. The value of intermittent catheterisation in the early management of traumatic paraplegia and tetraplegia. *Paraplegia* 1966; 4: 63-84.
44. Wyndaele JJ. Intermittent catheterization: which is the optimal technique? *Spinal Cord* 2002; 440: 432-437.
45. Hudson E, Murahata RI. The "no-touch" method of intermittent urinary catheter insertion: can it reduce the risk of bacteria entering the bladder? *Spinal Cord* 2005; 43: 611-614.
46. Wyndaele JJ. Complications of intermittent catheterization: their prevention and treatment. *Spinal Cord* 2002; 40: 536-541.
47. Chao R, Clowers D, Mayo ME. Fate of upper urinary tracts in patients with indwelling catheters after spinal cord injury. *Urology* 1993; 42: 259-262.
48. Talja M, Korpela A, Järvi K. Comparison of urethral reaction to full silicone, hydrogen-coated and siliconised latex catheters. *Br J Urol* 1990; 66: 652.
49. McClurg D, Ashe RG, Marshall K, Lowe-Strong AS. Comparison of pelvic floor muscle training, electromyography biofeedback, and neuromuscular electrical stimulation for bladder dysfunction in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study. *Neurourol Urodyn* 2006; 25: 337-348.
50. Moore KN, Schieman S, Ackerman T, Dzus HY, Metcalfe JB, Voaklander DC. Assessing comfort, safety, and patient satisfaction with three commonly used penile compression devices. *Urology* 2004; 63: 150-154.
51. Stohrer M, Schurch B, Kramer G, Schmid D, Gaul G, Hauri D. Botulinum-A toxin in the treatment of detrusor hyperreflexia in spinal cord injury: a new alternative to medical and surgical procedures? *Neurourol Urodyn* 1999; 18: 401-402.
52. Del Popolo G, Filocamo MT, Li Marzi V, Macchiarella A, Cecconi F, Lombardi G, et al. Neurogenic detrusor overactivity treated with English botulinum toxin A: 8-year experience of one single centre. *Eur Urol* 2008; 53: 1013-1020.
53. Schurch B, de Sèze M, Denys P, Chartier-Kastler E, Haab F, Everaert K, et al. Botox Detrusor Hyperreflexia Study Team. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo-controlled 6-month study. *J Urol* 2005; 174: 196-200.
54. Ehren I, Volz D, Farrelly E, Berglund L, Brundin L, Hultling C, et al. Efficacy and impact of botulinum toxin A on quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Scand J Urol Nephrol* 2007; 41: 335-340.
55. Thavaseelan JT, Burns-Cox N, Jordan K, Trehwella J. Efficacy of botulinum toxin type A (BOTOX) in the management of the neurogenic bladder: a prospective, randomised, double blind, dose comparative trial - interim overview of results. *Br J Urol* 2005; 95(Suppl 1): 4-5.
56. Karsenty G, Boy S, Reitz A. Botulinum toxin-A (BTA) in the treatment of neurogenic detrusor overactivity incontinence (NDOI)-a prospective randomized study to compare 30 vs. 10 injection sites (abstract). *Neurourol Urodyn* 2005; 24 (5/6): 547-548.
57. Duthie JB, Herbison GP, Wilson DI, Wilson D. Botulinum toxin injections for adults with overactive bladder syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Issue 3. Art. No.: CD005493. DOI: 10.1002/14651858.CD005493.pub2.
58. Grosse J, Kramer G, Stöhrer M. Success of repeat detrusor injections of botulinum A toxin in patients with severe neurogenic detrusor overactivity and incontinence. *Eur Urol* 2005; 47: 653-659.
59. Kim JH, Rivas DA, Shenot PJ, Green B, Kennelly M, Erickson, JR, et al. Intravesical resiniferatoxin for refractory detrusor hyperreflexia: a multicenter, blinded, randomized, placebo-controlled trial. *J Spinal Cord Med* 2003; 26: 358-363.
60. Giannantoni A, Di Stasi SM, Stephen RL, Navarra P, Scivoletto G, Mearini E, Porena M. Intravesical capsaicin versus resiniferatoxin in patients with detrusor hyperreflexia: a prospective randomized study. *J Urol* 2002; 167: 1710-1714.
61. Igawa Y, Satoh T, Mizusawa H, Seki S, Kato H, Ishizuka O, Nishizawa O. The role of capsaicin sensitive afferents in autonomic dysreflexia in patients with spinal cord injury. *BJU Int* 2003; 91: 637-641.
62. Cruz F, Dinis P. Resiniferatoxin and botulinum toxin type A for treatment of lower urinary tract symptoms. *Neurourol Urodyn* 2007; 26(Suppl): 920-927.

63. MacDonald R, Monga M, Fink HA, Wilt TJ. Neurotoxin treatments for urinary incontinence in subjects with spinal cord injury or multiple sclerosis: a systematic review of effectiveness and adverse effects. *J Spinal Cord Med* 2008; 31: 157-165.
64. Reynard JM, Vass J, Sullivan ME, Mamas M. Sphincterotomy and the treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: current status, future prospects. *Spinal Cord* 2003; 41: 1-11.
65. Dykstra DD, Sidi AA. Related treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum A toxin: a double-blind study. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71: 24-26.
66. Wilson TS, Lemack GE, Dmochowski RR. UroLume stents: lessons learned. *J Urol* 2002; 167: 2477-2480.
67. Block CA, Cooper CS, Hawtrey CE. Long-term efficacy of periurethral collagen injection for the treatment of urinary incontinence secondary to myelomeningocele. *J Urol* 2003; 169: 327-329.
68. Chartier-Kastler EJ, Mongiat-Artus P, Bitker MO, Chancellor MB, Richard F, Denys P. Long-term results of augmentation cystoplasty in spinal cord injury patients. *Spinal Cord* 2000; 38: 490-494.
69. Stöhrer M, Pannek J. Surgery to improve reservoir function. In: Corcos J, Schick E, eds. *Textbook of the neurogenic bladder*. 2nd ed. London, UK: Informa Healthcare, 2008: 634-641.
70. Stöhrer M, Kramer G, Goepel M, Lochner-Ernst D, Kruse D, Rubben H. Bladder autoaugmentation in adult patients with neurogenic voiding dysfunction. *Spinal Cord* 1997; 35: 456-462.
71. Kutzenberger J. Surgical therapy of neurogenic detrusor overactivity (hyperreflexia) in paraplegic patients by sacral deafferentation and implant driven micturition by sacral anterior root stimulation: methods, indications, results, complications, and future prospects. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 97: 333-339.
72. Wallace PA, Lane FL, Noblett KL. Sacral nerve neuromodulation in patients with underlying neurologic disease. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 96, e1-e5.
73. Lai HH, Hsu EI, Teh BS, Butler EB, Boone TB. 13 years of experience with artificial urinary sphincter implantation at Baylor College of Medicine. *J Urol* 2007; 177: 1021-1025.
74. Herschorn S, Radomski SB. Fascial slings and bladder neck tapering in the treatment of male neurogenic incontinence. *J Urol* 1992; 147: 1073-1075.
75. Hamid R, Khastgir J, Arya M, Patel HR, Shah PJ. Experience of tension-free vaginal tape for the treatment of stress incontinence in females with neuropathic bladders. *Spinal Cord* 2003; 41: 118-121.
76. Lagalla G, Millevolte M, Capecchi M, Provinciali L, Ceravolo MG. Botulinum toxin type A for drooling in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2006; 21: 704-707.
77. Ondo WG, Hunter C, Moore W. A double-blind placebo-controlled trial of botulinum toxin B for sialorrhea in Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 62: 37-40.
78. Dogu O, Apaydin D, Sevim S, Talas DU, Aral M. Ultrasound-guided versus "blind" intraparotid injections of botulinum toxin-A for the treatment of sialorrhoea [sic] in patients with Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 106: 93-96.
79. Coggrave M, Wiesel P, Norton CC. Management of faecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 2. Art. No.: CD002115. DOI: 10.1002/14651858.CD002115.pub3.
80. Krogh K, Jensen MB, Gandrup P, Laurberg S, Nilsson J, Kerstens R, et al. Efficacy and tolerability of prucalopride in patients with constipation due to spinal cord injury. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 431-436.
81. House JG, Stiens SA. Pharmacologically initiated defecation for persons with spinal cord injury: effectiveness of three agents. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78: 1062-1065.
82. Cornell SA, Champion L, Bacero S, Frazier J, Kjellstrom M, Purdy S. Comparison of three bowel management programs during rehabilitation of spinal cord injured patients. *Nurs Res* 1973; 22: 321-328.
83. Christensen P, Bazzocchi G, Coggrave M, Abel R, Hultling C, Krogh K, Media S, Laurberg S. A randomized, controlled trial of transanal irrigation versus conservative bowel management in spinal cord-injured patients. *Gastroenterology* 2006; 131: 738-747.
84. Korsten MA, Fajardo NR, Rosman AS, Creasey GH, Spungen AM, Bauman WA. Difficulty with evacuation after spinal cord injury: colonic motility during sleep and effects of abdominal wall stimulation. *J Rehabil Res Dev* 2004; 41: 95-99.
85. Cardenas DD, Ditunno J, Graziani V, Jackson AB, Lammertse D, Potter P, et al. Phase 2 trial of sustained-release fampridine in chronic spinal cord injury. *Spinal Cord* 2007; 45: 158-168.

86. Geders JM, Gaing A, Bauman WA, Korsten MA. The effect of cisapride on segmental colonic transit time in patients with spinal cord injury. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 285-289.
87. Harari D, Norton C, Lockwood L, Swift C. Treatment of constipation and faecal incontinence in stroke patients: randomized controlled trial. *Stroke* 2004; 35: 2549-2555.
88. Huang XB, Li ZX. Clinical observation on effect of qirong runchang oral liquid in treating constipation after stroke. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi Zhongguo Zhonxiyi Jehe Zazhi* 2002; 22: 622-623.
89. Venn MR, Taft L, Carpentier B, Applebaugh G.. The influence of timing and suppository use on efficiency and effectiveness of bowel training after a stroke. *Rehabil Nurs* 1992; 17: 116-120.
90. Ashraf W, Pfeiffer RF, Park F, Lof J, Quigley EM. Constipation in Parkinson's disease: objective assessment and response to psyllium. *Mov Disord* 1997; 12: 946-951.
91. Creasey GH, Grill JH, Korsten M, U HS, Betz R, Anderson R, et al. An implantable neuroprosthesis for restoring bladder and bowel control to patients with spinal cord injuries: a multicentre trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82: 1512-1519.
92. MacDonagh RP, Sun WM, Smallwood R, Forster D, Read NW. Control of defecation in patients with spinal injuries by stimulation of sacral anterior nerve roots. *BMJ* 1990; 300: 1494-1497.
93. Binnie NR, Smith AN, Creasey GH, Edmond P. Constipation associated with chronic spinal cord injury: the effect of pelvic parasympathetic stimulation by the Brindley stimulator. *Paraplegia* 1991; 29: 463-469.
94. Kelly SR, Shashidharan M, Borwell B, Tromans AM, Finnis D, Grundy DJ. The role of intestinal stoma in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 1999; 37: 211-214.
95. Branagan G, Tromans A, Finnis D. Effect of stoma formation on bowel care and quality of life in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2003; 41: 680-683.
96. Stone JM, Wolfe VA, Nino-Murcia M, Perakash I. Colostomy as treatment for complications of spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71: 514-518.
97. Rosito O, Nino-Murcia M, Wolfe VA, Kiratli BJ, Perakash I. The effects of colostomy on the quality of life in patients with spinal cord injury: a retrospective analysis. *J Spinal Cord Med* 2002; 25: 174-183.
98. Christensen P, Kvitzau B, Krogh K, Buntzen S, Laurberg S. Neurogenic colorectal dysfunction – use of new antegrade and retrograde wash-out methods. *Spinal Cord* 2000; 38: 255-261.
99. Teichman JM, Zabihi N, Kraus SR, Harris JM, Barber DB. Long-term results for Malone antegrade continence enema for adults with neurogenic bowel disease. *Urology* 2003; 61: 502-506.
100. Apostolidis AN, Fowler CJ. Evaluation and treatment of autonomic disorders of the urogenital system. *Semin Neurol* 2003; 23: 443-452.
101. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 1993; 270: 83-90.
102. Montague DK, Jarow JP, Broderick GA, Dmochowski RR, Heaton JP, Lue TF, et al. Erectile Dysfunction Guideline Update Panel. Chapter 1: the management of erectile dysfunction: an AUA update. *J Urol* 2005; 174: 230-239.
103. Tsertsvadze A, Fink HA, Yazdi F, MacDonald R, Bella AJ, Ansari MT, et al. Oral phosphodiesterase-5 inhibitors and hormonal treatments for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2009; 151: 650-661.
104. Morales AM, Mirone V, Dean J, Costa P. Vardenafil for the treatment of erectile dysfunction: an overview of the clinical evidence. *Clin Interv Aging* 2009; 4: 463-472.
105. Deforge D, Blackmer J, Garritty C, Yazdi F, Cronin V, Barrowman N, et al. Male erectile dysfunction following spinal cord injury: a systematic review. *Spinal Cord* 2006; 44: 465-473.
106. Denil J, Ohl DA, Smythe C. Vacuum erection device in spinal cord injured men: Patient and partner satisfaction. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77: 750-753.
107. Chancellor MB, Rivas DA, Panzer DE, Freedman MK, Staas WE Jr, et al. Prospective comparison of topical minoxidil to vacuum constriction device and intracorporeal papaverine injection in treatment of erectile dysfunction due to spinal cord injury. *Urology* 1994; 43: 365-369.
108. Zermann DH, Kutzenberger J, Sauerwein D, Schubert J, Loeffler U. Penile prosthetic surgery in neurologically impaired patients: long-term follow-up. *J Urol* 2006; 175: 1041-1044.
109. Mathias CJ, Bannister R. Autonomic disturbances in spinal cord lesions. In: Bannister R, Mathias CJ, eds.

- Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system. Oxford University Press, NYC NY, 2002: 839-881.
110. Krassioukov A, Claydon VE. The clinical problems in cardiovascular control following spinal cord injury: an overview. *Prog Brain Res* 2005; 152C: 223-229.
 111. Valles M, Benito J, Portell E, Vidal J. Cerebral hemorrhage due to autonomic dysreflexia in a spinal cord injury patient. *Spinal Cord* 2005; 43: 738-740.
 112. Krassiukov A, Warburton DE, Teasell R, Eng JJ. A systematic review of the management of autonomic dysreflexia after spinal cord injury. *Spinal Cord Injury Rehabilitation Evidence Research Team. Arch Phys Med Rehabil* 2009; 90: 682-695.
 113. Giannantoni A, Di Stasi SM, Scivoletto G, Mollo A, Silecchia A, Fuoco U, Vespasiani G. Autonomic dysreflexia during urodynamics. *Spinal Cord* 1998; 36: 756-860.
 114. Hohenfellner M, Pannek J, Botel U, Bahms S, Pfitzenmaier J, Fichtner J, et al. Sacral bladder denervation for treatment of detrusor hyperreflexia and autonomic dysreflexia. *Urology* 2001; 58: 28-32.
 115. Kutzenberger J. Surgical therapy of neurogenic detrusor overactivity (hyperreflexia) in paraplegic patients by sacral deafferentation and implant driven micturition by sacral anterior root stimulation: methods, indications, results, complications, and future prospects. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 97: 333-339.
 116. Seoane-Rodriguez S, Sanchez R-Losada J, Montoto-Marques A, Salvador-de la Barrera S, Ferreiro-Velasco ME, Alvarez-Castelo L, et al. Long-term follow-up study of intraurethral stents in spinal cord injured patients with detrusor-sphincter dyssynergia. *Spinal Cord* 2007; 45: 621-626.
 117. Perakash I. Transurethral sphincterotomy provides significant relief in autonomic dysreflexia in spinal cord injured male patients: Long-term follow up results. *J Urol* 2007; 177: 1026-1029.
 118. Sidi AA, Becher EF, Reddy PK, Dykstra DD. Augmentation enterocystoplasty for the management of voiding dysfunction in spinal cord injury patients. *J Urol* 1990; 143: 83-85.
 119. Cosman BC, Vu TT. Lidocaine anal block limits autonomic dysreflexia during anorectal procedures in spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1556-1561.
 120. Cosman BC, Vu TT, Plowman BK. Topical lidocaine does not limit autonomic dysreflexia during anorectal procedures in spinal cord injury: a prospective, double-blind study. *Int J Colorectal Dis* 2002; 17: 104-108.
 121. Cross LL, Meythaler JM, Tuel SM, Cross LA. Pregnancy, labor and delivery post spinal cord injury. *Paraplegia* 1992; 30: 890-902.
 122. Consortium for Spinal Cord Medicine. Acute management of autonomic dysreflexia: adults with spinal cord injury presenting to health-care facilities. In: *Clinical practice guidelines. Paralyzed Veterans of America, 1997.*
 123. Steinberger RE, Ohl DA, Bennett CJ, McCabe M, Wang SC. Nifedipine pretreatment for autonomic dysreflexia during electroejaculation. *Urology* 1990; 36: 228-231.
 124. Lindan R, Leffler EJ, Kedia KR. A comparison of the efficacy of an alpha - I - adrenergic blocker in the slow calcium channel blocker in the control of autonomic dysreflexia. *Paraplegia* 1985; 23: 34-38.
 125. Esmail Z, Shalansky KF, Sunderji R, Anton H, Chambers K, Fish W. Evaluation of captopril for the management of hypertension in autonomic dysreflexia: a pilot study. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83: 604-608.
 126. Krum H, Louis WJ, Brown DJ, Howes LG. A study of the alpha-1 adrenoceptor blocker prazosin in the prophylactic management of autonomic dysreflexia in high spinal cord injury patients. *Clin Auton Res* 1992; 2: 83-88.
 127. Frankel HL, Mathias CJ. Severe hypertension in patients with high spinal cord lesions undergoing electroejaculation - management with prostaglandin E2. *Paraplegia* 1980; 18: 293-299.
 128. Sheel AW, Krassioukov AV, Inglis JT, Elliott SL. Autonomic dysreflexia during sperm retrieval in spinal cord injury: influence of lesion level and sildenafil citrate. *J Appl Physiol* 2005; 99: 53-58.
 129. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2445.
 130. Frost F. Antihypertensive therapy, nifedipine, and autonomic dysreflexia. *Arch Phys Med Rehabil* 2002; 83: 1325-1326.

131. Anton HA, Townson A. Drug therapy for autonomic dysreflexia. *CMAJ* 2004; 170: 1210.
132. Krassiukov A, Warburton DE, Teasell R, Eng JJ. A systematic review of the management of autonomic dysreflexia after spinal cord injury. *Spinal Cord Injury Rehabilitation Evidence Research Team. Arch Phys Med Rehabil* 2009; 90: 682-695.