



**Univerzitetni  
rehabilitacijski inštitut**  
Republike Slovenije Soča

**University  
Rehabilitation Institute**  
Republic of Slovenia

# *Rehabilitacija*

## *Rehabilitation*

*Letnik XXII, supplement 1*  
*Volume XXII/Supplement 1*

### **POGOSTI KLINIČNI PROBLEMI V REHABILITACIJI**

### **COMMON CLINICAL PROBLEMS IN REHABILITATION**

Zbornik predavanj / *Proceedings*  
34. dnevi rehabilitacijske medicine, Ljubljana, 13. in 14. april 2023  
*34<sup>th</sup> Rehabilitation Days, Ljubljana, 13 – 14 April, 2023*

Časopis je vključen / *Endorsed by*  
European Physical and Rehabilitation Medicine Journals Network (EPRMJN)



# Rehabilitacija

Supplement 1 / Supplement 1, letnik XXII / Volume XXII, 2023

## Uredništvo

Glavna urednica	<i>prof. dr. Helena Burger, dr. med.</i>	(Slovenija)
Odgovorna urednica	<i>doc. dr. Katja Groleger Sršen, dr. med.</i>	(Slovenija)
Sourednika	<i>doc. dr. Metka Moharič, dr. med.</i>	(Slovenija)
	<i>doc. dr. Primož Novak, dr. med.</i>	(Slovenija)
Uredniški odbor	<i>akad. prof. dr. Tadej Bajd</i>	(Slovenija)
	<i>prof. dr. Franco Franchignoni, dr. med.</i>	(Italija)
	<i>prof. dr. Zlatko Matjačić</i>	(Slovenija)
	<i>mag. Doroteja Praznik Bračič, univ. dipl. bibl.</i>	(Slovenija)
	<i>dr. Barbara Starovasnik Žagavec, spec. klin. psih.</i>	(Slovenija)
	<i>izr. prof. dr. Urška Puh</i>	(Slovenija)
	<i>prof. dr. Guy Vanderstraeten, dr. med.</i>	(Belgija)
	<i>prof. dr. Gaj Vidmar (svetovalec za statistiko)</i>	(Slovenija)

## Založništvo

Izdajatelj in založnik	Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije Soča, Linhartova 51, 1000 Ljubljana
Za izdajatelja	dr. Zvone Čadež, generalni direktor
Suplemenet je izšel samo v elektronski obliki	<a href="http://ibmi.mf.uni-lj.si/rehabilitacija">http://ibmi.mf.uni-lj.si/rehabilitacija</a>
ISSN	1580-9315
Lektorica za slovenščino	Tanja Povše, <i>prof.</i>
Lektor za angleščino	<i>prof. dr. Gaj Vidmar</i>

Izdajanje revije sofinancira Javna agencija za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije.

Revijo Rehabilitacija indeksirajo COBISS, dLib.si in EBSCO.

Suplement 1, letnik XXII, 2023 je izšel samo v e-obliki.

## Namen in cilji

Rehabilitacija je nacionalni in mednarodni znanstveni in strokovni časopis, ki objavlja recenzirane prispevke z vseh področij, povezanih z rehabilitacijo. Namenjen je zdravstvenim delavcem, raziskovalcem, drugo- in tretjestopenjskim študentom ter širši javnosti, ki jih zanimajo fizikalna in rehabilitacijska medicina, merjenje funkcioniranja in izidov rehabilitacije, rehabilitacijska nega, poklicna rehabilitacija, fizioterapija, delovna terapija, rehabilitacijska psihologija, specialna pedagogika, socialno delo za zdravje v skupnosti, okoljski dejavniki vključenosti, podporne tehnologije, rehabilitacijski inženiring, šport in druge sorodne stroke oziroma vsebine. Časopis objavlja izvirna, še ne objavljena dela v obliki raziskovalnih prispevkov, prikazov primerov, komentarjev in razprav, preglednih in strokovnih prispevkov ter pisem uredništvu. Izhaja najmanj dvakrat letno. Občasno izidejo suplementi ali posebne številke, v katerih so praviloma objavljena predavanja ali povzetki predavanj z nacionalnih ali mednarodnih znanstvenih ali strokovnih srečanj. Vsi prispevki so dvojno slepo recenzirani.

## Editorial Board

<i>Editor-in-Chief</i>	<i>Prof. Helena Burger, MD, PhD</i>	(Slovenia)
<i>Managing Editor</i>	<i>Assist. Prof. Katja Groleger Sršen, MD, PhD</i>	(Slovenia)
<i>Associate Editors</i>	<i>Assist. Prof. Metka Moharič, MD, PhD</i>	(Slovenia)
	<i>Assist. Prof. Primož Novak, MD, PhD</i>	(Slovenia)
<i>Editorial Board Members</i>	<i>Acad. Prof. Tadej Bajd, PhD</i>	(Slovenia)
	<i>Prof. Franco Franchignoni, MD, PhD</i>	(Italy)
	<i>Prof. Zlatko Matjačić, PhD</i>	(Slovenia)
	<i>mag. Doroteja Praznik Bračič, univ. dipl. bibl.</i>	(Slovenia)
	<i>Barbara Starovasnik Žagavec, PhD</i>	(Slovenia)
	<i>Assoc. Prof. Urška Puh, PhD</i>	(Slovenia)
	<i>Prof. Guy Vanderstraeten, MD, PhD</i>	(Belgium)
	<i>Prof. Gaj Vidmar, PhD (statistical advisor)</i>	(Slovenia)

## Publishing

Published by	University Rehabilitation Institute, Republic of Slovenia, Linhartova 51, SI-1000 Ljubljana
Publisher Representative	Zvone Čadež, <i>PhD, Director General</i>
Supplement 1, Volume XXII, 2023 is an on-line-only publication	<a href="http://ibmi.mf.uni-lj.si/rehabilitacija/eng">http://ibmi.mf.uni-lj.si/rehabilitacija/eng</a>
ISSN	1580-9315
Reader for Slovenian	Tanja Povše, <i>BA</i>
Reader for English	<i>Prof. Gaj Vidmar, PhD</i>

Publishing of the journal is partially supported by the Slovenian Research Agency.

The journal Rehabilitation is indexed by COBISS, dLib.si and EBSCO Publishing.

## Aims and Scope

Rehabilitation (Ljubljana) is a national and international scientific and professional journal that publishes peer-reviewed papers from all fields related to rehabilitation. It is intended for health professionals, researchers, undergraduate and graduate students, and general public interested in physical and rehabilitation medicine, assessment of functioning and outcomes in rehabilitation, rehabilitation nursing, vocational rehabilitation, physiotherapy, occupational therapy, rehabilitation psychology, special education, social work for community health, environmental factors of inclusion, assistive technologies, rehabilitation engineering, sports and other related fields and issues. The journal publishes original and previously unpublished work in the form of research papers, case reports, commentaries and discussions, review and technical papers, and letters to the editor. At least two issues are published per year. Occasionally, supplements or special issues are published, which usually bring lectures or their abstracts from national or international scientific or professional conferences. All the articles are double-blind peer-reviewed.

# VSEBINA/ CONTENTS

<b>SPASTICITY IN NEUROLOGICAL DISEASES (PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS, MODERN DIAGNOSTICS AND TREATMENT)</b> <b>SPASTIČNOST PRI NEVROLOŠKIH BOLEZNIH (PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI, SODOBNA DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE)</b> <i>M. Zampolini</i> .....	4
<b>INDIKACIJE IN UČINKOVITOST ZDRAVLJENJA SPASTIČNOSTI Z INTRATEKALNO ČRPALKO</b> <b>INDICATIONS FOR AND EFFECTIVENESS OF SPASTICITY TREATMENT WITH INTRATHECAL PUMP IMPLANT</b> <i>K. Grabljevec</i> .....	7
<b>UČINKOVITOST KOMBINACIJE TOKSINA BOTULINA IN FIZIOTERAPEVTSKIH POSTOPKOV ZA IZBOLJŠANJE TELESNIH FUNKCIJ IN ZGRADB PRI OTROCIH S CEREBRALNO PARALIZO: pregled literature</b> <b>THE EFFECTIVENESS OF THE COMBINATION OF BOTULINUM TOXIN AND PHYSIOTHERAPEUTIC PROCEDURES FOR IMPROVING BODY FUNCTIONS AND STRUCTURES IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY: literature review</b> <i>T. Novak, N. Ciber, T. Kovačec Hermann</i> .....	11
<b>ZDRAVLJENJE IZRAZITE OVIRAJOČE SPASTIČNOSTI – KDAJ JE UKREPOV PREVEČ ZA PREMALO UČINKA?</b> <b>TREATMENT OF SEVERE DISABLING SPASTICITY – WHEN IT IS TOO MUCH OF INTERVENTION FOR TOO LITTLE EFFECT?</b> <i>K. Grabljevec</i> .....	20
<b>NEUROMODULATION IN SPINAL CORD INJURY (OVERVIEW OF METHODS)</b> <b>NEVROMODULACIJA PRI OKVARAH HRBTENJAČE (PREGLED METOD)</b> <i>C. A. Rapidi</i> .....	22
<b>NEVROMODULACIJA PRI LAJŠANJU KRONIČNE BOLEČINE – PREGLED LITERATURE</b> <b>NEUROMODULATION IN CHRONIC PAIN CONTROL – LITERATURE REVIEW</b> <i>Z. Kuret, N. Bolle, O. Zaremba</i> .....	25
<b>NEVROMODULACIJA PRI ZDRAVLJENJU PARKINSONOVE BOLEZNI, DISTONIJE IN ESENCIALNEGA TREMORJA</b> <b>NEUROMODULATION IN THE TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE, DYSTONIAS AND ESSENTIAL TREMOR</b> <i>M. Trošt</i> .....	32
<b>SAKRALNA NEVROMODULACIJA PRI NEVROLOŠKIH PACIENTIH</b> <b>SACRAL NEUROMODULATION IN NEUROLOGICAL PATIENTS</b> <i>M. Rotar</i> .....	35
<b>NEW PERSPECTIVES IN REHABILITATION OF PATIENTS WITH METABOLIC CONDITIONS</b> <b>NOVE MOŽNOSTI REHABILITACIJE PACIENTOV S PRESNOVNIMI MOTNJAMI</b> <i>P. Capodaglio</i> .....	40
<b>PREHRANA IN MIŠICA</b> <b>NUTRITION AND MUSCLES</b> <i>N. Rotovnik Kozjek</i> .....	41

<b>REHABILITACIJA PODHRANJENEGA PACIENTA – KJE SMO IN KAM NAPREJ?</b> <b>REHABILITATION OF A MALNURISHED PATIENT – PRESENT AND FUTURE?</b> <i>N. Majdič</i> .....	44
<b>NUTRITION DAY (SLOVENIJA) - PREHRANSKA OGROŽENOST PACIENTA V REHABILITACIJSKEM OKOLJU</b> <b>NUTRITION DAY (SLOVENIA) - NUTRITIONAL RISK OF THE PATIENT IN THE REHABILITATION UNIT</b> <i>E. Peklaj, K. Grašič Lunar, N. Majdič</i> .....	50
<b>NEVROGENA MOTNJA DELOVANJA SEČIL</b> <b>NEUROGENIC URINARY TRACT DISORDER</b> <i>M. Moharić</i> .....	56
<b>NEFARMAKOLOŠKI UKREPI ZA ZDRAVLJENJE NEVROGENEGA MEHURJA PRI PACIENTIH PO MOŽGANSKI KAPI</b> <b>NONPHARMACOLOGICAL MANAGEMENT OF NEUROGENIC BLADDER IN PATIENTS AFTER STROKE</b> <i>N. Bizovičar, N. Goljar Kregar, B. Košir</i> .....	63
<b>NEVROGENA MOTNJA DELOVANJA ČREVEŠA</b> <b>NEUROGENIC BOWEL DYSFUNCTION</b> <i>A. Saksida</i> .....	70
<b>KRONIČNE NEVROLOŠKE BOLEZNI IN NEPLODNOST</b> <b>CHRONIC NEUROLOGICAL DISEASES AND INFERTILITY</b> <i>E. Vrtačnik Bokal</i> .....	77
<b>VODENJE NOSEČNOSTI PRI NOSEČNICAH S KRONIČNIMI NEVROLOŠKIMI OBOLENJI</b> <b>MANAGEMENT OF PREGNANCY IN PREGNANT WOMEN WITH CHRONIC NEUROLOGICAL DISEASES</b> <i>M. Druškovič</i> .....	81

# SPASTICITY IN NEUROLOGICAL DISEASES (PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS, MODERN DIAGNOSTICS AND TREATMENT) SPASTIČNOST PRI NEVROLOŠKIH BOLEZNIH (PATOLOGIJSKI MEHANIZMI, SODOBNA DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE)

**Prof. Mauro Zampolini, MD**

Ospedale San Giovanni Batista, Department of Rehabilitation, Foligno, Italy

## Abstract:

Spasticity is a motor disorder characterised by an increase in the tonic velocity-dependent stretch reflex as a component of the upper motor neuron syndrome. This is the classical definition, but when analysing the pathophysiological mechanisms of spasticity, this definition has to be completed. The problem of spasticity is not only relegated to the muscle stretch (myotatic) reflex, but hypertonia is a more overall expression of an alteration in motor patterns due to damage in control, primarily of antigravity patterns.

To understand this, we must start with the anatomy of the pyramidal system. As we know, 80 % of the pyramidal pathways cross at the level of the medulla oblongata, but a part remains a direct projection that passes anteriorly to the medulla. In addition, parallel to the pyramidal pathway, the projection system goes through the basal nuclei and projects directly at the level of the pons. While the crossed pyramidal pathway is intended to control distal movements, especially of the upper limbs, the parallel path is intended to control the posture setting onto which the hand movement fits.

The cortico-spinal and cortico-brainstem projections thus constitute a dual pathway of motor control. Under physiological conditions, the cerebral cortex and basal ganglia exert inhibitory control over part of the reticular substance, especially the lateral dorsal nucleus. At the midbrain level, the inhibitory effect is on the red nucleus. In the reticular substance, a network projects to the spinal level that facilitates the extensor pattern in the lower limbs, producing an antigravity pattern that allows the person to stand. The red nucleus, on the other hand, facilitates the flexor movement of the upper limbs.

## Povzetek:

Spastičnost je motorična motnja v sklopu sindroma zgornjega motoričnega nevrona, za katero je značilen povišan hitrostno odvisen tonični refleks na nateg. To je klasična definicija te motnje, pri analizi patofizioloških mehanizmov spastičnosti pa jo je potrebno dopolniti. Problem spastičnosti se ne nanaša zgolj na (miotatični) refleks na nateg, pač pa je hipertoniya bolj splošen odraz sprememb gibalnih vzorcev zaradi okvarjenega nadzora, zlasti vzorcev, ki jih potrebujemo za upiranje težnosti.

Da bi to lahko razumeli, moramo začeti z anatomijo piramidnega sistema v možganih. Kot vemo, se 80 % piramidnih živčnih poti križa v ravni podaljšane hrbtenjače, del pa jih kot neposredna projekcija vodi po sprednji strani v hrbtenjačo. Poleg tega vzporedno s piramidno potjo poteka projekcijski sistem skozi bazalna jedra neposredno v pons. Križna piramida pot je namenjena nadzoru distalnih gibov, zlasti zgornjih udov, vzporedna pot pa je namenjena vzdrževanju drže, ki se ji prilagodi gib roke.

Projekcije iz možganske skorje v hrbtenjačo in možgansko deblo torej predstavljajo dvojno pot nadzora gibanja. V fizioloških pogojih možganska skorja in bazalni gangliji, zlasti lateralno dorzalno jedro, izvajajo zaviralni nadzor nad delom retikularne substance. Na ravni srednjih možganov ima zaviralni učinek rdeče jedro. V retikularni substanci se na raven hrbtenjače projicira omrežje, ki olajša iztegovalni vzorec spodnjih udov, kar ustvarja protitežnostni vzorec, ki omogoča, da oseba stoji. Rdeče jedro pa olajšuje krčenje zgornjih udov.

Glede na navedeno je jasno, da je v primeru poškodbe možganske skorje oziroma struktur pod njo, ki vpliva na piramidno pot, zaviralni učinek izgubljen, kar sprosti olajševalni potencial

Based on these considerations, it is clear that when we have a cortical or subcortical lesion that affects the pyramidal pathways, the inhibitory effect is lost, releasing the facilitatory potential of the abovementioned nuclei. In this situation, the extensor pattern is released in the lower limbs and the flexor pattern in the upper limbs. Thus, primordial pathological patterns are freed, which follow specific sequences through increased muscle tone. This tone does not increase in every area but is specifically related to the pathological pattern. The proof is Brunnstrom's sequential recovery pattern, which has several phases. The first, early post-acute phase, is constituted by the prevalence of flaccidity. In the second phase, flaccidity is overcome by an increase in muscle tone within synergy. In the third phase, hypertone increases along with pathological synergies. Finally, the fourth phase consists of the exit from pathological synergies, corresponding to a reduction in spasticity accompanied by reacquisition of physiological movements.

This organisation of the subcortical networks results in a different rehabilitation recovery pattern if the lesion is supratentorial or infratentorial. In the case of a supratentorial lesion, we will observe the classic pattern of extensor hypertonia of the lower limbs and flexor of the upper limbs. Therefore, the recovery pattern will also be classic, with a recovery of the proximal part of the limbs to proceed towards the distal part.

If, on the other hand, the lesion is of the encephalic trunk, the antigravity action of the reticular substance is lessened. We will thus observe an extensor hypertone of variable activity and a deficit of trunk control. The priority sequence of the recovery also changes. In this case, recovery proceeds from the distal part of the limbs towards the proximal part. The early rehabilitation approach must hence be the search for movement at the distal level.

In addition to these conceptually simplified basic schemes, we face variants. The main variant is the vicious circle between pain and spasticity. We can, in fact, have irritative spines that induce pain, more or less perceived, with a consequent increase in muscle tone. Irritative spines can be vary varied. There can be cutaneous triggers, typically due to pressure ulcers, ingrown toenails or inadequate medical aids. There can also be visceral triggers, such as any local or systemic infection, especially bladder infections, bowel dysfunction, fractures, and deep vein thrombosis. In the presence of these triggers, the global flexor spinal reflex can be activated, transforming the extensor pattern into a flexor pattern. A flexor pattern in the lower limbs can severely impair recovery by preventing the possibility of loading. This is why one must recognise the presence of triggers early on; otherwise, the treatment of spasticity may be unsuccessful.

*zgoraj omenjenih jeder. Tedaj se sprosti iztegovalni vzorec spodnjih udov in upogibalni vzorec zgornjih udov. Tako se sprostijo prvinski patološki vzorci, pri katerih se v določenem zaporedju poveča mišični tonus. Tonus se ne poveča povsod, pač pa je povezan s posameznim patološkim vzorcem. Dokaz za to je vzorec postopnega okrevanja Brunnstremove, ki poteka v več fazah. Najprej v zgodnji subakutni fazi prevladuje mlahavost. V drugi fazi jo v okviru sinergije nadomesti povečanje mišičnega tonusa. V tretji fazi se poveča hipertonus hkrati s patološkimi sinergijami. V zadnji, četrti fazi se patološke sinergije končajo, zato se spastičnost zmanjša in ponovno vzpostavi fiziološko gibanje.*

*Opisana organiziranost subkortikalnih omrežij je vzrok za to, da se potek rehabilitacijskega okrevanja razlikuje glede na to, ali je poškodba nad ali pod tentorijem. Če je poškodba nad tentorijem, se bomo srečali s klasičnim vzorcem hipertonijske iztegovalke spodnjih udov in hipertonijske upogibalke zgornjih udov. Zato bo tudi potek okrevanja klasičen, najprej v proksimalnem delu udov z napredovanjem proti distalnim delom.*

*Če pa gre za poškodbo možganskega debla, protitežnostno delovanje retikularne snovi oslabi. To se bo kazalo kot spremenljiv hipertonus iztegovalke in pomanjkanje nadzora trupa. Zaporedje okrevanje se prav tako spremeni. Okrevanje iz distalnih delov udov napreduje proti proksimalnim. Zgodnji rehabilitacijski pristop mora biti torej usmerjen v iskanje gibanja na distalni ravni.*

*Poleg teh pojmovno poenostavljenih osnovnih shem obstajajo še druge možnosti. Glavna med njimi je začarani krog bolečine in spastičnosti. Opravka imamo lahko z vzdraženimi hrbtenjačnimi živci, ki sprožajo bolj ali manj zaznano bolečino, ki vodi v povečanje mišičnega tonusa. Vzroki za vzdraženje so lahko zelo različni. Sprožilci so lahko kožni, tipično razjede zaradi pritiska, vraščen noht ali neustrezni medicinski pripomočki. Sprožilci so lahko tudi notranji organi, kot na primer lokalne ali sistemske okužbe, zlasti vnetja sečnega mehurja, črevesne motnje, zlomi in globoka venska tromboza. V prisotnosti teh sprožilcev se lahko aktivira hrbtenjačni refleks upogibalke, kar spremeni iztegovalni vzorec v upogibalnega. Upogibalni vzorec spodnjih udov lahko možno otežuje okrevanje, saj onemogoča obremenjevanje. Zato moramo zgodaj prepoznati prisotnost sprožilcev, sicer je lahko zdravljenje spastičnosti neuspešno.*

*Jasno je, da je predhodno definicijo spastičnosti kot motnje gibanja potrebno vsebinsko dopolniti. Potrebno je dodati, da motnje gibanja in spastičnost posameznih mišičnih skupin nastanejo zaradi neustreznega procesiranja primarnih aferentnih signalov na ravni hrbtenjače. Zdravljenje spastičnosti ne more zaobiti analize moduliranja hipertonusa. Zato je potrebno oceniti prisotnost sprožilcev preden začnemo z zdravljenjem*

At this point, it is clear that the previous definition of spasticity as a motor disorder needs to be revised to define its essence. It must be added that the motor disorder and spasticity of specific muscle groups result from abnormal processing of primary afferent inputs at the spinal level. The treatment of spasticity cannot disregard an analysis of how the hypertone is modulated. It is therefore necessary to assess the presence of triggers before starting antispastic treatment, whether focal or generalised, using a neuromodulation approach.

**Key words:**

spasticity; brain anatomy; motor control; neural pathways; muscle hypertone; pain; triggers; rehabilitation

*spastičnosti, najsi bo s tarčnim ali s posplošenim, ob uporabi nevromodulacijskega pristopa.*

**Ključne besede:**

*spastičnost; anatomija možganov; nadzor gibanja; živčne poti; mišični hipertonus; sprožilci; rehabilitacija*

# INDIKACIJE IN UČINKOVITOST ZDRAVLJENJA SPASTIČNOSTI Z INTRATEKALNO ČRPALKO

## INDICATIONS FOR AND EFFECTIVENESS OF SPASTICITY TREATMENT WITH INTRATHECAL PUMP IMPLANT

mag. Klemen Grabljevec, dr. med.

Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije Soča, Ljubljana

### Povzetek

Pri nekaterih pacientih z okvaro osrednjega živčevja generalizirane spastičnosti ne zmoremo obvladati s konvencionalnim zdravljenjem z zdravili in fizikalnimi načini zdravljenja. Zdravljenje z dovajanjem intratekalnega baklofena z metodo podkožno vstavljene črpalke predstavlja učinkovitejšo metodo zdravljenja generalizirane izrazite spastičnosti že od sredine 80-ih let prejšnjega stoletja; prvi pacientki iz Slovenije so črpalko vstavili leta 1993. Baklofen (Lioresal) je mišični relaksant in GABA agonist, ki z vezavo na GABA<sub>A</sub> receptorje v zadnjih stebričkih hrbtenjače zavira sproščanje ekscitatornih nevrotransmiterjev z inhibicijo kalcijevih kanalčkov na presinaptični membrani. Taka neposredna vezava v hrbtenjači pomeni bistveno večjo učinkovitost baklofena, ki sicer ne prestopa krvno-možganske pregrade v primerjavi z zdravljenjem v obliki tablet. V Sloveniji trenutno zdravimo 81 pacientov z metodo vstavljene programirljive črpalke, še pet pacientov pa s pomočjo črpalke v intratekalni prostor prejema morfijev sulfat za lajšanje močne bolečine v obliki mono- ali dodatnega zdravljenja. V nadaljevanju prispevka so predstavljene indiciranosti in kontraindiciranosti za zdravljenje z intratekalnim baklofenom, postopek izbire in priprave pacienta za kirurški poseg oz. vstavitve črpalke, polnjenje črpalke, vodenje pacientov po vstavitvi črpalke ter možni zapleti zdravljenja. Predstavljene so tudi izkušnje centra za zdravljenje spastičnosti na Univerzitetnem rehabilitacijskem inštitutu Soča v Ljubljani.

### Ključne besede:

spastičnost; intratekalni baklofen; baklofenska črpalka; okvara zgornjega motoričnega nevrona; rehabilitacija

### Abstract

*In some patients severe spasticity of cerebral or spinal origin cannot be treated successfully with conventional oral medication or physical modalities. Intrathecal baclofen therapy with implanted pump has been an effective treatment since mid-80s. Baclofen (Lioresal) is a muscle relaxant and potent GABA agonist that acts via GABA<sub>A</sub> receptors at the posterior columns of spinal cord level, to inhibit the release of excitatory neurotransmitters by inhibiting the influx of calcium ions into presynaptic terminals. Such direct binding on spinal cord receptors leads to higher efficiency compared to peroral therapy, in which baclofen does not pass the brain-blood barrier. In Slovenia, there are currently 86 patients with an intrathecal pump implanted; five of those are receiving morphium sulfate as intractable pain therapy. We describe indications and contraindications for intrathecal baclofen therapy, selection and preparation of patients for surgery, the surgical procedure of pump implantation, long term follow-up with pump refill procedure, and possible complications of intrathecal baclofen therapy. In addition, the experiences of the Centre for Spasticity Treatment at the University Rehabilitation Institute Republic of Slovenia in Ljubljana are presented.*

### Key words:

*spasticity; intrathecal baclofen; baclofen pump; upper motor neuron lesion; rehabilitation*



## UVOD

Spastičnost je pogost simptom pri okvari zgornjega motoričnega nevrona. V literaturi opisana pogostost funkcionalno moteče spastičnosti pri pacientih po poškodbi hrbtenjače znaša med 65 % in 78 % (1), med pacienti z multiplo sklerozo 85 % (2) in po možganski kapi 35 % (3). Generalizirano spastičnost običajno zdravimo z metodami nevrofizioterapije, ustrezno sedežno tehnologijo, s pravilnim nameščanjem pacienta v antispastične položaje, z nameščanjem ortoz in z zdravili v obliki tablet. V članku se bomo omejili na zdravljenje spastičnosti z metodo intratekalnega dovajanja baklofena. Pregled drugih metod zdravljenja spastičnosti je na voljo v domači (4, 5) in tuji literaturi (6, 7).

Predstavitev učinka intratekalnega baklofena in delovanja črpalke Baklofen (Lioresal) je mišični relaksant in GABA ( $\gamma$ -aminomaslena kislina) agonist, ki slabo prehaja krvno-možgansko pregrado. Pri zdravljenju z zdravilom v obliki tablet potrebujemo visoke dnevne odmerke (75 mg do 100 mg dnevno v treh do štirih odmerkih) za razmeroma šibke učinke na izrazito spastičnost, medtem ko so neželeni učinki pogosto moteči in paciente ovirajo v dnevni aktivnosti. Baklofen deluje na receptorje GABA<sub>B</sub> z visoko gostoto v povrhnjih plasteh zadnjih predelov hrbtenjače. Dovajanje v hrbtenični kanal znotraj trde možganske ovojnice (»intratekalno«) deluje neposredno na hrbtenjačne receptorje in učinkuje na spastičnost veliko močnejše kot pri zdravljenju v obliki tablet. Učinkoviti odmerki intratekalno dovajanega baklofena so približno 100-krat manjši od običajnih odmerkov v tabletah, zaradi nizke vsebnosti v krvi pa so sistemski neželeni učinki bistveno manjši.

Zdravljenje spastičnosti z infuzijo farmakoloških učinkovin v intratekalni prostor so prvič opisali pri pacientih s spastično paraplegijo po nezgodni poškodbi hrbtenjače leta 1984 (8). Čeprav gre za zahteven postopek zdravljenja, je ta pri izbranih pacientih upravičen iz strokovnih in tudi stroškovnih vidikov, saj pri veliki večini izbranih pacientov učinkovito zmanjšuje spastičnost, ki ni dostopna drugim načinom zdravljenja; s tem olajšuje rehabilitacijo, preprečuje zaplete, ki sicer terjajo dodatno zdravljenje in zmanjšuje potrebo po drugih zdravilih (9). Avtorji poročajo, da pri 89 % pacientov zdravljenje z intratekalnim baklofenom pomembno zmanjša tudi bolečine, povezane z mišičnimi spazmi (9). Funkcionalne gibalne sposobnosti se lahko izboljšajo pri 60 % do 70 % pacientov, kar pomeni, da pomični pacienti lažje hodijo, nepomični se lažje premeščajo, lažje sedijo in bolje upravljajo aktivni in električni voziček (10, 11). Splošna kakovost življenja se zaradi manjše spastičnosti, olajšane gibljivosti in manjših bolečin izboljša pri 88 % pacientov (12).

## Indikacije in zadržki za zdravljenje z metodo vstavljene baklofenske črpalke

Zdravljenje spastičnosti z baklofensko črpalko je indicirano pri hudi, moteči in razširjeni spastičnosti, ko odpovedo vsi drugi fizikalni, rehabilitacijski in farmakološki ukrepi. Poleg prisotne neobvladljive spastičnosti, ki je seveda osnovna indikacija za izbor zdravljenja, je še pomembnejši vpliv spastičnosti na pacientovo funkcijsko stanje (Tabela 1).

**Tabela 1:** Indikacije za zdravljenje spastičnosti z baklofensko črpalko.

**Table 1:** Indications for treating spasticity with baclofen pump implantation.

Neobvladljiva spastičnost spinalnega ali cerebralnega izvora, ki/Unmanageable spasticity of spinal or cerebrospinal origin that:
• ovira gibanje, sedenje ali premeščanje/ limits movement, sitting or transfer;
• ovira pacientove dnevne aktivnosti ali nego/ limits the patient's daily activities or care;
• ovira potek in znižuje učinke rehabilitacije/limits the course and effect of rehabilitation;
• ovira spanje ali dnevni počitek/limits sleep or daily rest;
• povzroča bolečino ali neugodne občutke/ causes pain or unpleasant feelings;
• potencialno lahko povzroči sekundarne zaplete (kontrakture, razjede zaradi pritiska)/can potentially cause secondary complications (contractures, pressure ulcers)

Kandidati za zdravljenje z intratekalnim dovajanjem baklofena so pacienti s hudo spastičnostjo, ki jo povzročajo različne poškodbe in bolezni osrednjega živčevja, najpogosteje nezgodne poškodbe in bolezni hrbtenjače, poškodbe in okvare možganov, multipla sklerozna, možganska kap, cerebralna paraliza in nekatere degenerativne bolezni živčevja.

Vstavev črpalke je **kontraindicirana** pri hudih boleznih notranjih organov, akutnih ali kroničnih okužbah, hujših psihičnih motnjah in neobvladljivi epilepsiji. Črpalke ne moremo vgraditi pri drobnih otrocih s premajhno telesno težo (manj kot 10 kg). Pri že nastalih izrazitih kontrakturah seveda tudi baklofenska črpalka ne pomaga. Previdnost pri odločanju za vstavev je potrebna pri srčnih spodbujevalnikih in generaliziranih epileptičnih napadih.

## Zapleti pri zdravljenju z intratekalnim baklofenom

Zapleti so lahko farmakološki, povezani z delovanjem baklofena, večinoma pa so tehnične narave. Zaradi nizkih odmerkov baklofena pri intratekalnem dovajanju so neželeni učinki redki, pretežno blagi in kratkotrajni, večinoma v obliki zaspanosti, omotice, glavobolov in slabosti z bruhanjem. Najšibkejši člen sistema je intratekalni silikonski kateter, ki se lahko zvije, premakne v zunajduralni prostor, odklopi od črpalke ali zamaši. Na motnje v prehodnosti katetra posumimo, če se spastičnost nenadoma in brez kliničnega razloga močno poveča. Spremenjen položaj katetra, zdrs, zaplet ali premaknitev njegovega vrha v zunajduralni prostor ugotavljamo najprej z nativnim rentgenskim (RTG) slikanjem. Neprehodnost zaradi zamašene konice pri vnetjih ali zaradi drugih vzrokov natančno dokažemo z računalniško tomografijo (CT) po vbrizganju kontrasta skozi stranski vhod črpalke, ki vodi neposredno v kateter. Zaradi zapletov s katetrom je bila pri naših pacientih potrebna revizija sistema pri šestih pacientih.

Pomembno je vedeti, da so pacienti z vstavljenjo črpalko lahko izpostavljeni preiskavi z magnetno resonanco – v aparatu jakosti 3T. Tudi v tem primeru lahko zaradi delovanja elektromagnetnega sevanja pride do prekinitve delovanja črpalke, zato je treba o taki preiskavi obvestiti zdravnika v pripravljenosti, da na mestu preiskave črpalko ponovno zažene s pomočjo telemetričnega programatorja. Drugih zadržkov pri načrtovanju zdravljenja ali diagnostičnih postopkov praktično ni, priporočamo pa posvet z zdravnikom iz tima za zdravljenje spastičnosti v primeru elektivnega ali urgentnega posega v trebušni votlini ali na hrbtenici. Seveda močno odsvetujemo neposredne udarce trdih predmetov nad vsajeno črpalko, sicer pa se lahko pacienti prosto gibljejo in uporabljajo aparature z elektromagnetnim valovanjem v splošni vsakodnevni rabi. Nad samo črpalko in v območju 15 cm okoli črpalke pacientom ne nameščamo elektrod za električno draženje ali izvajamo ultrazvočnega zdravljenja. Jakost magnetnega polja terapevtskih aparatov za magnetoterapijo je premajhna za vpliv na delovanje črpalke.

Premajhno ali prekomerno dovajanje baklofena je lahko posledica človeške napake pri programiranju odmerkov in polnjenju rezervoarja črpalke. Če se zaradi neprehodnosti katetra ali zaradi drugih vzrokov **dovajanje baklofena nenadno zmanjša ali prekine**, nastopijo hudi, življenjsko nevarni zapleti z motnjami zavesti, krči, zvišano telesno temperaturo ali nezavestjo v najhujših primerih. Pri vbrizgavanju kontrasta v kateter prek stranskega vhoda črpalke lahko vbrizgamo preveliko količino baklofena v hrbtenični kanal, če katetra prej ne izpraznimo. **Čezmerno dovajanje (predoziranje) baklofena** povzroča mišično hipotonijo, padec krvnega tlaka, upočasni bitje srca, zoži zavest in oslabi dihanje. Zdravljenje zapletov zaradi premajhnega ali prevelikega odmerjanja baklofena je simptomatsko, vendar mora potekati hitro in organizirano. Ob prvih znakih vitalne ogroženosti je potreben sprejem pacienta na oddelek za intenzivno nego. Posledični učinki prekomernega odmerjanja ali odtegnitve intratekalnega baklofena so opisani v Tabeli 2.

**Okužbe** črpalke in katetra so lahko sekundarne pri sistemskih okužbah ali primarnih okužbah drugje. Črpalko in njen notranji

del – rezervoar, lahko okužimo pri polnjenju rezervoarja in že pri njeni vgradnji med kirurškim posegom.

Pregled zapletov zaradi okužb materiala, ki smo ga opravili na Univerzitetnem inštitutu za rehabilitacijo (13), je potrdil, da je po 127 vstavljenih baklofenskih črpalkah prišlo do okužbe ležišča črpalke v devetih primerih. V vseh primerih smo opravili zamenjavo baklofenske črpalke z novo in pri pacientu uvedli zdravljenje glede na antibiogram v sodelovanju s specialisti infektologi. Črpalke po tujih in naših izkušnjah delujejo brezhibno, dokler se ne iztroši baterija, ki jih poganja; na iztrošenost baterije pacienta opozori alarm črpalke. Ob iztrošenosti baterije zamenjamo le črpalko in ohranimo kateter v intratekalnem prostoru. Delovanje baterije pri povprečnem dnevnem odmerku traja sedem let. Pacientom in ustanovam, ki jih prve zdravijo v primeru zapletov, zagotavljamo stalno 24-urno pripravljenost zdravnika.

### Učinek intratekalnega dovajanja baklofena na hojo pri pomičnih pacientih

Pacienti, ki kljub ovirajoči generalizirani ali segmentni spastičnosti lahko hodijo s pripomočkom ali brez, si seveda želijo ohraniti to funkcionalno zmožnost. Enako velja za paciente, ki napetost mišic spodnjih udov uporabljajo za presedanje. Vpliv intratekalnega baklofena na tonus spodnjih udov seveda lahko vpliva tudi na zmožnost samostojnega premikanja in oporo na spodnje ude, zato pri vseh pomičnih pacientih test učinka baklofena opravimo s kontinuiranim dovajanjem baklofena preko zunajtelesne mikročrpalke. Z uravnavanjem odmerka v kontinuiranem načinu lahko z veliko gotovostjo že pred vstavitvijo določimo odmerek zdravila, ki bo omogočal hojo ali oporo na spodnje ude, ki jo pacienti potrebujejo za presedanje.

V program zdravljenja z intratekalnim baklofenom je trenutno vključenih devet pacientov, ki so ob začetku zdravljenja oziroma pred vstavitvijo lahko hodili; pri dveh pacientih je prišlo do spremembe stanja do te mere, da niso več samostojno pomični. Od dveh primerov ima en pacient diagnozo cerebralna paraliza in ena pacientka diagnozo multipla skleroza. Sedem pacientov

**Tabela 2:** Učinki prekomernega dovajanja in odtegnitve intratekalnega baklofena.

**Table 2:** Effects of overdose and withdrawal of intrathecal baclofen

Prekomerno dovajanje/ Overdose	Odtegnitev/Withdrawal
Mišična oslabelost in hipotonija/Muscle weakness and hypotonia	Nenadno in nepojasnjeno povišan mišični tonus/ Sudden and unexplained increased muscle tonus
Slabost in bruhanje/Nausea and vomiting	Generalizirana srbečica/Generalised rash
Hipersalivacija/Hypersalivation	Hipertermija/ Hyperthermia
Zmedenost/Disorientation	Avtonomna disrefleksija pri okvari hrbtenjače/ Autonomic dysreflexia in spinal cord injury
Vrtoglavica/Dizziness	Padec krvnega tlaka/ Drop in blood pressure
Zaspanost/Sleepiness	Halucinacije/ Hallucinations
Glavobol/ Headache	Mišični rigor/ Muscular rigor

je ohranilo zmožnost hoje tudi več let po vstavitvi baklofenske črpalke. Dve pacientki sta po vstavitvi baklofenske črpalke lahko pričeli hoditi na sobne razdalje. Ena pacientka ima diagnozo nepojasnjena degenerativna bolezen osrednjega živčevja, druga pacientka pa diagnozo sindrom okorele osebe (*angl.* stiff person syndrome). Naše izkušnje so v skladu s podatki iz literature, ki opisujejo ohraneno samostojno hojo pri 75 % do 100 % pacientov po vstavitvi baklofenske črpalke (14).

### Učinek intratekalnega baklofena na funkcijo, kakovost življenja in izraženost spastičnosti

Uvedba zdravljenja z baklofensko črpalko vpliva tako na izraženo spastičnosti kot tudi na funkcijo (15-19). Zdravljenje lahko v primeru funkcionalno ovirajoče spastičnosti uvedemo že v treh do šestih mesecih po kapi. Pri visoko funkcionalnih pacientih lahko pričakujemo izboljšanje hitrosti, varnosti in vzorca hoje ter krajši čas za izvajanje dnevnih aktivnosti na področju higijene in oblačenja. Pomemben učinek je tudi ukinitvev zdravljenja z zdravili za zmanjšanje spastičnosti in boljše sodelovanje pri nameščanju in uporabi ortoz. Pri pacientih v nizkem funkcionalnem stanju uvedba zdravljenja z baklofensko črpalko olajša breme nege, preprečuje sekundarne zaplete spastičnosti, omogoča lažje in daljše nameščanje ortoz ter omogoča spanec in počitek.

### ZAKLJUČEK

Zdravljenje spastičnosti z dovajanjem intratekalnega baklofena s pomočjo črpalke je invazivna, vendar reverzibilna in učinkovita terapevtska metoda. Vsaditev črpalke je indicirana pri hudi in moteči spastičnosti, ko odpovedo vsa druga sredstva zdravljenja in kadar s testiranjem z začasnim dovajanjem intratekalnega baklofena potrdimo ugodne klinične in funkcijske učinke. Znižanje spastičnosti ob dovajanju baklofena v hrbtenični kanal s pomočjo vsajene črpalke izboljša gibalne sposobnosti pacientov, olajša dnevne aktivnosti, nego in rehabilitacijo. Pacienti imajo manj motečih in bolečih spazmov, zato imajo omogočen nočni in dnevni počitek, s čimer se dodatno izboljša tudi kakovost življenja. Ob manjšem številu zapletov, povezanih z izrazito spastičnostjo, pacienti potrebujejo manj dodatnega zdravljenja in zdravil v obliki tablet, kar tudi iz ekonomskih vidikov opravičuje zdravljenje z metodo baklofenske črpalke.

#### Literatura:

- Maynard FM, Karunas RS, Waring KP. Epidemiology of spasticity following traumatic SCI. *Arch Phys Med Rehabil.* 1990;71:566-9.
- Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2004;10:589-95.
- Sommerfeld DK, Eek EU, Svensson AK, Holmqvist LW, von Arbin MH. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. *Stroke.* 2004;35:134-9.
- Gregorič M. Zdravljenje spastičnosti z baklofensko črpalko. *Paraplegik.* 2002;92:8-10.
- Gregorič M. Terapija spastičnosti. V: Štefančič M, ur. Osnove fizikalne medicine in rehabilitacije gibalnega sistema. Ljubljana: DZS; 2003:453-63.
- Gomley ME, O'Brien CF, Yablon SA. A clinical overview of treatment decisions in the management of spasticity. *Muscle Nerve Suppl.* 1997;6:S14-20.
- Goldstein EM. Spasticity management: an overview. *J Child Neurol.* 2001;16:16-23.
- Penn RD, Kroin JS. Intrathecal baclofen alleviates spinal cord spasticity. *Lancet.* 1984; 1(8385):1078.
- Sampson FC, Hayward A, Evans G, Morton R, Collett B. Functional benefits and cost/benefit analysis of continuous intrathecal baclofen infusion for the management of severe spasticity. *J Neurosurg.* 2002;96(6):1052-7.
- Campbell SK, Almeida GL, Penn RD, Corcos DM. The effects of intrathecally administered baclofen on function in patients with spasticity. *Phys Ther.* 1995;75:352-62.
- Stempien L, Tsai T. Intrathecal baclofen pump use for spasticity: a clinical survey. *Am J Phys Med Rehabil.* 2000;79(6):536-41.
- Staal FC, Arends A, Ho S. A self-report of quality of life of patients receiving intrathecal baclofen therapy. *Rehab Nurs.* 2003;28:159-63.
- Groleger Sršen K, Grabljevec K, Haber B, Benedičič M. Twenty years' experience with intrathecal baclofen therapy in Slovenia: single institution retrospective analysis of complications. 2022. (članek v pripravi).
- Lee HP, Win T, Balakrishnan S. The impact of intrathecal baclofen on the ability to walk: a systematic review. *Clin Rehabil.* 2023;37(4):462-77.
- Francisco GE, Boake C. Improvement in walking speed in poststroke spastic hemiplegia after intrathecal baclofen therapy: a preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003; 84(8):1194-9.
- Rémy-Néris O, Tiffreau V, Bouilland S, Bussel B. Intrathecal baclofen in subjects with spastic hemiplegia: assessment of the antispastic effect during gait. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84(5):643-50.
- Horn TS, Yablon SA, Chow JW, Lee JE, Stokic DS. Effect of intrathecal baclofen bolus injection on lower extremity joint range of motion during gait in patients with acquired brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91(1):30-4.
- Schiess MC, Oh IJ, Stimming EF, Lucke J, Acosta F, Fisher S. Prospective 12-month study of intrathecal baclofen therapy for poststroke spastic upper and lower extremity motor control and functional improvement. *Neuromodulation.* 2011;14(1):38-45.
- Creamer M, Cloud G, Kossmehl P, Yochelson M, Francisco GE, Ward AB, et al. Effect of Intrathecal baclofen on pain and quality of life in poststroke spasticity. *Stroke.* 2018;49(9):2129-37.

# UČINKOVITOST KOMBINACIJE TOKSINA BOTULINA IN FIZIOTERAPEVTSKIH POSTOPKOV ZA IZBOLJŠANJE TELESNIH FUNKCIJ IN ZGRADB PRI OTROCIH S CEREBRALNO PARALIZO: pregled literature

## THE EFFECTIVENESS OF THE COMBINATION OF BOTULINUM TOXIN AND PHYSIOTHERAPEUTIC PROCEDURES FOR IMPROVING BODY FUNCTIONS AND STRUCTURES IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY: literature review

Tina Novak, mag. fiziot., Nataša Ciber, dipl. fiziot., Teja Kovačec Hermann, dr. med.  
Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije Soča, Ljubljana

### POVZETEK

#### Izhodišča:

Spastičnost onemogoča normalno gibanje in lahko vodi v razvoj kontraktur pri otrocih s cerebralno paralizo. Toksin botulina tipa A je učinkovit in varen način zdravljenja spastičnosti, saj z zmanjševanjem le-te v mišicah vplivamo na primeren obseg gibov v sklepkih ter tako omogočamo pravilnejše vzorce gibanja. Pregledati smo želeli izsledke raziskav o učinkovitosti aplikacije toksina botulina v kombinaciji s fizioterapevtsko obravnavo na izboljšanje telesnih funkcij in zgradb otrok s cerebralno paralizo v primerjavi s fizioterapijo.

#### Metode:

Pregledali smo podatkovne zbirke PubMed, PEDro in Ovid. Iskanje je zajelo vse objave do februarja 2023. K temu smo dodali še ustrezne raziskave s seznama literature Cochrane sistematičnega pregleda.

#### Rezultati:

V pregled smo vključili devet randomiziranih kontroliranih raziskav, ki so bile objavljene med letoma 2000 in 2022. V raziskave so bili vključeni otroci s spastično obliko cerebralne

### ABSTRACT

#### Introduction:

*Spasticity prevents normal movement and can lead to the development of contractures in children with cerebral palsy. Botulinum toxin type A is an effective and safe way of treating spasticity and reducing its influence on the range of movements in the joints and thus enabling more correct movement patterns. Aim of the study was to review the effectiveness of treatment with botulinum toxin in combination with physiotherapy on the improvement of function of children with cerebral palsy compared to physiotherapy alone.*

#### Methods:

*PubMed, PEDro and Ovid databases were reviewed. The search covered all publications up to February 2023. We also added relevant studies from the Cochrane systematic review literature list.*

#### Results:

*Nine randomised controlled trials published between 2000 and 2022 were included in the review. Children with a spastic form of cerebral palsy were included in the research. The average*

paralize. Povprečna starost preiskovancev je bila od 1,3 leta do 9,5 leta. Avtorji so poročali o statistično značilnem izboljšanju mišičnega tonusa, obsega gibljivosti, vzorca hoje in grobe gibalne sposobnosti. Značilno izboljšanje spremenljivk je bilo kratkotrajno, večinoma le od dveh do 12 tednov.

### Zaključek:

Kombinacija toksina botulina tipa A in fizioterapije je učinkovita za zmanjšanje mišičnega tonusa in izboljšanje obsega gibljivosti. Kljub temu pa se zdi, da v klinični praksi prihaja do slabšega prenosa osnovnega učinka zdravljenja s toksinom botulina tipa A v funkcijo (vsakodnevne aktivnosti). Pri zdravljenju s toksinom botulina sta izbira pacienta in čas zdravljenja ključnega pomena. Najbolj primerni kandidati naj bi bili mlajši otroci. Z novejšimi raziskavami v ospredje vedno bolj prihajajo tudi pomisleki glede možnih škodljivih učinkov toksina botulina tipa A na morfologijo mišic.

### Ključne besede:

cerebralna paraliza; otrok; toksin botulina; spastičnost; gibljivost; funkcijske sposobnosti

*age of the subjects was from 1.3 years to 9.5 years. Statistically significant improvement was reported for muscle tone, range of motion, gait pattern, and gross motor skills. The typical improvement in outcome measures was short-lived, mostly lasting only two to 12 weeks.*

### Conclusion:

*The combination of botulinum toxin type A and physiotherapy is effective in reducing muscle tone and improving range of motion. In botulinum toxin treatment, patient selection and treatment time are crucial. Younger children are said to be the most suitable candidates. Recent research highlights the concerns about the harmful effects of botulinum toxin type A on muscle morphology.*

### Key words:

*cerebral palsy; child; botulinum toxin; walking; spasticity; functional abilities*

## UVOD

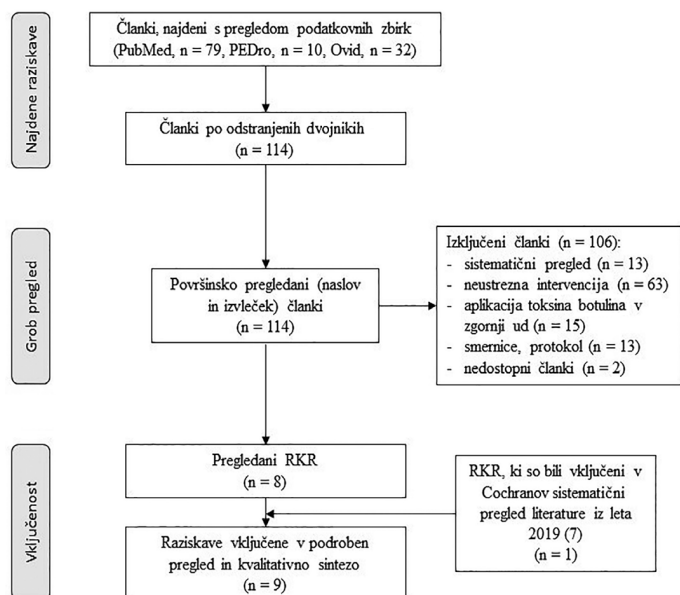
Cerebralna paraliza (CP) je izraz, ki opisuje raznoliko skupino otrok z značilnimi nenapredujočimi okvarami zgradbe in funkcije možganov, ki so posledica okvare v zgodnjem prenatalnem razvoju ali okvare, ki nastane v času poroda ali kmalu po rojstvu. Posledično imajo otroci s CP težave na področju vzdrževanja drže in gibanja, zaznavanja in občutenja različnih dražljajev ter težave na področju hranjenja, komunikacije in kognitivnih funkcij (1).

Spastičnost je senzorično-motorični fenomen v okviru sindroma zgornjega motoričnega nevrona, za katerega je značilen hitrostno odvisen in čezmerno vzdražen tonični refleks na nateg, kar klinično opazimo kot poudarjene tetivne reflekse. Spastično povišan mišični tonus je prisoten pri od 60 % do 85 % oseb s CP (2). Spastičnost onemogoča normalno gibanje in lahko vodi v razvoj kontraktur in deformacij mišično-skeletnega sistema (3). Toksin botulina tipa A (BoNT-A) je učinkovit in varen način zdravljenja žariščne spastičnosti pri otrocih s CP (4). BoNT-A zmanjšuje spastičnost v mišicah in s tem ohranja primeren obseg gibov v sklepah ter tako omogoča pravilnejše vzorce gibanja (4, 5). Zdravljenje spastičnosti izključno z BoNT-A ne zadostuje za doseganje zastavljenih funkcijskih ciljev med rastjo otroka s CP; je pa zdravljenje z BoNT-A lahko vključeno kot pomemben del multimodalnega pristopa zdravljenja spastičnosti za podporo motoričnemu razvoju in doseganju njihovih razvojnih mejnikov (6). Številne raziskave poudarjajo pomen kombiniranja zdravljenja z BoNT-A s fizioterapevtskimi postopki (4). Še vedno ni znano, kakšen naj bi bil najbolj učinkovit fizioterapevtski program po zdravljenju z BoNT-A (6), zato smo s pregledom literature želeli raziskati učinkovitost kombinacije fizioterapevtskih postopkov in uporabe BoNT-A v primerjavi s fizioterapevtskimi postopki pri otrocih CP. Zanimali so nas izboljšanje funkcije hoje in gibljivosti ter zmanjšanje spastičnosti v mišicah.

## METODE

Pregledali smo podatkovne zbirke PubMed, PEDro in Ovid. V zbirki PubMed smo iskali z naslednjo kombinacijo ključnih besed: (cerebral palsy [All Fields]) AND (botulinum toxin OR BTX OR BoNT-A OR Xeomin OR botox OR Dysport [All Fields]) AND (physiotherapy OR physical therapy [All Fields]) AND (children OR child [All Fields]) AND (randomized controlled trial [All Fields]). Z enako kombinacijo ključnih besed smo iskanje ponovili še v drugih podatkovnih zbirkah. Iskanje je zajelo vse objave do 20. februarja 2023.

Vključili smo randomizirane kontrolirane raziskave, objavljene v angleškem jeziku, v katerih so proučevali učinkovitost aplikacije BoNT-A v kombinaciji s fizioterapevtsko obravnavo na izboljšanje telesnih funkcij in zgradbe v primerjavi s fizioterapevtsko obravnavo pri otrocih s spastično obliko CP. Izključili smo raziskave, v katerih kontrolna skupina ni bila vključena v enake fizioterapevtske obravnave kot preiskovalna, oziroma tiste raziskave, v katerih sta obe skupini prejeli BoNT-A. Iz nadaljnje analize smo izključili tudi raziskave, v katerih so proučevali učinek BoNT-A v kombinaciji z uporabo ortoz (brez fizioterapevtskega programa), s serijskim redresijskim mavčenjem, z električnim draženjem ali vadbo hoje na tekočem traku. Izključili smo tudi raziskave, v katerih so BoNT-A aplicirali v težje dostopne mišice (m. iliopsoas) ali v zgornji ud. Dodatno smo na podlagi pregleda seznama literature Cochranovega sistematičnega pregleda (7) v pregled vključili še eno raziskavo, ki je ustrezala merilom. Strategija izbora člankov je predstavljena na Sliki 1.



Slika 1: Diagram poteka PRISMA (8).

Picture 1: Flow chart of PRISMA protocol.

Opomba: RKR=randomizirana kontrolirana raziskava  
 Note: RKR=randomised controlled study

## REZULTATI

V pregled smo zajeli devet kontroliranih randomiziranih raziskav, ki so bile objavljene med letoma 2000 (9) in 2022 (10). Število preiskovancev v posamezni skupini je bilo od šest (10, 11) do 129 (10). Povprečna starost preiskovancev je bila od 1,3 leta (11) do 9,5 leta (12). V vseh raziskavah so bili vključeni otroci s spastično obliko cerebralne paralize. Značilnosti preiskovancev so predstavljene v Tabeli 1.

## Terapevtski postopki

Preiskovanci so bili v šestih raziskavah naključno razdeljeni v kontrolno ali preiskovalno skupino (9, 11, 12, 14–16). V treh raziskavah pa so bili preiskovanci poleg kontrolne skupine razdeljeni še v dve (10, 17) oziroma tri preiskovalne skupine (13). V preiskovalnih skupinah so preiskovancem aplicirali BoNT-A, katerega odmerek je znašal od tri (12) do 30 enot/kilogram telesne teže (13). Mesto vboda je bilo določeno s pomočjo palpacije (9, 11, 13, 14), ultrazvoka (12) ali pa kombinacije različnih metod in tehnik: električno draženje ali palpacija (17) oziroma električno draženje, ultrazvok ali elektromiografija (10). V dveh raziskavah o načinu določanja mesta vboda niso poročali (15, 16). V vseh raziskavah so BoNT-A aplicirali v mišico gastrocnemius, glede na klinično sliko pa po potrebi še v mišico soleus (9, 10, 12, 16), tibialis posterior (10, 12, 16), adduktorje na mišice kolka (12, 14) in skupino zadnjih stegenskih mišic (9, 12, 14). Po aplikaciji BoNT-A so bili preiskovanci vključeni v program fizioterapije, ki je vključeval različne fizioterapevtske postopke (razvojno-nevrološka obravnava, raztezne vaje, vadba proti uporju itd.). V treh raziskavah so preiskovanci nadaljevali z obiskovanjem fizioterapije v domačem okolju (enak obseg kot pred raziskavo) (9, 13, 16), v preostalih šestih raziskavah pa so preiskovanci sledili programu fizioterapije, ki je bil oblikovan za potrebe raziskave

(10–12, 14, 15, 17). V šestih raziskavah so preiskovance po potrebi opremili z ortozami (9, 11–13, 15, 17). V vseh kontrolnih skupinah so bili preiskovanci deležni enakega fizioterapevtskega programa kot v preiskovalnih skupinah. V treh raziskavah so v kontrolni skupini poleg fizioterapije preiskovanci prejeli še aplikacijo fiziološke raztopine (placebo) (9, 10, 13).

Trajanje fizioterapevtskega programa je v kontrolni in preiskovalni skupini znašalo od 15 minut (11) do dve uri na dan (12), frekvenca vadbe pa od enkrat (10) do petkrat tedensko (12, 17). V treh raziskavah avtorji niso poročali natančnega trajanja in frekvence fizioterapevtske obravnave (9, 13, 16). Trajanje raziskav je bilo od dveh tednov (17) do enega leta (11). Podrobnejši opis zdravljenja z BoNT-A in fizioterapevtski program sta predstavljena v Tabeli 2.

## Merilna orodja in ugotovitve raziskav

V vseh raziskavah so meritve izvedli pred začetkom in ob koncu izvajanja načrtovanega fizioterapevtskega programa, v eni od njih (17) pa še en, dva in tri mesece po zaključku raziskave. Le Tedroffova s sod. (11) je spremljala tudi dolgoročne učinke.

V sedmih raziskavah so proučevali mišični tonus (Tabela 2), ki so ga ocenjevali z Modificirano Ashworthovo lestvico (10–12, 14–17), Tardieujevo lestvico za oceno spastičnosti (10, 12, 16), Sestavljeno lestvico za oceno spastičnosti (*angl.* Composite spasticity scale, CSS) (17) in elektromiografijo (14). Pri primerjavi preiskovalnih in kontrolnih skupin se je v dveh raziskavah (10, 12) mišični tonus statistično značilno zmanjšal štiri tedne po aplikaciji BoNT-A (12). Caglar Okur in sod. (12) poročajo, da se je statistično značilno izboljšanje ohranilo tudi 12 tednov po aplikaciji BoNT-A, medtem ko se je v raziskavi Dimitrove in sod. v (10) statistično značilno razlika 12 tednov po aplikaciji BoNT-A (višji odmerek) ohranila le pri primerjavi rezultatov ene od komponent Tardieujeve lestvice za oceno spastičnosti za mišico gastrocnemius. O statistično značilnem izboljšanju mišičnega tonusa 12 tednov po aplikaciji BoNT-A so poročali še v treh raziskavah (14–16). Poleg tega poročajo, da se je statistično značilno izboljšanje ohranilo tudi šest (16) oziroma 18 mesecev (15) po zadnji aplikaciji BoNT-A.

Grobe gibalne sposobnosti so avtorji proučevali v petih raziskavah, za ocenjevanje so uporabili Test grobih gibalnih funkcij (*angl.* Gross motor function measure, GMFM) (9, 11, 13, 16, 17). O statistično značilnem izboljšanju poročajo le v dveh raziskavah, in sicer 12 tednov po aplikaciji BoNT-A (9, 16). Love in sodelavci (16) so testiranje izvedli tudi šest mesecev po začetku raziskave in ugotovili, da se je statistično značilno izboljšanje ohranilo.

Obseg gibljivosti so proučevali v šestih raziskavah (Tabela 2). Meritve obsegov gibljivosti sklepov so izvedli s pomočjo goniometra (9, 11, 13–15, 17) in elektrogoniometrije (13). Baker in sod. (13) so poročali o statistično značilnem izboljšanju pasivne gibljivosti v zgornjem skočnem sklepu, merjeno pri iztegnjenem in pokrčenem kolenu štiri tedne po aplikaciji višjega odmerka BoNT-A. Izboljšanje se osem oziroma 16 tednov po aplikaciji ni ohranilo. V eni od raziskav so poročali o statistično značilnem iz-

Tabela 1. Značilnosti preiskovancev.

Table 1. Characteristics of participants.

Avtorji	Število (spol), povprečna starost (razpon) Number (sex), mean age (range)		GMFCS stopnja; dominantni nevrološki znaki GMFCS level, dominant neurological signs	Mišični tonus (MAS) Muscle tone (MAS)	Zadnja obravnavna spastičnosti Last spasticity treatment
	Preiskovalna skupina Experimental group	Kontrolna skupina Control group			
Baker et al. (13)	PS1: $n = 36$ ( $\bar{Z} = 13$ ), 5,4 let (NA) PS2: $n = 28$ ( $\bar{Z} = 15$ ), 4,9 let (NA) PS3: $n = 30$ ( $\bar{Z} = 16$ ), 4,8 let (NA)	$n = 31$ ( $\bar{Z} = 14$ ), 5,5 let (NA)	NA diplegija	NA	> 9 mesecev <sup>▲</sup>
Çağlar Okur et al. (12)	$n = 15$ ( $\bar{Z} = 9$ ), 9,01 let (3-13)	$n = 15$ ( $\bar{Z} = 8$ ), 9,46 let (4-13)	NA	> 2	> 6 mesecev
Dimitrova et al. (10)	PS1: $n = 125$ ( $\bar{Z} = 58$ ), 6,67 let (2-16) PS2: $n = 127$ ( $\bar{Z} = 57$ ), 6,42 let (2-16)	$n = 129$ ( $\bar{Z} = 60$ ), 6,67 let (2-15)	I-IV (94,2 % I in II) monoplegija, hemiplegija	≥ 2	≥ 6 mesecev <sup>▲</sup>
El-Etribi et al. (14)	$n = 20$ (NA), 3,43 let (2,2-5,5)	$n = 20$ (NA), 3,68 let (2,4-6)	NA diplegija	NA	NA
Hawamdeh et al. (15)	$n = 40$ ( $\bar{Z} = 16$ ), 6,0 let (NA)	$n = 20$ ( $\bar{Z} = 9$ ), 5,92 let (NA)	II-IV diplegija	≥ 2	■
Love et al. (16)	$n = 12$ (NA) 6,87 let (3-12)	$n = 12$ (NA) 6,92 let (3-13)	I hemiplegija	≥ 2	≥ 6 mesecev
Tedroff et al. (11)	$n = 6$ ( $\bar{Z} = 3$ ), 1,39 let (0,92-1,92)	$n = 9$ ( $\bar{Z} = 5$ ), 1,3 let (1-1,83)	I-III (93,3 % I in II) diplegija, hemiplegija	NA	NA
Ubhi et al. (9)	$n = 22$ ( $\bar{Z} = 12$ ), 5,5 let (2,8-13,9)	$n = 18$ ( $\bar{Z} = 5$ ), 6,2 let (3,4-16,4)	NA diplegija, hemiplegija	NA	■
Xu et al. (17)	PS1: $n = 23$ ( $\bar{Z} = 7$ ), 4,61 let (NA) PS2: $n = 22$ ( $\bar{Z} = 7$ ), 4,95 let (NA)	$n = 20$ ( $\bar{Z} = 7$ ), 4,31 let (NA)	I-II (63,1 II) diplegija, hemiplegija	≥ 2	■

**Legenda / Legend:** n - število preiskovancev / number of participants;  $\bar{Z}$  - ženski spol / female gender; PS - preiskovalna skupina / investigation group; NA - ni podatka / data not available; GMFCS - Lestvica grobih gibalnih sposobnosti / Gross motor function scale; MAS - Modificirana Ashworthova lestvica / Modified Ashworth scale; <sup>▲</sup>: med raziskavo so preiskovanci lahko nadaljevali z jemanjem ustaljenega odmerka zdravil za obravnavo spastičnosti / subjects continued to take their usual doses of spasticity medication during the study; ■: kakršnakoli prehodna obravnavna spastičnosti je bila izključitveni dejavnik / any previous treatment of spasticity was an exclusion criteria.

boljšanju pasivne gibljivosti v zgornjem skočnem sklepu, merjeno pri iztegnjenem kolenu 12 tednov po aplikaciji BoNT-A. Slednje se je ohranilo tudi 18 mesecev po aplikaciji (15). O statistično značilnem izboljšanju gibljivosti v kolenskem sklepu (poplitealni koti) eno leto po aplikaciji BoNT-A so poročali Tedroffova in sod. (11). Izboljšanje se je ohranilo tudi tri leta in pol po začetku raziskave. Preiskovanci so v času od enega do treh let in pol od začetka raziskave prejeli v preiskovalni skupini v povprečju tri in pol aplikacij BoNT-A. Poleg tega je v tem času tudi pet otrok iz kontrolne skupine v povprečju štirikrat prejelo BoNT-A.

Hojo so proučevali v petih raziskavah (9-11,14, 17). Vzorec hoje so ocenjevali z Edinburško lestvico za analizo hoje z opazovanjem (10), Lestvico za analizo hoje (*angl.* Physician rating scale, PRS) (14), tridimenzionalno analizo hoje s pomočjo Gillettovega indeksa hoje (*angl.* Gillette gait index, GGI) (11) in video analizo hoje (9). Ubhi in sod. (9) so učinkovitost hoje ocenjevali s fiziološkim indeksom porabe kisika. Le v eni raziskavi

so ocenjevali hitrost hoje (17). Ubhi in sod. (9) so poročali, da se je šest tednov po aplikaciji BoNT-A statistično značilno izboljšala faza opore (prvi stik pete s podlago). Značilno izboljšanje se je ohranilo tudi 12 tednov po začetku raziskave. V drugi raziskavi so poročali o statistično značilnem izboljšanju hoje 12 tednov po aplikaciji BoNT-A (14), medtem ko so Dimitrova in sod. (10) navedli, da se je vzorec hoje statistično značilno izboljšal osem tednov po aplikaciji višjega odmerka BoNT-A, vendar se učinki ob zaključku raziskave niso ohranili.

Ocenjevanje bolečine s pomočjo vidne analogne lestvice so izvedli le v eni raziskavi (12). Štiri tedne po aplikaciji BoNT-A je prišlo do statistično značilnega zmanjšanja občutenja bolečine, izboljšanje je bilo statistično značilno tudi po 12-ih tednih (12). V treh raziskavah so poročali o neželenih učinkih zdravljenja z BoNT-A (9, 11, 17). Rezultati raziskav so podrobneje predstavljeni v Tabeli 2.

Tabela 2: Protokol in rezultati raziskav.

Table 2: Research protocols and results.

Avtorji	Trajanje raziskave <i>Duration of the research</i>	Terapevtski program / Therapeutic program			Rezultati raziskave / <i>Study results</i>			
		PS		PS in/ and KS	Merilna orodja <i>Measurement tools</i>	Obdobja meritev (pred/po začetku raziskave) <i>Measurement periods (before/ after study start)</i>	Vmesni učinki * <i>Intermittent effects</i>	Učinki ob koncu raziskave * <i>Effects at the end of the study</i>
		Aplikacija toksina botulina <i>Botulinum toxin application</i>	Možna mesta (mišica)	Vrsta in odmerek [U/kg TT]				
<b>Baker et al.</b> [13]	16 tednov	m. gastrocnemius	Abobotulinotoksina A PS1: 10 U/kg PS2: 20 U/kg PS3: 30 U/kg ♣	Standardna FT <sup>▲</sup> (dovoljena uporaba pripomočkov za hojo in ortoz) NA (enako kot pred raziskavo)	PROM (m. soleus in gastrocnemius), GMFM, EG (m. gastrocnemius)	pred, po: 4., 8., 16. tednu (PROM, EG) Po: 4., 16. tednu (GMFM)	4. teden: EG (PS1, PS2, PS3), PROM (ES3) 8. teden: EG (ES2)	EG (ES2)
<b>Çağlar Okur et al.</b> [12]	12 tednov	m. gastrocnemius, m. soleus, m. tibialis anterior in ,5 posterior, m. quadriceps, ZSM, ADD kolka	Onabotulinotoksina A, 3 U/kg	RNO, VPU, raztezne in ravnotežne vaje, ortoza (nameščanje v mirovanju) Prve 4 tedne: 2 h, 5-krat/teden <u>Med 5. in 12. tednom</u> (domače okolje): NA	MAS, MTL, VAL	pred, po: 4., 12. tednu	4. teden: MAS, MTL, VAL	MAS, MTL, VAL
<b>Dimitrova et al.</b> [10]	12 tednov	m. gastrocnemius, m. soleus, m. tibialis posterior	Onabotulinotoksina A; PS1: 4 U/kg PS2: 8 U/kg ♣	Standardna FT 60 minut, 1-krat/teden	MAS (m. gastrocnemius), MTL (m. soleus in gastrocnemius), EVGS (GMFCS III■)	pred, po: 2., 4., 6., 8., 12. tednu (MAS, MTL) po: 8., 12. tednu (EVGS)	2. teden: MAS (PS1, PS2), MTL (R2-R1 in R1 m. gastrocnemius; PS1, PS2) 4. teden: MAS (PS1, PS2) 6. teden: MAS (PS2), MTL (R2-R1 in R1 m. gastrocnemius; PS1, PS2) 8. teden: MAS (PS1, PS2), MTL (R1 m. gastrocnemius; PS1, PS2), EVGS (PS2)	MTL (R1 m. gastrocnemius; PS2)
<b>El-Etribi et al.</b> [14]	12 tednov	m. gastrocnemius, ADD kolka, ZSM	Onabotulinotoksina A 3-6 U/kg	Aktivno-asistirane vaje (prva 2 meseca), aktivna VPU (3. mesec), raztezne vaje (mečne mišice) 60 minut, 3-krat/teden	MAS, PRS, PROM (m. soleus in gastrocnemius), elektromiografija (razmerje H/M)	pred, po: 4., 8., 12. tednu	NA	MAS, PRS, PROM (m. gastrocnemius, m. soleus) in elektromiografija (razmerje H/M)



<b>Hawamdeh et al.</b> [15]	NA	m. gastrocnemius	Onabotulinotoksin A in abobotulinotoksin A 6-12 U/kg 3 zaporedne aplikacije v intervalu treh do štirih mesecev.	Raztezne vaje, vadba hoje po ravnem in stopnicah, učenje vaj za delo v domačem okolju, podkolenska ortoza 60 minut, 3-krat/teden	MAS, PROM (m. gastrocnemius)	KS: pred, po: 12-15, 27-30 mesecih PS: pred, po: 3., 18. mesecih (po zadnji aplikaciji)	12. teden: MAS, PROM	MAS, PROM
<b>Love et al.</b> [16]	6 mesecev	m. gastrocnemius, m. soleus, m. tibialis posterior	Onabotulinotoksin A NA	Standardna FT <sup>▲</sup> NA (enako kot pred raziskavo)	MAS, MTL (m. gastrocnemius), GMFM-88	pred, po: 4., 12. tednu, 6. mesecih	12. teden: GMFM-88, MAS, R1, R2	GMFM-88, MAS, R1, R2
<b>Tedroff et al.</b> [11]	1 leto	m. gastrocnemius	Onabotulinotoksin A 6 U/kg (2 aplikaciji v razmaku 6-ih mesecev)	Raztezne vaje, nekateri nadaljevali z uporabo ortoz 15 minut, povprečno 5-krat/teden	MAS (plantarni fleksorji, fleksorji kolena), PROM (DF-mišica ni določena, poplitealni koti), GMFM-66, 3D analiza hoje [GGI]	pred, po: 1 letu follow up: po 3,5 letih (MAS, PROM, GMFM-66), po 5-ih letih (3D analiza hoje)	/	ROM (poplitealni koti) Spremljanje: ROM (poplitealni koti), MAS (flektorne mišice kolena)
<b>Ubhi et al.</b> [9]	12 tednov	m. gastrocnemius, m. soleus, ZSM)	Abobotulinotoksin A 25 U/kg (diplegija), 15 U/kg (hemiplegija) ♣	Standardna FT <sup>▲</sup> , ortoza NA	video analiza hoje, GMFM, PROM (m. gastrocnemius, PCI)	pred, po: 2., 6., 12. tednu	6. tednov: video analiza hoje (kontakt pete ob dostopu)	video analiza hoje (kontakt pete ob dostopu), GMFM-E
<b>Xu et al.</b> [17]	12 tednov	plantarni fleksorji	Lanbotulinotoksin A 3-10 U/kg	RNO, raztezne vaje, VPU, ravnotežne vaje, v funkcijo usmerjena vadba in električna stimulacija, oprema z ortozami Prva 2 tedna: 60-90 min 5-krat/teden. Med 3. in 12. tednom (domače okolje): NA	PROM (m. gastrocnemius), MAS, CSS, GMFM, hitrost hoje	pred, po: 2., 4., 8., 12. tednu	/	/

**Legenda / Legend:** TT - telesna teža / body weight; KS – kontrolna skupina / control group; PS - preiskovalna skupina / experimental group; RNO - razvojno nevrološka obravnava / neuro-developmental treatment; ADD – mišice adduktorji / adductor muscles; ZSM - zadnje stegenske mišice / hamstrings muscles; ♣ - preiskovanci v kontrolni skupini so prejeli placebo (fiziološka raztopina) / subjects in the control group received a placebo (saline solution); VPU - vadba proti uporu / resistance training; FT - fizioterapevtska obravnava / physiotherapy treatment; EG - elektrogoniometrija / electrogoniometry; ▲ - obravnava je potekala v domačem okolju / the treatment took place in the home environment; VAL - Vidna analogna lestvica za oceno bolečine / Visual analogue scale; MAS - Modificirana Ashworthova lestvica / Modified Ashworth scale; MTL - Modificirana Tardieujeva lestvica za oceno spastičnosti / Modified Tardieu scale; EVGS - Edinburška lestvica za analizo hoje z opazovanjem / Edinburgh visual gait scale; PROM - pasivni obseg gibljivosti / passive range of motion; R1 - izmerjen obseg gibljivosti pri občutenem prvem uporu ob hitrem raztegu mišice / measured angle at the felt first resistance during rapid muscle stretch; R2 - izmerjen obseg pasivne gibljivosti / the angle of full passive range of motion; R2-R1 - razlika med obsegom kota komponent R1 in R2 (dinamična komponenta) / the difference between the angles of components R1 and R2 (dynamic component); GGI - Gilletov indeks hoje / Gillette gait index; PCI - indeks fiziološke porabe / physiological cost index; CSS - Sestavljena lestvica za oceno spastičnosti / Composite Spasticity Scale; GMFM - Test grobih gibalnih funkcij / Gross Motor Function Measure; PRS – Lestvica za analizo hoje (modificirana) / Physician rating scale; \* - statistično značilna razlika glede na kontrolno skupino ( $p \leq 0,05$ ) / statistically significant difference compared to the control group ( $p \leq 0,05$ ); ■ – v končno analizo vključeno manjše število preiskovancev: KS (n = 18), PS1 (n = 21), PS2 (n = 26) / a smaller number of participants included in the final analysis: KS (n = 18), PS1 (n = 21), PS2 (n = 26)

## RAZPRAVA

Zdravljenje žariščne spastičnosti z BoNT-A se pri otrocih s CP najpogosteje uporablja z namenom izboljšanja hoje in funkcijskih sposobnosti (18). Prav tako naj bi tudi kombinacija BoNT-A s fizioterapevtsko obravnavo prispevala k izboljšanju funkcijskega stanja (7), kar pa na podlagi Testa grobih gibalnih funkcij potrjujejo avtorji le dveh vključenih raziskav (9, 16). Pri zdravljenju z BoNT-A sta izbira bolnika in čas zdravljenja ključnega pomena. Hägglund in Wagner (19) sta spremljala otroke s CP ter ugotovila, da se je mišični tonus povečeval do 4. leta starosti, nato pa je z razvojem postopno upadal med 4. in 12. letom starosti. Dolgoročne učinke zdravljenja spastično povišanega tonusa z BoNT-A v prvem letu starosti otrok s CP je v našem pregledu spremljala Tedroffova s sodelavci (11) in dolgoročni učinek pripisala aplikaciji zdravila v kritičnem obdobju, ko se spastičnost povečuje. Najpogostejša dinamična deformacija pri otrocih s CP je ekvinus, ki prizadene med 60 % in 80 % otrok v zgodnjem otroštvu (18, 20), zato je spastičnost mišic gastrocnemius ali gastrosoleus najpogostejša indikacija za zdravljenje z BoNT-A pri otrocih s CP (21). Klinični učinki BoNT-A na zmanjšanje spastičnosti naj bi trajali od tri do šest mesecev (18), kar potrjuje tudi večina v pregled vključenih raziskav. O dolgoročnih učinkih po posamezni aplikaciji BoNT-A pa raziskave ne poročajo. Čeprav bo večina otrok, zdravljenih z BoNT-A, sčasoma potrebovala korektivni kirurški poseg, ima odložitev potrebe po tem do starosti 6 do 12 let jasno prednost, saj omogoča, da je kirurških posegov manj (18, 22). Zgodnja terapija zmanjša in lahko prepreči nastanek kontraktur in tako odloži operacijo, medtem ko to ne velja za starejše otroke, ki kažejo omejene gibljivosti in kratkotrajni odgovor na zmanjšanje spastičnosti po aplikaciji BoNT-A zaradi prisotnosti fiksnih kontraktur (18). Avtorji poročajo, da je optimalen čas za zdravljenje starost od dveh do petih let, ko se motorični razvoj nadaljuje in še lahko vplivamo na vzorec hoje (4, 16, 18, 22).

Na podlagi našega pregleda literature ugotavljamo, da je do izboljšanja vzorca hoje prišlo le v dveh od štirih raziskav. Ubhi in sod. (9) so poročali, da se je preiskovancem 12 tednov po aplikaciji BoNT-A statistično značilno izboljšal dostop v fazi opore. Hastings-Ison s sod. (23) je menil, da je lahko izboljšanje dorzalne fleksije v zgornjem skočnem sklepu po aplikaciji BoNT-A prikrito s poslabšanjem iztegnitve v področju kolen in kolkov zlasti pri otrocih s spastično diparezo, o čemer pa Ubhi in sod. (9) niso poročali, saj se niso osredinili na celostni vzorec hoje.

Vpliv BoNT-A na bolečino so proučevali le v eni od vključenih raziskav (12). Mišično-skeletna bolečina kot posledica spastičnosti je pogosto prisotna pri otrocih s CP. Analgetična vloga BoNT-A je sicer kompleksna, vendar obstajajo dokazi, da z injiciranjem BoNT-A lahko zmanjšamo bolečino (4, 24).

V našem pregledu so le v treh raziskavah poročali o neželenih učinkih zdravljenja z BoNT-A, ki so bili blažji in prehodni (9, 11, 17). Vse tri raziskave so poročale o bolečini na mestu aplikacije, Ubhi s sod. (9) je poročal še o povečanem številu padcev in epileptičnem napadu pri otroku z epilepsijo. Opisani neželeni učinki so pričakovani in dobro poznani (5, 18). Čeprav BoNT-A

na splošno velja za varno zdravilo, obstaja vedno več raziskav, ki kažejo, da aplikacija BoNT-A negativno vpliva na strukturo in rast mišic. Kljub izboljšanim kliničnim rezultatom so se pojavili pomisleki glede škodljivih učinkov na morfolologijo mišic (25). Injekcija BoNT-A bi lahko povzročila izgubo kontraktilnih elementov in razraščanje veziva, kar lahko povzroči povečanje kontrakture (20). Lieber s sodelavci je poročal, da so v sicer skrajšanih mišicah otrok s CP našli predolge sarkomere, kar vodi v neučinkovito tvorjenje aktinsko-miozinskih povezav v mišici in prispeva k šibkosti mišic (26). Te značilnosti mišice ob zmanjšanjem potencialu za rast (zmanjšan delež satelitskih celic) (27) pri otroku s CP prispevajo k razvoju kontraktur, nenormalni mehaniki sklepov in nepravilnostim v hoji (3). Nedavna raziskava je proučevala morfolologijo medialne glave mišice gastrocnemius pri otrocih s CP šest mesecev po injiciranju BoNT -A in jih primerjala z mišicami gastrocnemius otrok, ki niso prejeli BoNT-A. Avtorji so poročali o zmanjšani mišični rasti, ki so jo pripisali zmanjšanju prečnega preseka mišice, medtem ko se je rast mišične dolžine skozi čas ohranila ter na podlagi izsledkov priporočali, da med aplikacijama zdravila preteče več kot šest mesecev (25).

V literaturi lahko zasledimo, da bi bilo z namenom preprečevanja atrofije mišičnih vlaken v sklopu zdravljenja z BoNT-A otroke smiselno vključiti v program vadbe proti uporu. Sama časovna umestitev vadbe proti uporu je odvisna od cilja obravnave. Vključitev vadbe pred aplikacijo BoNT-A naj bi preprečila mišično atrofijo, medtem ko naj bi vadba po aplikaciji BoNT-A imela vpliv na izboljšanje motoričnega nadzora. Vadba naj bi vključevala krepitev tako spastičnih kot tudi antagonističnih mišic (28). Kljub majhnemu številu raziskav bi bila lahko vadba proti uporu dodatna terapija, zlasti za preprečevanje izgube moči in atrofije po injiciranju (6).

V klinični praksi se zdravljenje z BoNT-A kombinira z različnimi fizioterapevtskimi postopki. Nedavni sistematični pregled literature je primerjal učinkovitost BoNT-A s placebom in fizioterapevtskimi postopki, ki se uporabljajo za obvladovanje spastičnosti spodnjih udov pri otrocih s CP in so jih avtorji v grobem razdelili v tri skupine (mavčenje, ortoze, običajna oskrba/standardna fizioterapevtska obravnava). Avtorji niso našli visokokakovostnih dokazov v korist BoNT-A. Predvideva se, da je za izboljšanje funkcije hoje, obsega gibljivosti in zmanjšanje spastičnosti zdravljenje z BoNT-A učinkovitejše od placeba. Poleg tega BoNT-A kaže omejeno učinkovitost v primerjavi z običajno oskrbo oziroma standardno fizioterapevtsko obravnavo. Rezultati kažejo tudi, da na področju izboljšanja hoje, funkcijskih sposobnosti, obsega gibljivosti in spastičnosti uporaba BoNT-A verjetno ni bolj učinkovita od serijskega mavčenja (7). Ugotovitve nakazujejo, da bi bilo smiselno povečati fizioterapevtske postopke tam, kjer BoNT-A ni na voljo ali kadar je njegova uporaba omejena s stroški, saj so na podlagi raziskave druge možnosti zdravljenja lahko enako učinkovite.

Na podlagi našega sistematičnega pregleda literature ugotavljamo, da ni mogoče podati jasnih zaključkov o tem, ali je kombinacija BoNT-A in standardnih fizioterapevtskih postopkov bolj učinkovita za izboljšanje telesnih funkcij in zgradbe od standardne

fizioterapevtske obravnave pri otrocih s CP. Rezultati kažejo na to, da dodatek BoNT-A k fizioterapevtski obravnavi značilno vpliva na zmanjšanje mišičnega tonusa in izboljšanje obsega gibljivosti, vendar zaradi kratkega trajanja raziskav ni mogoče sklepati o dolgoročnih učinkih zdravljenja. Kljub zmanjšanju mišičnega tonusa pa avtorji raziskav ne poročajo o izrazitem izboljšanje vzorca hoje in grobih gibalnih funkcij, kar kaže na slabši prenos osnovnega učinka zdravljenja z BoNT-A v funkcijo (vsakodnevne aktivnosti). Pri interpretaciji rezultatov je potrebno upoštevati tudi dejstvo, da so se fizioterapevtski protokoli v raziskavah med seboj razlikovali, da je bilo v večini raziskav vključeno majhno število preiskovancev ter da so avtorji uporabljali različna merilna orodja. Nekatera uporabljena merilna orodja, kot so analiza hoje z opazovanjem in ocenjevanje mišičnega tonusa so relativno subjektivna in je njihova zanesljivost odvisna od izkušenosti preiskovalca in sodelovanja preiskovanca (7), kar lahko potencialno vpliva tudi na izsledke nekaterih vključenih raziskav. Glede na prebrano literaturo se zdi, da je kombinacija zdravljenja z BoNT-A smiselna le pri mlajših otrocih in da je v prihodnje potrebno raziskati najbolj ustrezen protokol fizioterapije, ki bi lahko pripomogel k učinkovitemu zmanjševanju nekaterih negativnih učinkov zdravljenja z BoNT-A na morfologijo mišice (zlasti atrofijo mišičnih vlaken).

## ZAKLJUČEK

Kombinacija BoNT-A in fizioterapije je učinkovita za zmanjšanje mišičnega tonusa in izboljšanje obsega gibljivosti. Kljub temu pa se zdi, da v klinični praksi prihaja do slabšega prenosa osnovnega učinka zdravljenja z BoNT-A v funkcijo (vsakodnevne aktivnosti). Pri zdravljenju z BoNT-A sta izbira pacienta in čas zdravljenja ključnega pomena. Najbolj primerni kandidati naj bi bili mlajši otroci. Z novejšimi raziskavami prihajajo vedno bolj v ospredje tudi pomisleki glede škodljivih učinkov BoNT-A na morfologijo mišic.

### Literatura:

1. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, Leviton A, Paneth N, Dan B, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47(8):571-6.
2. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE).* *Dev Med Child Neurol.* 2000;42(12):816-24.
3. Kerr Graham H, Selber P. Musculoskeletal aspects of cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Br.* 2003;85(2):157-66.
4. Novak I, Morgan C, Fahey M, Finch-Edmondson M, Galea C, Hines A, et al. State of the Evidence Traffic Lights 2019: systematic review of interventions for preventing and treating children with cerebral palsy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020;20(2):3.
5. Strobl W, Theologis T, Brunner R, Kocer S, Viehweger E, Pascual-Pascual I, et al. Best clinical practice in botulinum toxin treatment for children with cerebral palsy. *Toxins (Basel).* 2015;7(5):1629-48.
6. Mathevon L, Bonan I, Barnais JL, Boyer F, Dinomais M. Adjunct therapies to improve outcomes after botulinum toxin

injection in children: a systematic review. *Ann Phys Rehabil Med.* 2019;62(4):283-90.

7. Blumetti FC, Belloti JC, Tamaoki MJ, Pinto JA. Botulinum toxin type A in the treatment of lower limb spasticity in children with cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10(10):CD001408.
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
9. Ubhi T, Bhakta BB, Ives HL, Allgar V, Roussounis SH. Randomised double blind placebo controlled trial of the effect of botulinum toxin on walking in cerebral palsy. *Arch Dis Child.* 2000;83(6):481-7.
10. Dimitrova R, Kim H, Meilahn J, Chambers HG, Racette BA, Bonikowski M, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA with standardized physiotherapy for the treatment of pediatric lower limb spasticity: a randomized, placebo-controlled, phase III clinical trial. *NeuroRehabilitation.* 2022;50(1):33-46.
11. Tedroff K, Löwing K, Haglund-Akerlind Y, Gutierrez-Farewik E, Forssberg H. Botulinum toxin A treatment in toddlers with cerebral palsy. *Acta Paediatr.* 2010;99(8):1156-62.
12. Çağlar Okur S, Uğur M, Şenel K. Effects of botulinum toxin a injection on ambulation capacity in patients with cerebral palsy. *Dev Neurorehabil.* 2019;22(4):288-291.
13. Baker R, Jasinski M, Maciag-Tymecka I, et al. Botulinum toxin treatment of spasticity in diplegic cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44(10):666-75.
14. El-Etribi MA, Salem ME, El-Shakankiry HM, El-Kahky AM, El-Mahboub SM. The effect of botulinum toxin type-A injection on spasticity, range of motion and gait patterns in children with spastic diplegic cerebral palsy: an Egyptian study. *Int J Rehabil Res.* 2004;27(4):275-81.
15. Hawamdeh ZM, Ibrahim AI, Al-Qudah AA. Long-term effect of botulinum toxin (A) in the management of calf spasticity in children with diplegic cerebral palsy. *Eura Medicophys.* 2007;43(3):311-8.
16. Love SC, Valentine JP, Blair EM, Price CJ, Cole JH, Chauvel PJ. The effect of botulinum toxin type A on the functional ability of the child with spastic hemiplegia: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol.* 2001;8 Suppl 5:50-8.
17. Kaishou Xu, Tiebin Yan, Jianning Mai. A randomized controlled trial to compare two botulinum toxin injection techniques on the functional improvement of the leg of children with cerebral palsy. *Clin Rehabil.* 2009;23(9):800-11.
18. Multani I, Manji J, Hastings-Ison T, Khot A, Graham K. Botulinum toxin in the management of children with cerebral palsy. *Paediatr Drugs.* 2019;21(4):261-81.
19. Hägglund G, Wagner P. Development of spasticity with age in a total population of children with cerebral palsy. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008;9:150.
20. Multani I, Manji J, Tang MJ, Herzog W, Howard JJ, Graham HK. Sarcopenia, cerebral palsy, and botulinum toxin type A. *JBJS Rev.* 2019;7(8):e4.
21. Love SC, Novak I, Kentish M, Desloovere K, Heinen F, Molenaers G, et al. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: international consensus statement. *Eur J Neurol.* 2010;17 Suppl 2:9-37.
22. Desloovere K, Molenaers G, De Cat J, Pauwels P, Van Campenhout A, Ortibus E, et al. Motor function following multilevel botulinum toxin type A treatment in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49(1):56-61.

23. Hastings-Ison T, Sangeux M, Thomason P, Rawicki B, Fahey M, Graham HK. Onabotulinum toxin-A (Botox) for spastic equinus in cerebral palsy: a prospective kinematic study. *J Child Orthop*. 2018;12(4):390-7.
24. Barwood S, Baillieu C, Boyd R, Brereton K, Low J, Natrass G, et al. Analgesic effects of botulinum toxin A: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42(2):116-21.
25. De Beukelaer N, Weide G, Huyghe E, Vandekerckhove I, Hanssen B, Peeters N, et al. Reduced cross-sectional muscle growth six months after botulinum toxin type-A injection in children with spastic cerebral palsy. *Toxins (Basel)*. 2022;14(2):139.
26. Lieber RL, Steinman S, Barash IA, Chambers H. Structural and functional changes in spastic skeletal muscle. *Muscle Nerve*. 2004;29(5):615-27.
27. Dayanidhi S, Dykstra PB, Lyubasyuk V, McKay BR, Chambers HG, Lieber RL. Reduced satellite cell number in situ in muscular contractures from children with cerebral palsy. *J Orthop Res*. 2015;33(7):1039-45.
28. Williams SA, Elliott C, Valentine J, Gubbay A, Shipman P, Reid S. Combining strength training and botulinum neurotoxin intervention in children with cerebral palsy: the impact on muscle morphology and strength. *Disabil Rehabil*. 2013;35(7):596-605.

# ZDRAVLJENJE IZRAZITE OVIRAJOČE SPASTIČNOSTI – KDAJ JE UKREPOV PREVEČ ZA PREMALO UČINKA? TREATMENT OF SEVERE DISABLING SPASTICITY – WHEN IT IS TOO MUCH OF INTERVENTION FOR TOO LITTLE EFFECT?

mag. Klemen Grabljevec, dr. med.

Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije Soča, Ljubljana

## Povzetek

Izrazita ovirajoča spastičnost predstavlja generalizirano ali lokalno razporejeno spastičnost, ki po mnenju pacienta ali skrbnika predstavlja velik ali popoln problem na področju telesnih zgradb in funkcij ter dejavnosti in sodelovanja (1). Pacienti z generalizirano in večsegmentno ovirajočo spastičnostjo, ki je neodzivna na oralno zdravljenje, so kandidati za zdravljenje z metodo vsajene baklofenske črpalke (2). Bolniki z žariščno, večžariščno ali segmentno spastičnostjo so kandidati za zdravljenje z vbizganjem toksina botulina v tarčne mišice v kombinaciji z drugimi terapevtskimi ukrepi (3). V primeru, da z vbizganjem toksina botulina v priporočenih odmerkih pri bolnikih s segmentno spastičnostjo ne dosežemo ciljev, je potrebno razmisliti o zdravljenju z metodo baklofenske črpalke oz. kombinaciji obeh metod. V primeru, da z vsaditvijo baklofenske črpalke pri pacientih z večsegmentno ali generalizirano spastičnostjo ne dosežemo ciljev, je treba razmisliti o uvedbi pridruženega zdravljenja z vbizganjem toksina botulina v tarčne mišice. Določanje ciljev zdravljenja spastičnosti in vsaka uvedba dodatne metode zdravljenja mora biti sprejeta v sodelovanju in soglasju s pacientom in svojci (4). Zdravljenje spastičnosti z vsemi metodami kot tudi preprečevanje sprožilnih dejavnikov za povišan mišični tonus je interdisciplinarna dejavnost (5). V prispevku bo predstavljen primer zdravljenja dveh bolnikov z metodo vbizganja toksina botulina in vstavljene baklofenske črpalke, prikaz določanja ciljev in vpliv na breme spastičnosti pri dejavnostih.

## Ključne besede:

spastičnost; baklofenska črpalka; toksin botulina

## Abstract

Severe disabling spasticity is described as generalized or locally distributed spasticity which is perceived by the individual or caregivers as severely (in major or total degree) hindering body functions, activities, and/or participation (1). Patients with generalized and multi-segmental spasticity which is unresponsive to oral therapy, are candidates for treatment with the implanted baclofen pump method (2). Patients with focal, multifocal, or segmental spasticity are candidates for treatment with botulinum toxin injection into target muscles in combination with other therapeutic methods (3). If the goals are not achieved by injecting botulinum toxin in the recommended doses in patients with segmental spasticity, it is necessary to consider treatment with the method of implanted baclofen pump or combination of both methods. In cases when goals are achieved in patients with multi-segmental or generalized spasticity with implantation of baclofen pump, it is to consider adjuvant treatment by injecting botulinum toxin into the target muscles. Setting the goals of spasticity treatment and any introduction of an additional treatment method must be accepted in cooperation and agreement with the patient and relatives (4). Multidisciplinary input is essential at all times to optimise spasticity management programme and manage spasticity trigger factors (5). The presentation will present the case of treatment of two patients with the botulinum toxin injection method and the implanted baclofen pump, goal setting and the impact of the burden of spasticity on activities and caregiving.

## Key words:

spasticity; baclofen pump; botulinum toxin

## Literatura:

1. Creamer M, Cloud G, Kossmehl P, Yochelson M, Francisco GE, Ward AB, et al. Effect of intrathecal baclofen on pain and quality of life in poststroke spasticity: a Randomized Trial (SISTERS). *Stroke* 2018; 49: 2129-2137.
2. Saulino M, Ivanhoe C, McGuire J, Ridley B, Shilt J, Boster A. Best practices for intrathecal baclofen therapy: patient selection. *Neuromodulation* 2016; 19: 607-615.
3. Francisco G, Balbert A, Bavikatte G, Bensmail D, Carda S, Deltombe T, et al. A practical guide to optimizing the benefits of post-stroke spasticity interventions with botulinum toxin A: an international group consensus. *J Rehabil Med* 2021; 53: jrm00134.
4. Ashford S, Turner Stokes L, Allison R, Duke L, Bavikatte G, Kirker S, et al. Spasticity in adults: management using botulinum toxin – National Guidelines 20 March 2018. [cit. 25. marec 2023]. Dostopno na: <https://www.rcplondon.ac.uk/guidelines-policy/spasticity-adults-management-using-botulinum-toxin>
5. Biering-Soerensen B, Stevenson V, Bensmail D, Grabljevec K, Martínez Moreno M, Pucks-Faes E, Wissel J, Zampolini M. European expert consensus on improving patient selection for the management of disabling spasticity with intrathecal baclofen and/or botulinum toxin type A. *J Rehabil Med* 2022; 54: jrm00241.

# NEUROMODULATION IN SPINAL CORD INJURY (OVERVIEW OF METHODS)

## NEVROMODULACIJA PRI OKVARAH HRBTENJAČE (PREGLED METOD)

**Christina-Anastasia (Annie) Rapidi, MD, PhD, LFEBPRM**

General Hospital "G.Gennimatas", Athens, Greece

### Abstract:

The International Neuromodulation Society describes neuromodulation as "a field of science, medicine, and bioengineering that encompasses implantable and non-implantable technologies, electrical or chemical, for the purpose of improving the quality of life and functioning of humans." The use of various neuromodulation therapies in spinal cord injuries (SCI) promotes neuroplasticity and mainly aims to improve recovery of incomplete lesions and limit disorders in complete or incomplete lesions, such as spasticity, neuropathic pain, autonomic dysreflexia and orthostatic hypotension. The lecture will first give a brief overview of neuromodulation as a physiological process of the central nervous system and as a treatment, then present the different types of neuromodulation in SCI, and conclude with some special considerations.

### Key words:

neuromodulation; spinal cord injury; neurotransmitters; neuroplasticity

### Povzetek:

Mednarodno združenje za nevromodulacijo definira nevromodulacijo kot "področje znanosti, medicine in bioinženiringa, ki vključuje električne in kemijske tehnologije v obliki vsadkov ali brez njih, katerih namen je izboljšanje kakovosti življenja in funkcioniranja ljudi." Uporaba različnih nevromodulacijskih terapij pri poškodbah hrbtenjače spodbuja nevroplastičnost in je namenjena predvsem izboljšanju okrevanja po nepopolnih okvarah ter omejitvenih motnjah po popolnih ali nepopolnih okvarah, kot so spastičnost, nevropatska bolečina, avtonomna disrefleksija in ortostatska hipotenzija. V predavanju bo najprej predstavljen kratek pregled nevromodulacije kot fiziološkega procesa v osrednjem živčevju in kot oblike zdravljenja, sledila bo predstavitev različnih vrst nevromodulacije pri okvarah hrbtenjače, na koncu pa bodo obravnavana nekatera posebna vprašanja.

### Ključne besede:

nevromodulacija; okvare hrbtenjače; neurotransmiterji; nevroplastičnost

## Terminology

The International Neuromodulation Society describes neuromodulation as "a field of science, medicine, and bioengineering that encompasses implantable and non-implantable technologies, electrical or chemical, for the purpose of improving the quality of life and functioning of humans."

The use of various neuromodulation therapies in spinal cord injuries (SCI) promotes neuroplasticity and mainly aims to improve recovery of incomplete lesions and limit disorders in complete or incomplete lesions such as spasticity, neuropathic pain, autonomic dysreflexia and orthostatic hypotension.

## Neuromodulation as a physiological process of the central nervous system

Central Nervous System reacts to environmental cues and regulates body functions with neurotransmission and neuromodulation. Neurotransmitters are binding on fast-acting neuroreceptors of a target neuron at a specific synapse during direct synaptic transmission. Neuromodulators are a subset of neurotransmitters and target slower neuroreceptors (G-protein neuroreceptors). Unlike neurotransmitters, the release of neuromodulators occurs in a diffuse manner ("volume transmission"). This means that neuromodulators impact a region of neural tissue and not only specific neurons. Neuromodulators alters either the cellular or synaptic properties of neurons and control the physiological levels of several classes of neurotransmitters so that neurotransmission

between neurons is changed. Neuromodulators and neurotransmitters act on different types of neuroreceptors causing different functional outcomes.

Major neuromodulators in the central nervous system include dopamine, serotonin, acetylcholine, histamine, norepinephrine, nitric oxide, and several neuropeptides bringing in close “collaboration” and interaction the nervous system with the endocrine system. Neuropeptides are small chain amino acids synthesized and secreted by neurons or neurosecretory cells that act as signaling molecules to nearby neurons. Some neuropeptides can also function as peptide hormones regulating physiological homeostasis (e.g., cognition, blood pressure, feeding behaviour, water balance, glucose metabolism, pain, and response to stress), neuroprotection, and immunomodulation.

### Neuromodulation as a treatment

Neuromodulation is also a category of treatment that involves stimulation or direct administration of medications to the nervous system that aims to modulate the activity of target neurons when there is dysfunction of the nervous system due to trauma, diseases, genetic or degenerative reasons.

Under the term “neuromodulation” there are many different modalities of treatment, for different diseases. Pharmacological agents interfering with neuromodulation, stimulation (electrical or other stimulation) of brain and spinal cord, stimulation of nerves, drug delivery systems overcoming barriers.

Neuromodulation treatments may employ/or not advanced medical device technologies. These technologies include implantable as well as non-implantable devices that deliver electrical, chemical or other agents. Neuromodulation is useful treatment with reversible effects on brain and nerve cell activity and has been used in many different diseases: dysfunction of psychic sphere (depression, etc.), cognitive impairments (Alzheimer, etc.), epilepsy, movement disorders (incomplete paralysis, spasticity, dystonia, etc.), neuropathic pain, autonomic nervous system dysfunction (lower urinary tract dysfunction, neurogenic distal bowel dysfunction, cardiovascular dysfunction, etc.).

### Neuromodulation for persons with spinal cord injury

Spinal cord injuries due to traumatic or non-traumatic causes lead to devastating disability. Data of SCI incidence around the world are missing. According to data from US, there is a trend toward the increase of incomplete lesions, 47.2 % of all SCIs result in incomplete tetraplegia, 19.6 % in incomplete paraplegia, 20.2 % in complete paraplegia, and 12.3 % in complete tetraplegia, while only 0.7 % result in complete recovery of sensory and motor function. Neuroplasticity reflects the changes of neuronal circuitries and thus the reorganization of the nervous system following SCI. Neuroplasticity after SCI occurs at several anatomical and physiological levels of the central nervous system, i.e. spinal cord, brainstem and cortex and includes changes of

synapsis and synaptic strength, axonal sprouting and intracellular changes. Enhance of neuroplasticity following SCI and inhibition of mal-adaptive neuroplasticity are promoted by neuromodulation. The developments of high technology have given new perspectives in neuromodulation treatments towards the management of sensorimotor and autonomic nervous system dysfunction and gave hope for the improvement of the health-related quality of life.

There are different types of neuromodulation in SCI:

- pharmacological modulation
  - per os (parasympatholytic, sympathomimetic and sympatholytic drugs, selective serotonin reuptake inhibitors, etc.);
  - intrathecal drug delivery systems
    - baclofen for the treatment of severe spasticity,
    - clonidine, opioids for treatment of neuropathic pain;
- electrical modulation (invasive and non-invasive)
  - brain stimulation
    - deep brain stimulation,
    - direct motor cortex stimulation;
  - spinal cord stimulation (for motor control, pain and somatoautonomic reflexes control)
    - epidural electrical stimulation,
    - transcutaneous electrical stimulation,
    - transspinal stimulation-TSS with electrodes over the spinous processes of the lesion;
  - peripheral nervous system
    - afferent nerves (for somatoautonomic reflexes control),
    - efferent nerves (for motor control);
- magnetic modulation;
- optogenetics modulation.

## SPECIAL CONSIDERATIONS

### Which are the advantages of neuromodulation treatments for patients with SCI?

Neuromodulation therapies are reversible and adjustable unlike neuroablative neurosurgery treatments (surgery in dorsal root entry zone, peripheral neurotomies, cordectomy, sacral anterior root stimulation implants in combination with dorsal root surgery-Brindley method, etc.). Reversible therapeutic management is preferable for incomplete lesions allowing the effects of possible neuroplasticity to limit the need for treatment. Benefits of neuromodulating therapies also exist for progressive diseases ensuring the possibility of adjusting the treatment according to the progression of the disease.

### Are neuromodulation treatments too expensive to be incorporated in every health/insurance system?

There is evidence that the early application of neuromodulation treatments may be more cost-effective at controlling certain conditions overall than medical management approaches, specifically spinal cord stimulation for the treatment of neuropathic pain and intrathecal baclofen for the treatment severe of spasticity.



## Which is the best way to apply neuromodulation treatment to a person with SCI?

Combining it with other therapeutic approaches which will be followed by a personalized rehabilitation program with specific goals discussed and accepted by the patient and her/his important others.

Is functional electrical stimulation (FES) a neuromodulation treatment or just a replacement therapy for motor dysfunction? FES restores a missing function, i.e., FES for the upper limb dysfunction following cervical SCI. The systematic use of this FES could interfere with neuroplasticity as a neuromodulation treatment.

## CONCLUSION

Recovery of neurological function after SCI is largely due to neuroplasticity – making new synapses or altering the strength of existing synapses. Neuroplasticity after SCI is stimulated by the loss of afferent input below the lesion (deafferentation) and by the expression of neurotrophins such as NGF and other neuromodulators.

However, the same neuroplasticity that enables recovery also produces mal-adaptive consequences. Neuromodulation treatments enhance health related quality of life in individuals who suffer neuropathic pain, spasticity, movement disorders, bowel, bladder and sexual dysfunction due to SCI. There is a cumulative evidence that neuromodulation induces neuroplasticity and limits mal-adaptive neuroplasticity and facilitates recovery and rehabilitation.

## References:

1. Directory of model systems. Model Systems Knowledge Translation Center; 2023. Dostopno na: <https://mskctc.org/sci/model-system-centers> (citirano 16. 3. 2023).
2. Neuromodulation therapies. San Francisco: INS International neuromodulation society. Dostopno na: <https://www.neuromodulation.com/for-medical-providers> (citirano 16. 3. 2023).
3. Dietz V, Fouad K. Restoration of sensorimotor functions after spinal cord injury. *Brain*. 2014;137(Pt 3):654-67.
4. Zup SL, Park JH, Dominguez JM. Editorial: intersection of hormones and neuropeptides in the brain. *Front Behav Neurosci*. 2022;16:886591.
5. Brown AR, Martinez M. From cortex to cord: motor circuit plasticity after spinal cord injury. *Neural Regen Res*. 2019;4(12):2054-62.
6. Biktimirov A, Bryukhovetskiy I, Sharma A, Sharma HS. Spinal cord stimulation and intrathecal baclofen therapy for patients with severe spasticity after spinal cord injury. *Prog Brain Res*. 2020;258:79-99.
7. Zhang H, Liu Y, Zhou K, Wei W, Liu Y. Restoring sensorimotor function through neuromodulation after spinal cord injury: progress and remaining challenges. *Front Neurosci*. 2021;15:749465.
8. Samejima S, Shackleton C, Miller T, Moritz CT, Kessler TM, Krogh K, et al. Mapping the iceberg of autonomic recovery:

mechanistic underpinnings of neuromodulation following spinal cord injury. *Neuroscientist*. 2023;11:10738584221145570.

9. Denison T, Morrell MJ. Neuromodulation in 2035: the neurology future forecasting series. *Neurology*. 2022;98(2):65-72.
10. Rehman MU, Sneed D, Sutor TW, Hoenig H, Gorgey AS. Optimization of transspinal stimulation applications for motor recovery after spinal cord injury: scoping review. *J Clin Med*. 2023;12(3):854.
11. Megía García A, Serrano-Muñoz D, Taylor J, Avendaño-Coy J, Gómez-Soriano J. Transcutaneous spinal cord stimulation and motor rehabilitation in spinal cord injury: a systematic review. *Neurorehabil Neural Repair*. 2020;34(1):3-12.
12. Lopez J, Forrest GF, Engel-Haber E, Snider B, Momeni K, Ravi M, et al. Transcutaneous spinal stimulation in patients with intrathecal baclofen pump delivery system: a preliminary safety study. *Front Neurosci*. 2022;16:1075293.

# NEVROMODULACIJA PRI LAJŠANJU KRONIČNE BOLEČINE – PREGLED LITERATURE *NEUROMODULATION IN CHRONIC PAIN CONTROL – LITERATURE REVIEW*

asist. dr. Zala Kuret, dr. med., Nika Bolle, dipl. psih., spec. klin. psih., Ostap Zaremba, dr. med.,  
Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije Soča, Ljubljana

## Povzetek

### Izhodišča:

Nevromodulacijske metode zajemajo različne, tako invazivne kot neinvazivne pristope, katerih skupna značilnost je spodbujanje nevroplastičnosti in potencialno vplivanje na zaznavanje bolečinskih dražljajev.

### Metode:

V iskalniku PubMed smo iskali gesla »neuromodulation«, »spinal cord stimulation« in »chronic pain«. Iskanje smo omejili na randomizirane kontrolirane raziskave, metaanalize, sistematične preglede in pregledne članke v zadnjih desetih letih (obdobje 2013 – 2023).

### Rezultati:

V podroben pregled smo vključili 66 preglednih člankov in randomiziranih kontroliranih raziskav, objavljenih v obdobju 2013 - 2023. Pregled smo razdelili na invazivne in neinvazivne metode, opisali način delovanja ter navedli dokaze o učinkovitosti za obvladovanje kronične bolečine.

### Zaključki:

Kljub velikemu porastu uporabe nevromodulacijskih pristopov v zadnjih 20 letih je za njihov razvoj v prihodnosti ključno dokumentiranje učinkovitosti v visoko kakovostnih raziskavah.

### Ključne besede:

stimulacija zadnjih stebričkov hrbtenjače; stimulacija dorzalnih ganglijev; rTMS; tCDS; kronična bolečina

## Abstract

### Background:

*Neuromodulation methods include several different invasive and non-invasive procedures. They all share a common feature - to stimulate neuroplasticity and potentially affect the perception of pain stimuli.*

### Methods:

*We searched the PubMed database using the "neuromodulation", "spinal cord stimulation" and "chronic pain" keywords. We limited our search to randomised controlled trials, meta-analyses and systematic reviews published in the past 10 years (from 2013 to 2023).*

### Results:

*We included 66 review articles and randomised controlled trials published in the past 10 years into further evaluation. We divided our literature review into invasive and non-invasive neuromodulation procedures, described their mechanisms of action and the efficacy to manage chronic pain.*

### Conclusions:

*Despite a large increase in the use of neuromodulation approaches over the past 20 years, documenting efficiency in high-quality research is key for further development of neuromodulation methods.*

### Key words:

*spinal cord stimulation; dorsal ganglion stimulation; transcranial magnetic stimulation; rTMS; tCDS; chronic pain*

## UVOD

Nevromodulacijske metode zajemajo različne, tako invazivne kot neinvazivne pristope. Človeški živčni sistem je ob določnem dražljaju zmožen funkcionalnih in strukturnih sprememb. Ta fenomen imenujemo nevroplastičnost. Nevromodulacijske metode so sicer raznolike, a imajo skupno značilnost spodbujanja nevroplastičnosti (1). Nevroplastični fenomeni so lahko naslednji:

- na celični ravni pride do spremembe električnega statusa nevrona,
- na ravni nevrohumoralne signalizacije se spodbudi aktivnost določenih živčnih prenašalcev,
- na ravni živčnega omrežja se spremenijo živčni tokokrogi,
- na vedenjski ravni dražljaji pripeljejo do zmanjšanja bolečine in izboljšanja funkcije (2).

Nevromodulacija je povezana z močnim placebo učinkom, ki je pri kirurških posegih bolj izražen kot pri uporabi zdravil (3). Pacientova pričakovanja do učinkov napredne tehnologije ter očitni znaki nevromodulacijskega zdravljenja (parestezije), poleg tega pa tudi več obiskov in intenziven odnos zdravnik – bolnik, prispevajo k učinku placeba (4). Placebo učinek povzroči nevrofiziološke spremembe, pri katerih v možganih pride do sproščanja dopamina in endogenih opiatnih molekul, kar vodi do spremembe zaznavanja bolečine (5).

Kronična bolečina je kompleksno stanje, ki ga obravnavamo s pomočjo različnih metod (6). Izbor terapij se večinoma opravi na podlagi simptomov ali diagnoze, za mnoge paciente pa bi bilo bolj smotno terapijo usmeriti v izboljšavo kakovosti življenja, kar je tudi bolj realen cilj kot samo zmanjševanje intenzitete bolečine (7). Pri nastanku bolečine imajo vlogo biološki, psihološki in socialni dejavniki, zaradi česar smernice narekujejo interdisciplinarno obravnavo, z individualiziranim pristopom (8).

Med nevromodulacijske metode sodijo draženje zadnjih stebričkov hrbtenjače, draženje globokih možganskih jeder in draženje možganske skorje (9). Za lajšanje bolečin se uporablja tudi sisteme za intratekalno dovajanje zdravil v primerih neuspešnih kirurških posegov na hrbtenici (*angl.* failed back surgery syndrome, FBSS), kompleksnega regionalnega bolečinskega sindroma in bolečini pri onkoloških boleznih. Zdravila se uporabljajo samostojno ali v kombinaciji: opiatni analgetiki, lokalni anestetiki (bupivakain), klonidin in zikonotid (10).

V preglednem članku iz leta 2022 (11) so raziskovalci opisali porast števila raziskav v zadnjih letih, kar kaže ne samo na povečano zanimanje za to področje, temveč je tudi pokazatelj tehnološkega napredka pri proizvodnji nevrostimulacijskih naprav in razvoja slikovnih preiskav.

## METODE

V bazi PubMed smo iskali gesla »neuromodulation«, »spinal cord stimulation« in »chronic pain«. Iskali smo randomizirane kontrolirane raziskave, metaanalize, sistematične preglede in

pregledne članke v obdobju 2013 – 2023 (zadnjih 10 let). Izključili smo članke, ki so obravnavali bolečino v medenici, angino pektoris in glavobole.

## REZULTATI

V končni pregled smo vključili 167 člankov. V podrobnejši pregled smo vključili 66 preglednih člankov in randomiziranih kontroliranih raziskav, ki so nastali v obdobju zadnjih desetih let (obdobje 2013 – 2023). Dodatno smo zaradi boljšega vpogleda v preučevano tematiko v pregled vključili tudi nekaj člankov, citiranih v teh preglednih raziskavah. Pregled smo razdelili na invazivne in neinvazivne metode, opisali način delovanja ter navedli dokaze o učinkovitosti za obvladovanje kronične bolečine s temi metodami.

## RAZPRAVA

### Invazivna nevromodulacija

#### Draženje zadnjih stebričkov hrbtenjače (SCS)

SCS je najbolj uporabljena metoda nevromodulacije in njena uporaba še raste (12). Zaradi hitrega razvoja novih SCS načinov nevrostimulacije se za SCS sedaj že uporablja poimenovanje »tradicionalni SCS«. Prvič so to metodo uporabili že leta 1967 (13). Ocenjujejo, da je letno vstavljenih 50.000 stimulatorjev. Večina objavljenih raziskav podpira uporabo (14).

SCS deluje na principu modulacije bolečinskih poti v zadnjih stebričkih hrbtenjače. Elektrodo se namesti v epiduralni prostor. Vpliva na descendentne poti antinociceptivnega sistema in lokalno preko GABAergičnih, holinergičnih in serotonergičnih nevronov, ki vplivajo na segmentno, supraspinalno in centralno zaznavo, kot tudi na periferno vnetno dogajanje v živčevju (15).

Ameriški vladni urad za zdravila in prehrano (FDA) je uporabo SCS odobril za:

- kronično nevropatsko bolečino v predelu trupa, zgornjih in spodnjih udov,
- sindrom neuspešnega kirurškega posega na hrbtenici (FBSS),
- kompleksni regionalni bolečinski sindrom (KRBS),
- radikulopatije,
- refraktarno angino pektoris,
- ishemično bolečino v udih,
- sindrom vzdražljivega črevesja (16).

V pregledni raziskavi Deer in sodelavci zaključujejo, da je pri pacientih s FBSS tradicionalni SCS učinkovitejši od ponovne operacije. Tradicionalni SCS se je izkazal za učinkovitega pri kroničnih-bolečinskih sindromih tudi v raziskavah novih tehnologij. Nove oblike signalov in frekvenc pri SCS metodi so v primerjavi s konvencionalnimi metodami obetavna rešitev in bi lahko izboljšale uspešnost zdravljenja pri pacientih z aksialno

bolečino v križu z ali brez radikularne bolečine. Zmanjšanje bolečine brez občutka mravljinčenja je lahko prednost za določene paciente (17). Za obravnavo pacientov s FBSS imamo nizko do srednje visoko raven dokazov o učinkovitosti SCS pri zmanjšanju bolečine v primerjavi z običajnimi metodami ali reoperacijo ter nizko raven dokazov o vplivu na izboljšanje kakovosti življenja za vsaj dve leti. Rezultati primerjave vpliva lažnega draženja na bolečino in kakovost življenja niso povsem enoznačni (18, 19).

Uporaba SCS je povezana z določenimi tveganji. Poznamo naslednje možne zaplete:

- v zvezi z napravo: težave z baterijo, premiki ali zlomi elektrod,
- biološki zapleti: okužbe, krvavitve, poškodbe živcev,
- zapleti v povezavi s programiranjem naprave (19).

Ključnega pomena za uspešnost SCS postopka je izbor pacienta. Priporoča se natančna ocena kandidatov. Nezdravljena depresija ali drugo neurejeno psihiatrično stanje ter nerealna pričakovanja pacienta so lahko razlog za neuspešno zdravljenje. Dejavniki tveganja za zgodnje prenehanje učinkovitosti zdravljenja z SCS so tudi debelost, moški spol in nižja starost (21, 22).

V začetku zdravljenja z SCS lahko določen učinek pripišemo placebo, s trajanjem zdravljenja pa prične učinkovitost padati (10, 23). Do odstranitve SCS večinoma pride zaradi prenehanja učinkovanja, sledijo okužbe, nedelovanje ali neudobje zaradi nameščenega sistema. Pri starejših SCS sistemih je bila odstranitev potrebna zaradi opravljanja magnetno-rezonančnih preiskav. Glede na pregledno raziskavo pa so ugotovili, da se v večjem deležu odstranjuje polnilne in visokofrekvenčne stimulatorje. Večina odstranitve se opravi eno leto po vstavitvi. Da bi bolje razumeli razloge za to, so potrebne dodatne raziskave (24). Informacije o sinergičnih učinkih SCS in zdravil so trenutno skope, na podlagi do sedaj objavljenih raziskav zaključki niso možni.

### Razvoj tehnologije SCS

Tradicionalno je bilo frekvenčno območje SCS aparatov med 50 in 100 Hz, kar je povzročilo nastanek parestezij na območju, kjer je bila sicer prisotna bolečina. Z razvojem visokofrekvenčnega draženja in draženja s povečano aktivnostjo (*angl.* burst stimulation) so uspeli zmanjšati občutenje parestezij, medtem ko je protibolečinski učinek ostal podoben ali boljši kot pri tradicionalnem SCS. Od leta 2015 dalje je v uporabi visokofrekvenčno draženje, ki vpliva predvsem na tanjša živčna vlakna in omogoča lajšanje bolečin brez hkratnih parestezij (25). Postopoma prihaja v klinično uporabo podpražno (DTM) draženje, pri katerem prav tako ni pojava parestezij.

### Visokofrekvenčna SCS

Ta vrsta SCS zdravljenja draži zadnje stebričke hrbtenjače s kratkimi impulzi (30  $\mu$ s), z visoko frekvenco (10 kHz) in nizko amplitudo (1-5 mA) (23). Raziskave, ki primerjajo novejšo

tehnologije SCS, zaenkrat večinoma sponzorirajo proizvajalci, rezultati pa niso enoznačni (26 - 30).

### SCS s povečano aktivnostjo

Ta vrsta draženja je nizko energijska modaliteta, pri kateri stimulator pošilja kaskado petih daljših impulzov (1.000  $\mu$ s) s frekvenco 500 Hz, s ponovitvami na frekvenci 40 Hz. Kljub temu, da so amplitude precej nižje kot pri tradicionalnem SCS, pa SCS s povečano aktivnostjo sproža več električnega toka na sekundo kot tradicionalni SCS. Večino raziskav sponzorira industrija; ugotavljajo, da tehnologija omogoča zmanjšanje bolečine (30, 31), ne pa tudi izboljšanja kakovosti življenja (30).

### DTM draženje

Vallejo s sod. (32) je razvil nov način uporabe SCS. Ugotovili so, da konvencionalni SCS modulira izražanje genov v hrbtenjači na mestu draženja in v dorzalnem gangliju (na živalskem modelu nevropatske bolečine). Pri DTM pristopu se uporablja večje število električnih signalov, ki vplivajo na celice glije ter nevrone in vzpostavijo novo ravnovesje med njihovimi interakcijami (32, 33). Na živalskem modelu so potrdili zmanjšanje bolečinskega vedenja in tudi spremembe v bioloških procesih, ki so vpleteni v zaznavo bolečine. V prospektivni randomizirani kontrolirani raziskavi Fishmana s sod. so tudi klinično potrdili večjo učinkovitost uporabe DTM SCS v primerjavi s tradicionalnim SCS pri pacientih s kronično bolečino v križu (34).

### Draženje dorzalnih ganglijev

Stimulatorji dorzalnih ganglijev (DRGS) so naprave, podobne SCS, delujejo pa na ravni senzoričnih nevronov v dorzalnem gangliju.

Sistematični pregled literature iz leta 2019 kaže, da ima ta vrsta stimulacije pomemben vpliv na KRBS tipa I in II v predelu spodnjih udov (10, 35). Prospektivna raziskava pri pacientih po neuspešnem posegu na hrbtenici, KRBS ali s periferno okvaro živca je pokazala, da je prišlo do 50 % zmanjšanja bolečine pri 49 % pacientov, kot tudi do zmanjšanja področja bolečine (36). V primerjavi z SCS slednji ostaja v prednosti zaradi same postavitve elektrod, ki je običajno nad ravniyo prejšnje operacije, kar pa ne drži za DRGS (37).

Raziskava Accurate (38) je primerjala učinkovitost in varnost uporabe DRGS in SCS. Izkazalo se je, da je DRGS bolj učinkovit glede bolečine, posturalne stabilnosti, natančnosti določanja območja parestezij in izboljšanja razpoloženja pri pacientih s KRBS. Vendar gre za nizko raven dokazov, temelječo na eni raziskavi, ki jo je sponzoriral proizvajalec stimulatorja (39).

### Draženje globokih možganskih jeder (DBS)

DBS so primarno razvili za zdravljenje kronične bolečine, pri čemer pa multicentrične raziskave niso potrdile učinkovitosti. Uporaba v ZDA ni bila nikoli odobrena, v določenih državah pa

se uporablja izjemoma (*angl.* off label) (39). V sistematičnem pregledu raziskav so ugotovili manjšo učinkovitost ob slabi kakovosti dokazov (40). Za paciente po kapi s centralno bolečino v randomizirani raziskavi niso ugotovili pomembnih sprememb v primerjavi z lažnim DBS (41).

### Draženje motorične možganske skorje (MCS)

MCS je metoda, pri kateri se elektrode namestijo na površino možganov nad motorično skorjo, ki igra pomembno vlogo pri zaznavi bolečine. Opravljenih je bilo več raziskav, a učinki na centralno in periferno bolečino niso bili natančno opredeljeni. Narejenih je bilo nekaj manjših randomiziranih raziskav. Rezultati so za nevropatsko bolečino mešani – tri raziskave so pokazale učinke (42 - 44), dve pa ne (45, 46). Postopek ima določene zaplete: okužbe, hematome in težave, ki so vezane na stimulator; do 12 % pacientov pa razvije samoomejujoče epileptične napade (47).

### Intratekalno zdravljenje z zdravili

Intratekalno zdravljenje se uspešno uporablja za obvladovanje bolečine pri onkoloških pacientih. Pri pacientih, ki imajo kronično nerakavo bolečino, klinična in stroškovna učinkovitost še nista bili opredeljeni (48). Glavna prednost vgrajene in programirljive črpalke je možnost, da lokalno in ciljano dovede zdravilo s stalnim dotokom in tako zmanjša sistemski vpliv ter s tem povežane stranske učinke in poveča učinkovitost terapije (49). V preglednem članku iz leta 2023 avtorji zaključujejo, da je intratekalno zdravljenje primerno za obvladovanje kronične bolečine pri izbranih pacientih. Zapleti so vezani predvsem na zdravila in so prehodni (50).

### **Neinvazivno draženje**

Neinvazivne tehnike ne potrebujejo kirurškega posega ali poskusne dobe zdravljenja in se lahko uporabijo prej v procesu obravnave pacienta s kronično bolečino, najpogosteje kot del interdisciplinarne obravnave. Pomanjkljivosti teh tehnik so ponavljajoče se obravnave in heterogenost protokolov stimulacije (39).

### Ponavljajoče se transkranično magnetno draženje (rTMS)

rTMS temelji na močnem magnetnem polju, ki ga proizvede elektromagnetna zanka. Magnetno polje povzroči nastanek električnih tokov, ki spreminjajo vzdraženost nevronov v možganih (51). Učinki so odvisni od več dejavnikov: od vrste in položaja zanke, anatomske strukture, na katero želimo vplivati, frekvence draženja in skupnega števila obravnav (52). V Evropi se rTMS uporablja za zdravljenje depresije, shizofrenije in kronične bolečine (39).

Metaanaliza 27 raziskav, v katerih so preverjali učinke rTMS v primerjavi z navideznim draženjem pri 655 preiskovancih s kronično bolečino, ni dokazala klinično pomembnih sprememb vpliva na bolečino (53). De Olivera s sod. je ugotovil, da desetdnevno zdravljenje z 10 Hz rTMS na premotorični možganski skorji / dorzolateralni prefrontalni skorji ni imelo pomembnejšega

učinka na bolečino pri pacientih s centralno bolečino po kapi (54). Nasprotno so v metaanalizi Jiang in sod. ugotovili, da je mogoče z visokofrekvenčno rTMS vplivati na bolečino, povezano z okvaro hrbtnjače, diabetično polinevropatijo ter poherpetično nevralgijo (55); nizkofrekvenčna stimulacija pa se ni izkazala za uspešno (56). Glede na močne dokaze o spremembah motoričnega sistema po amputaciji (57) pride rTMS v poštev tudi pri obravnavi pacientov s fantomsko bolečino, a še ni dovolj raziskav, ki bi to potrjevale. Za oceno dolgoročne učinkovitosti bo potrebno tudi opredeliti parametre draženja, število obravnav in zagotoviti sledenje (58).

Smernice za nevromodulacijo pri pacientih s kronično bolečino, ki sta jih izdala Evropska akademija za nevrologijo in Evropska zveza nevroloških združenj, dajejo šibko priporočilo za uporabo rTMS pri nevropatski bolečini in fibromialgiji (59). Novejše smernice iz leta 2020 ugotavljajo zanesljivo učinkovitost visokofrekvenčne rTMS nad primarno motorično skorjo (M1) za nevropatsko bolečino in verjetno za fibromialgijo (52). V pregled je bilo vključenih malo raziskav, zato zaključki niso zanesljivi. Mnenje strokovnjakov iz leta 2020 priporoča uporabo rTMS za nevropatsko bolečino, popoškodbeni glavobol, za preprečevanje migren in pooperativno bolečino. Za sočasno depresijo priporočajo poleg M1 še draženje nad dorzolateralno prefrontalno skorjo (60).

### Draženje s transkraničnim neposrednim tokom (tDCS)

Ta vrsta draženja uporablja napravo, ki prenaša nizko intenziven električni tok na površino glave (61), v primerjavi z rTMS je cenejša in se lažje vzdržuje. Draženje povzroči spremembe v delovanju več živčnih prenašalcev, kot so GABA, serotonin, dopamin in acetilholin (62).

Rezultati pregledne raziskave kažejo na omejene in nasprotujoče dokaze o učinkovitosti tDCS za nevropatsko bolečino po poškodbi hrbtnjače. Odločujočih je več dejavnikov – trajanje od poškodbe, raznolikost poškodb, centralna nevropatska bolečina. Pomembni so tehnični dejavniki (jakost in trajanje draženja, število obravnav), vlogo igra tudi zasnova raziskave (randomizacija, število preiskovancev) (63). Evropski strokovni odbor je izdal priporočilo ravni C (možna učinkovitost) za paciente s kronično nevropatsko bolečino po poškodbi hrbtnjače (64).

Nizko raven dokazov o učinkovitosti za obravnavo pacientov s kronično bolečino ugotavljajo v več randomiziranih raziskavah, nasprotujoči so dokazi za učinkovitost pri nevropatski bolečini in glavobolih, imamo dokaze o neučinkovitosti za bolečino v križu (53, 65, 66).

### **Nevromodulacija v kombinaciji z drugimi metodami**

#### SCS in zdravila

Na živalskih modelih kronične bolečine se je izkazalo, da SCS deluje kot stabilizator membran v čezmerno vzdražljivih nevro-

nih zadnjih stebričkov hrbtenjače (67). Zaradi tega se postavlja hipoteza, ali bi dodatek gabapentinoide zaradi svojih značilnosti stabilizatorja membran lahko dodatno prispevala k zmanjšanju bolečine. Tega vprašanja so se v pregledni raziskavi lotili Naderhny in sod. (68). Izkazalo se je, da je število raziskav o uporabi gabapentinoide v kombinaciji z SCS omejeno in ni zadostno, da bi lahko podali kakršne koli zaključke.

### Multimodalni pristop

Za obravnavo pacientov s kronično bolečino se priporoča multimodalni pristop, ki vključuje terapevtsko vadbo, fizikalne načine zdravljenja, poučevanje o bolečini, tradicionalno vedenjsko kognitivno terapijo (VKT) oz. VKT terapijo tretjega vala, kot je terapija sprejemanja in predanosti (ACT) (69 - 71). V pregledni raziskavi iz leta 2023 so avtorji ugotovili, da trenutno ni raziskav, v katerih bi preverjali učinkovitost fizioterapevtskih metod na populaciji pacientov po vstavitvi SCS (72).

## ZAKLJUČKI

Kljub velikemu porastu uporabe nevromodulacijskih pristopov v zadnjih dvajsetih letih je za usmeritev razvoja metod v prihodnosti ključno dokumentiranje učinkovitosti v visoko kakovostnih raziskavah (73). Pri nevromodulaciji je problematična in težavna izvedba slepih raziskav, problematična je tudi uporaba placeba v teh raziskavah (6).

V naši ustanovi od leta 2015 uporabljamo metodo zdravljenja SCS. Zdravljenje z SCS pride v poštev pri pacientih z omejeno bolečino, pri katerih s konservativnimi pristopi nismo bili uspešni, pacienti pa so bili pozorno izbrani na podlagi uspešne poskusne dobe (več kot 50 % zmanjšanje bolečine), klinično psihološke ocene in jasnih pričakovanj (39).

Za vse tipe nevromodulacij, posebno pa za invazivne pristope, je ključna dobra izbira pacientov, vključujoč klinično psihološko oceno, genetsko testiranje in slikovno diagnostiko živčevja. V bodoče je pomemben predvsem razvoj možnosti za preprečevanje izgube učinka – nove oblike kombiniranega draženja ter farmakološke strategije. Trenutno literatura o nevromodulaciji temelji na bioloških modelih, v prihodnje pa je pomemben razvoj razumevanja nevromodulacijskih učinkov iz perspektive biopsihosocialnega modela obravnave pacientov s kronično bolečino (39).

### Literatura:

1. Knotkova H, Borekardt JJ, Riggs A, DaSilva AF. Transcranial direct current stimulation potential for pain management. In: Knotkova H, Nitsche MA, Bikson M, Woods AJ, eds. Practical guide to transcranial direct current stimulation. Cham: Springer; 2019:541-67.
2. Stock VM, Knotkova H, Nitsche MA. Principles of neuro-modulation. In: Knotkova H, Rasche D, eds. Textbook of neuromodulation. New York: Springer; 2015:3-6.
3. Kaptchuk TJ, Stason WB, Davis RB, Legedza AR, Schnyer RN, Kerr CE, et al. Sham device v inert pill: randomised controlled trial of two placebo treatments. *BMJ*. 2006;332:391-7.
4. Turner JA, Deyo RA, Loeser JD, Von Korff M, Fordyce WE. The importance of placebo effects in pain treatment and research. *JAMA*. 1994;271:1609-14.
5. Colloca L, Benedetti F. Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Nat Rev Neurosci*. 2005;6:545-52.
6. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021;397(10289):2082-97.
7. Pain management best practices inter-agency task force report: updates, gaps, inconsistencies, and recommendations: draft final report; May 2019. Dostopno na: <https://www.hhs.gov/sites/default/files/pain-mgmt-best-practices-draft-final-report-05062019.pdf> (citirano 15. 3. 2023).
8. Gatchel RJ, McGeary DD, McGeary CA, Lippe B. Interdisciplinary chronic pain management: past, present, and future. *Am Psychol*. 2014;69:119-30.
9. Huntoon M. Neuromodulation for pain. *Lancet*. 2021;397:2111-24.
10. Deer TR, Pope JE, Hayek SM, Bux A, Buchser E, Eldabe S, et al. The polyanalgesic consensus conference (PACC): recommendations on intrathecal drug infusion systems best practices and guidelines. *Neuromodulation*. 2017;20:96-132.
11. Yamamoto K, Elias GJB, Beyn ME, Zemmar A, Loh A, Sarica C, et al. Neuromodulation for pain: a comprehensive survey and systematic review of clinical trials and connectomic analysis of brain targets. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2022;100(1):14-25.
12. Hayek SM, Veizi E, Hanes M. Treatment-limiting complications of percutaneous spinal cord stimulator implants: a review of eight years of experience from an academic center database. *Neuromodulation*. 2015;18:603-09.
13. Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg*. 1967;46:489-91.
14. Sitzman BT, Provenzano DA. Best practices in spinal cord stimulation. *Spine*. 2017;42:S67-S71.
15. Caylor J, Reddy R, Yin S, Cui C, Huang M, Huang C, et al. Spinal cord stimulation in chronic pain: evidence and theory for mechanisms of action. *Bioelectron Med*. 2019;5:1.
16. Deer TR, Krames E, Mekhail N, Pope J, Leong M, Stanton-Hicks M, et al. The appropriate use of neurostimulation: new and evolving neurostimulation therapies and applicable treatment for chronic pain and selected disease states. *Neuromodulation*. 2014;17(6):599-615.
17. Deer TR, Grider JS, Lamer TJ, Pope JE, Falowski S, Hunter CW, et al. A systematic literature review of spine neurostimulation therapies for the treatment of pain. *Pain Med*. 2020;21(7):1421-32.
18. Al-Kaisy A, Palmisani S, Pang D, Sanderson K, Wesley S, Tan Y, et al. Prospective, randomized, sham-control, double blind, crossover trial of subthreshold spinal cord stimulation at various kilohertz frequencies in subjects suffering from failed back surgery syndrome (SCS frequency study). *Neuromodulation*. 2018;21:457-65.
19. Schu S, Sloty PJ, Bara G, von Knop M, Edgar D, Vesper J. A prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study to examine the effectiveness of burst spinal cord stimulation patterns for the treatment of failed back surgery syndrome. *Neuromodulation*. 2014;17:443-50.

20. Eldabe S, Buchser E, Duarte RV. Complications of spinal cord stimulation and peripheral nerve stimulation techniques: a review of the literature. *Pain Med.* 2016;17:325-36.
21. La Cruz De P, Fama C, Roth S, Haller J, Wilock M, Lange S, et al. Predictors of spinal cord stimulation success. *Neuromodulation.* 2015;18(7):599-602.
22. Bir SC, Konar S, Maiti T, Nanda A, Guthikonda B. Neuro-modulation in intractable pain management: outcomes and predictors of revisions of spinal cord stimulators. *Neurosurg Focus.* 2016;40(5):E4.
23. Kapural L, Yu C, Doust MW, Gliner BE, Vallejo R, Sitzman BT, et al. Comparison of 10-khz high-frequency and traditional low-frequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back and leg pain: 24-month results from a multicenter, randomized, controlled pivotal trial. *Neurosurgery.* 2016;79:667-77.
24. Reddy RD, Moheimani R, Yu GG, Chakravarthy KV. A review of clinical data on salvage therapy in spinal cord stimulation. *Neuromodulation.* 2020;23(5):562-71.
25. Duy PQ, Anderson WS. Two surgeries do not always make a right: spinal cord stimulation for failed back surgery syndrome. *Yale J Biol Med.* 2018;91(3):323-31.
26. Kapural L, Yu C, Doust MW, Gliner BE, Vallejo R, Sitzman BT, et al. Novel 10-khz high-frequency therapy (hf10 therapy) is superior to traditional low-frequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back and leg pain: the SENZA-RCT randomized controlled trial. *Anesthesiology.* 2015;123:851-60.
27. Kriek N, Groeneweg JG, Stronks DL, de Ridder D, Huygen FJ. Preferred frequencies and waveforms for spinal cord stimulation in patients with complex regional pain syndrome: a multicentre, double-blind, randomized and placebo-controlled crossover trial. *Eur J Pain.* 2017;21:507-19.
28. De Andres J, Monsalve-Dolz V, Fabregat-Cid G, Villanueva-Perez V, Harutyunyan A, Asensio-Samper JM, et al. Prospective, randomized blind effect-on-outcome study of conventional vs high-frequency spinal cord stimulation in patients with pain and disability due to failed back surgery syndrome. *Pain Med.* 2017;18:2401-21.
29. Mekhail N, Levy RM, Deer TR, Kapural L, Li S, Amirdelfan K, et al. Long-term safety and efficacy of closed-loop spinal cord stimulation to treat chronic back and leg pain (Evoke): a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020;19:123-34.
30. Deer T, Slavin KV, Amirdelfan K, North RB, Burton AW, Yearwood TL, et al. Success using neuromodulation with BURST (SUNBURST) study: results from a prospective, randomized controlled trial using a novel burst waveform. *Neuromodulation.* 2018;21:56-66.
31. Maher C, Littlewood C. Unanswered questions from the Evoke trial. *Lancet Neurol.* 2020;19:380.
32. Vallejo R, Tilley DM, Cedeño DL, Kelley CA, DeMaegd M, Benyamin R. Genomics of the effect of spinal cord stimulation on an animal model of neuropathic pain. *Neuromodulation.* 2016;19(6):576-86.
33. Vallejo R, Kelley CA, Gupta A, Smith WJ, Vallejo A, Cedeño DL. Modulation of neuroglial interactions using differential target multiplexed spinal cord stimulation in an animal model of neuropathic pain. *Mol Pain.* 2020;16:1744806920918057.
34. Fishman M, Cordner H, Justiz R, Provenzano D, Merrell C, Shah B, et al. Twelve-Month results from multicenter, open-label, randomized controlled clinical trial comparing differential target multiplexed spinal cord stimulation and traditional spinal cord stimulation in subjects with chronic intractable back pain and leg pain. *Pain Pract.* 2021;21(8):912-23.
35. Deer TR, Pope JE, Lamer TJ, Grider JS, Provenzano D, Lubenow TR, et al. The neuromodulation appropriateness consensus committee on best practices for dorsal root ganglion stimulation. *Neuromodulation.* 2019;22(1):1-35.
36. Huygen FJPM, Liem L, Nijhuis H, Cusack W, Kramer J. Evaluating dorsal root ganglion stimulation in a prospective Dutch cohort. *Neuromodulation.* 2019;22(1):80-6.
37. Harrison C, Epton S, Bojanic S, Green AL, FitzGerald JJ. The efficacy and safety of dorsal root ganglion stimulation as a treatment for neuropathic pain: a literature review. *Neuromodulation.* 2018;21(3):225-33.
38. Deer TR, Levy RM, Kramer J, Poree L, Amirdelfan K, Grigsby E, et al. Dorsal root ganglion stimulation yielded higher treatment success rate for CRPS and causalgia at 3 and 12 months: a randomized comparative trial. *Pain.* 2017;158:669-81.
39. Knotkova H, Hamani C, Sivanesan E, Le Beuffe MFE, Moon JY, Cohen SP, et al. Neuromodulation for chronic pain. *Lancet.* 2021;397(10289):2111-24.
40. Galafassi GZ, Simm Pires de Aguiar PH, Simm RF, Franceschini PR, Filho MP, Pagura JR, et al. Neuromodulation for medically refractory neuropathic pain: spinal cord stimulation, deep brain stimulation, motor cortex stimulation, and posterior insula stimulation. *World Neurosurg.* 2021;146:246-60.
41. Lempka SF, Malone DA Jr, Hu B, Baker KB, Wyant A, Ozinga JG 4th, et al. Randomized clinical trial of deep brain stimulation for poststroke pain. *Ann Neurol.* 2017;81(5):653-63.
42. Nguyen JP, Velasco F, Brugières P, Velasco M, Keravel Y, Boleaga B, et al. Treatment of chronic neuropathic pain by motor cortex stimulation: results of a bicentric controlled crossover trial. *Brain Stimul.* 2008;1:89-96.
43. Lefaucheur JP, Keravel Y, Nguyen J-P. Treatment of poststroke pain by epidural motor cortex stimulation with a new octopolar lead. *Neurosurgery.* 2011;68 Suppl 1:180-7.
44. Velasco F, Argüelles C, Carrillo-Ruiz JD, Castro G, Velasco AL, Jiménez F, et al. Efficacy of motor cortex stimulation in the treatment of neuropathic pain: a randomized double-blind trial. *J Neurosurg.* 2008;108:698-706.
45. Lefaucheur JP, Drouot X, Cunin P, Bruckert R, Lepetit H, Créange A, et al. Motor cortex stimulation for the treatment of refractory peripheral neuropathic pain. *Brain.* 2009;132:1463-71.
46. Radic JA, Beauprie I, Chiasson P, Kiss ZH, Brownstone RM. Motor cortex stimulation for neuropathic pain: a randomized cross-over trial. *Can J Neurol Sci.* 2015;42:401-9.
47. Fontaine D, Hamani C, Lozano A. Efficacy and safety of motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: critical review of the literature. *J Neurosurg.* 2009;110:251-6.
48. Kumar K, Rizvi S, Bishop S. Cost effectiveness of intrathecal drug therapy in management of chronic nonmalignant pain. *Clin J Pain.* 2013;29(2):138-45.
49. Naumann C, Erdine S, Koulousakis A, van Buyten JP, Schuchard M. Drug adverse events and system complications of intrathecal opioid delivery for pain: origins, detection, manifestations, and management. *Neuromodulation.* 1999;2(2):92-107.
50. Lo Bianco G, Tinnirello A, Papa A, Marchesini M, Day M, Palumbo GJ, et al. Interventional pain procedures: a narrative review focusing on safety and complications. Part 2: Interventional procedures for back pain. *J Pain Res.* 2023;16:761-72.
51. Caruso AP, Perez MA. Physiological basis of transcranial magnetic stimulation. In: Knotkova H, Rasche D, eds. *Textbook of neuromodulation.* New York: Springer; 2015:87-99.

52. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014–2018). *Clin Neurophysiol.* 2020;131:474-528.
53. O'Connell NE, Marston L, Spencer S, DeSouza LH, Wand BM. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3:CD008208.
54. de Oliveira RA, de Andrade DC, Mendonça M, Barros R, Luvisoto T, Myczkowski ML, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the left premotor/dorsolateral prefrontal cortex does not have analgesic effect on central poststroke pain. *J Pain.* 2014;15:1271-81.
55. Jiang X, Yan W, Wan R, Lin Y, Zhu X, Song G, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022;132:130-41.
56. Tsai YY, Wu WT, Han DS, Mezian K, Ricci V, Özçakar L, et al. Application of repetitive transcranial magnetic stimulation in neuropathic pain: a narrative review. *Life (Basel).* 2023;13(2):258.
57. Chen A, Yao J, Kuiken T, Dewald JP. Cortical motor activity and reorganization following upper-limb amputation and subsequent targeted reinnervation. *Neuroimage Clin.* 2013;3:498-506.
58. Nardone R, Versace V, Sebastianelli L, Brigo F, Christova M, Scarano GI, et al. Transcranial magnetic stimulation in subjects with phantom pain and non-painful phantom sensations: a systematic review. *Brain Res Bull.* 2019;148:1-9.
59. Cruccu G, Garcia-Larrea L, Hansson P, Keindl M, Lefaucheur JP, Paulus W, et al. EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *Eur J Neurol.* 2016;23:1489-99.
60. Leung A, Shirvalkar P, Chen R, Kuluva J, Vaninetti M, Bermudes R, et al. Transcranial magnetic stimulation for pain, headache, and comorbid depression: INS-NANS Expert Consensus panel review and recommendation. *Neuromodulation.* 2020;23:267-90.
61. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol.* 2000;527:633-9.
62. Knotkova H, Woods A, Bikson M, Nitsche M. Transcranial direct current stimulation (tDCS): what pain practitioners need to know. *Pract Pain Manag.* 2015;2:58-65.
63. Li C, Jirachapitak S, Wrigley P, Xu H, Euasobhon P. Transcranial direct current stimulation for spinal cord injury-associated neuropathic pain. *Korean J Pain.* 2021;34(2):156-64.
64. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol.* 2017;128:56-92.
65. Alwardat M, Pisani A, Etoom M, Carpenedo R, Chinè E, Dauri M, et al. Is transcranial direct current stimulation (tDCS) effective for chronic low back pain? A systematic review and meta-analysis. *J Neural Transm (Vienna).* 2020;127:1257-70.
66. Stilling JM, Monchi O, Amoozegar F, Debert CT. Transcranial magnetic and direct current stimulation (TMS/tDCS) for the treatment of headache: a systematic review. *Headache.* 2019;59:339-57.
67. Yakhnitsa V, Linderoth B, Meyerson BA. Spinal cord stimulation attenuates dorsal horn neuronal hyperexcitability in a rat model of mononeuropathy. *Pain.* 1999;79:223-33.
68. Nadherny WC, Fiala K, Urits I, Viswanath O, Abd-Elsayed A. Efficacy of electrical spinal cord stimulation with neuromodulating medications: a systematic review. *Psychopharmacol Bull.* 2020;50 4 Suppl 1:67-73.
69. Shipton EA. Physical therapy approaches in the treatment of low back pain. *Pain Ther.* 2018;7:127-37.
70. Malfliet A, Ickmans K, Huysmans E, Coppieters I, Willaert W, Bogaert WV, et al. Best evidence rehabilitation for chronic pain part 3: low back pain. *J Clin Med.* 2019;8(7):1063.
71. Sterling M, de Zoete RMJ, Coppieters I, Farrell SF. Best evidence rehabilitation for chronic pain part 4: neck pain. *J Clin Med.* 2019;8(8):1219.
72. Tekmyster G, Jonely H, Lee DW, Myerson J, Avery M, Moradian M, et al. Physical therapy considerations and recommendations for patients following spinal cord stimulator implant surgery. *Neuromodulation.* 2023;26(1):260-9.
73. Mekhail N, Wentzel DL, Freeman R, Quadri H. Counting the costs: case management implications of spinal cord stimulation treatment for failed back surgery syndrome. *Prof Case Manag.* 2011;16:27-36.



# NEVROMODULACIJA PRI ZDRAVLJENJU PARKINSONOVE BOLEZNI, DISTONIJE IN ESENCIALNEGA TREMORJA

## NEUROMODULATION IN THE TREATMENT OF PARKINSON'S DISEASE, DYSTONIAS AND ESSENTIAL TREMOR

izr. prof. dr. Maja Trošt, dr. med.  
Nevrološka klinika, UKC Ljubljana

### Povzetek

Parkinsonova bolezen je druga najpogostejša nevrodegenerativna bolezen možganov, takoj za Alzheimerjevo boleznijo. Simptome in znake bolezni lahko učinkovito lajšamo s simptomatskimi zdravili, ki večinoma nadomeščajo manjkajoči dopamin. Ko učinki peroralnih zdravil izzvenevajo, lahko uporabimo kontinuirano zdravljenje z levodopo, kasneje pa po potrebi tudi z globoko možgansko stimulacijo. Slednje lahko uporabljamo tudi za zdravljenje distonij, esencialnega tremorja in drugih motenj. Pri odločanju za zdravljenje je zelo pomembno prepoznati bolnike, ki so primerni kandidati za tovrstno zdravljenje, slediti pa mora tudi nevrorehabilitacija.

### Ključne besede:

Parkinsonova bolezen; distonija; esencialni tremor; zdravljenje; globoka možganska stimulacija; nevromodulacija

### Abstract

*Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease of the brain, after Alzheimer's disease. The symptoms and signs of the disease can be effectively alleviated with symptomatic drugs, which mostly replace the missing dopamine. When the effects of oral drugs wear off, we can use continuous treatment with levodopa, and later, if necessary, also with deep brain stimulation. The latter can also be used to treat dystonia, essential tremor and other disorders. When deciding on the treatment, it is very important to identify patients who are suitable candidates for this type of treatment, and neurorehabilitation must also follow.*

### Key words:

*Parkinson's disease; dystonia; essential tremor; treatment; deep brain stimulation; neuromodulation*

## UVOD

Parkinsonova bolezen (PB) je druga najpogostejša nevrodegenerativna bolezen možganov, takoj za Alzheimerjevo boleznijo (1, 2). Prizadene približno dva odstotka oseb, starejših od 60 let, nekoliko pogosteje moške. Vzrok bolezni ni znan, vemo pa, da se v možganih obolelih prekomerno kopiči napačno zviti protein sinuklein alfa, a njegove patološke vloge ne poznamo. Pri PB v možganih degenerirajo številni nevroni, kar privede do pomanjkanja živčnega prenašalca dopamine in drugih.

PB ni ozdravljiva, lahko pa učinkovito lajšamo simptome in znake bolezni s simptomatskimi zdravili, ki večinoma nadomeščajo manjkajoči dopamin (2). Najučinkovitejše zdravilo je levodopa.

A že po nekaj letih zdravljenja z levodopo se pri večini bolnikov razvijejo motorični zapleti, ki se kažejo kot izzvenevanje učinkovite levodope oziroma motorična nihanja (izmenjavanje dobrih faz ali "vklopov" in slabih faz ali "izklopov") in diskinezije. Vzrok razvoja motoričnih zapletov po levodopi je kompleksen in povezan s kratko razpolovno dobo levodope in napredujočo nevrodegeneracijo. Oboje skupaj privede do nefiziološke pulzne stimulacije dopaminergičnih receptorjev v striatumu. Motorični zapleti pomembno slabšajo bolnikovo kakovost življenja.

Motorične zaplete po levodopi lahko do določene mere zdravimo s prilagajanjem odmerkov različnih peroralnih zdravil, pri približno 15-20 odstotkih bolnikov pa je za izboljšanje slabe

kakovosti življenja, ki jo motorični zapleti povzročijo, potrebno tako imenovano kontinuirano zdravljenje (2).

Kontinuirano zdravljenje (KZ) napredovale PB temelji na enakomernem vnosu dopaminergičnih zdravil v telo na parenteralen način – bodisi levodope preko perkutane gastrostome v začetni del tankega črevesa bodisi dopaminskega agonista apomorfina v podkožje. V kratkem pričakujemo tudi podkožno infuzijo levodope. Tretji način KZ pa temelji na modulaciji možganskih funkcijskih zank, v katere so vključeni bazalni gangliji. To je globoka možganska stimulacija (GMS). Za zdravljenje PB ponavadi dražimo subtalamično jedro (STN). Pri PB zaradi pomanjkanja dopamina pride do neravnovesja med inhibitorynimi in ekscitatornimi povezavami oz. deli funkcijskih zank, v katere so vključeni bazalni gangliji. STN jedro je pri PB hiperaktivno in z GMS njegovo aktivnost normaliziramo.

Pomembno je pravočasno prepoznati bolnika, ki je dober kandidat za KZ in tako ne zamuditi priložnosti za izboljšanje bolnikove kakovosti življenja. V pomoč kliniku pri prepoznavi bolnika z napredovalo PB je formula 5-2-1. Če bolnik prejema vsaj 5 odmerkov levodope dnevno, preživi vsaj 2 uri v fazi izklopa ali ima 1 uro motečih diskinezij, mu je primerno ponuditi katero od KZ. Tip KZ izberemo za vsakega bolnika posebej, v sodelovanju z bolnikom in svojci.

## GLOBOKA MOŽGANSKA STIMULACIJA

GMS STN je najbolj raziskana metoda za zdravljenje napredovale PB. Raziskave kažejo, da pomembno izboljša bolnikovo izvajanje dnevnih aktivnosti, bolnikovo gibanje in tudi številne nemotorične težave bolnikov. Ublaži motorična nihanja in diskinezije. GMS STN nima pomembnega vpliva na kognitivne sposobnosti. Ker gre za invaziven način zdravljenja, so bolniki izpostavljeni neželenim učinkom, povezanim s kirurškim posegom, ki pa so večinoma reverzibilni.

Za dober uspeh zdravljenja z GMS STN je ključnega pomena pravilen izbor bolnikov. Najpomembnejši napovednik dobrega izida zdravljenja je dober terapevtski učinek levodope v preteklih letih. Izjema je tremor, ki se posebej dobro odzove na GMS STN, tudi če ga levodopa ni pomembno ublažila. Pomembna je tudi starost bolnika; po 70. letu starosti zdravljenje z GMS STN uvajamo redkeje. Kontraindiciranosti za uvedbo so: huda atrofija možganov (ki kirurgu onemogoča varno pot elektrode do STN jedra), demenca, nezdravljena depresija in psihoza.

Več raziskav je potrdilo učinkovitost GMS STN tudi na nemotorične simptome bolezni, kot so npr. spanje, utrudljivost in motnje uriniranja. Odmerek peroralnih dopaminergičnih zdravil se po uvedbi GMS STN zniža za približno polovico. Zdravljenje z GMS STN je učinkovito vrsto let, raziskave kažejo da vsaj 15. Za vsaj 5 let pa se kakovost življenja izboljša nad raven pred operacijo. Nekaterim bolnikom, predvsem tistim z začetnim kognitivnim upadom, lahko uvedemo stimulacijo v drugo jedro: v interni del globusa palidusa.

Poleg izbora bolnika je za dobro kakovost življenja velikega pomena tudi obravnava po operaciji, predvsem nevrorehabilitacija po uvedbi zdravljenja, ki zaradi modulacije motoričnih funkcijskih zank spremeni patofiziologijo bolnikovega gibanja.

Distonija je motnja gibanja, pri kateri prihaja do nehotenih mišičnih krčev in nepravilnih položajev dela ali celega telesa (3). Vzrok za distonijo je motnja v delovanju bazalnih ganglijev in funkcijskih zank, v katere so vpeti. Nekaterne oblike distonij so dedno pogojene, večina pa je idiopatskih. Razvrščamo jih glede na življenjsko obdobje, ko se pojavijo, ali pa glede na del telesa, ki je prizadet. Distonije zdravimo simptomatsko, s peroralnimi zdravili ali pa injekcijami toksina botulina v prizadete mišice (3). Če je zdravljenje z zdravili malo ali neučinkovito, lahko bolniku uvedemo zdravljenje z GMS internega dela globusa palidusa (GPi). GMS GPi jeder je še posebej učinkovita pri nekaterih oblikah dednih distonij. Poln učinek zdravljenja se pogosto pokaže z zamikom nekaj tednov ali mesecev po uvedbi GMS. Pri nekaterih bolnikih se je izkazala za učinkovito tudi GMS STN, ki je sicer običajna tarča pri Parkinsonovi bolezni.

Zdravljenje z GMS je zelo učinkovito tudi za zdravljenje precej pogostega esencialnega tremorja, če zdravljenje z zdravili tresenja ne izboljša zadovoljivo (4). Esencialni tremor se kaže s tresenjem rok in/ali glave, izjemno redko nog. Tresenje se za razliko od Parkinsonove bolezni pojavlja med aktivnostjo, zato je za bolnika zelo moteče. Moti bolnikovo hranjenje, pisanje in osebno nego. Zdravili izbora sta propranolol in primidon ali njuna kombinacija. Nekaterih bolnikom pa ne pomagata dovolj in v takih primerih bolniku uvedemo GMS v ventralno intermedialno jedro talamusa.

Indikacije za zdravljenje z GMS se iz leta v leto širijo. Poleg različnih motenj gibanja (tiki, horeja) z GMS lahko zdravimo tudi epilepsijo in nekatere psihiatrične bolezni, kot npr. obsesivno kompulzivno motnjo (5). Nekaj manjših raziskav je pokazalo tudi izboljšanje znakov Alzheimerjeve demence.

## ZAKLJUČEK

Za uspešno zdravljenje z GMS je nujno sodelovanje različnih strokovnjakov v usklajenem timu. Poleg nevrologa, ki prepozna ustreznega bolnika in fazo bolezni, ko je smiselno uvesti GMS, ima ključno vlogo specializirana medicinska sestra, ki bolniku in svojem predstavi kako mora bolnik preverjati delovanje baterije stimulatorja, da pravočasno opazi, kdaj jo je potrebno zamenjati oziroma kako jo redno polniti, če ima bolnik vstavljen polnilni tip baterije oz. stimulatorja. V načrtovanju in izvedbi posega pa sodelujejo še nevro psiholog in po potrebi psihiater, ki s pregledom preverita morebitne kognitivne ali razpoloženjske kontraindiciranosti za poseg, nevro radiolog, anesteziolog in nevrokirurg. Po uvedbi in vklopu GMS se bolnikov stanje pomembno izboljša. Za dober izid zdravljenja pa je posebnega pomena tudi nevrorehabilitacija, ki bolniku pomaga zaživeti z novim, izboljšanim načinom gibanja.

## Literatura:

1. Eisinger RS, Cernera S, Gittis A, Gunduz A, Okun MS. A review of basal ganglia circuits and physiology: application to deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;59:9-20.
2. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of parkinson disease: a review. *JAMA.* 2020;323(6):548-60.
3. Fan H, Zheng Z, Yin Z, Zhang J, Lu G. Deep brain stimulation treating dystonia: a systematic review of targets, body distributions and etiology classifications. *Front Hum Neurosci.* 2021;15:757579.
4. Shanker V. Essential tremor: diagnosis and management. *BMJ.* 2019;366:14485.
5. Lee DJ, Lozano CS, Dallapiazza RF, Lozano AM. Current and future directions of deep brain stimulation for neurological and psychiatric disorders. *J Neurosurg.* 2019;131(2):333-42.

# SAKRALNA NEVROMODULACIJA PRI NEVROLOŠKIH PACIENTIH

## SACRAL NEUROMODULATION IN NEUROLOGICAL PATIENTS

dr. Melita Rotar, dr. med.

Klinični inštitut za klinično nevrofiziologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

### Povzetek

Sakralna nevromodulacija (SNM) je novejša metoda, ki se uporablja za zdravljenje motenj delovanja spodnjih sečil in prebavil. Natančni mehanizmi delovanja niso znani; draženje korenine S3 najverjetneje modulira delovanje aberantne živčne aktivnosti in nima neposrednega učinka na tarčne sisteme. S tem lahko pojasnimo, zakaj SNM učinkuje tako na nehotno uhajanje kot na zastajanje in ima ugoden vpliv na bolečino. Velika skupina pacientov, pri katerih je SNM uporabna, so nevrološki pacienti, ki v sklopu osnovne bolezni doživljajo tudi simptome motenj križničnih funkcij. Uspehi so že dokazani pri pacientih z multiplo sklerozo, ki imajo čezmerno aktivno mišico detruzor, disinergijo mišice detruzor in zapiralke ali zastajanje; pri mladih ženskah z zastajanjem urina (sindrom Fowlerjeve); pri pacientih s Parkinsonovo boleznijo in čezmerno aktivno mišico detruzor; pri pacientih po delni poškodbi hrbtenjače; pri pacientih z refraktarno nevralgijo pudendalnega živca in pacientih z nehotnim uhajanjem blata. Zaradi osupljivih rezultatov pri obvladovanju motenj v delovanju spodnjih sečil in prebavil v splošni populaciji se indikacije za uporabo SNM hitro širijo tudi na druga področja. Napredovanje tehnologije, ki omogoča vedno manjše generatorje impulzov z vedno daljšo življenjsko dobo in možnost polnjenja baterije ter kompatibilnost z magnetnoresonačnimi napravami pa širjenje uporabe še pospešuje.

### Ključne besede:

sakralna nevromodulacija; nevrogeni mehur; inkontinenca; retenca; bolečina v medenici

### Abstract

*Sacral neuromodulation (SNM) is a new treatment option for refractory bladder and/or bowel dysfunction. The exact mechanisms are still unknown, but it is postulated that stimulation of sacral root S3 modulates aberrant nervous activity in bladder and bowel control and does not influence target organs directly. Modulation of central control of voiding and defecation influences incontinence as well as retention and has beneficiary effects on pelvic pain. A large population of patients with bladder or bowel dysfunction that can benefit from SNM are neurological patients who experience sacral dysfunction as part of the primary neurological disease. There are promising results in patients with multiple sclerosis and concomitant overactive bladder, detrusor-sphincter dyssynergia or urinary retention, young women with urinary retention (Fowler's syndrome), patients with Parkinson's disease and overactive bladder, patients with spinal cord injury, patients with refractory pudendal nerve neuralgia, and patients with faecal incontinence. Due to impressive results in the general population, the indications for SNM are quickly expanding to other pathologies and patient groups. Improvements in technology, enabling production of smaller impulse generators with rechargeable and longer-lasting batteries as well as MRI-device compatibility, are making SNM even more accessible for wider use.*

### Keywords:

*sacral neuromodulation; neurogenic bladder; incontinence; retention; bladder pain*

### UVOD

Motnje v delovanju spodnjih sečil ali prebavil pri pacientih pomembno zmanjšajo njihovo kakovost življenja in samostojnost.

Zdravljenje je najprej konzervativno, sledi uvedba zdravil, v primeru dodatne potrebe po zdravljenju pa se lahko poslužimo sakralne nevromodulacije (SNM), ki je učinkovita tako pri motnjah zadrževanja kot pri motnjah odvajanja urina ali blata. Mehanizmi

delovanja SNM še niso povsem razjasnjeni, za boljše razumevanje pa je najprej treba poznati fiziološke mehanizme delovanja spodnjih sečil in prebavil.

## Živčni nadzor mehurja

Spodnja sečila so sestavljena iz dveh funkcionalnih sistemov: mehurja, ki deluje kot rezervoar, in izvodila, ki ga sestavlja sistem vratu mehurja, sečnice in mišice zunanje zapiralke sečnice. Posebnost mehurja je, da nima tonične aktivnosti kot ostali visceralni organi, temveč deluje fazno in je pod hotenim nadzorom.

Oživčenje poteka preko avtonomnega in somatskega sistema. Avtonomno živčevje vključuje simpatično nitje iz segmentov Th10-L2 in parasimpatično nitje iz segmentov S2-S4. Simpatični sistem preko hipogastričnih živcev vzdržuje fazo polnjenja in kontinenco z relaksacijo mišice detruzor in kontrakcijo mišice zunanje zapiralke; parasimpatični sistem pa preko pelvičnih živcev sproži kontrakcijo mišice detruzor in posledično odvajanje urina (1). Somatsko živčevje izvira iz segmentov S2-S4 in tvori pudendalni živec ter neposredno oživčuje mišico zapiralke sečnice in mišice medeničnega dna.

Mehur je večino časa v fazi polnjenja in s tem neaktiven, informacije o njegovi polnosti se ves čas prevajajo do senzorične možganske skorje. Aferentne poti tvorijo tanka mielinizirana A $\delta$  vlakna iz urotelija in detruzorja, ki zaznavajo polnost mehurja ter nemielinizirana C vlakna, ki zaznavajo iritabilne dražljaje. Informacije se nato posredujejo preko pelvičnih in hipogastričnih živcev do lumbosakralne hrbtenjače in preko interneuronov do višjih živčnih struktur (2, 3). Sakralni spinalni interneuroni, ascendentne poti do periakveduktne sivine (PAG) in pontinega mikcijskega centra (PMC) v ponsu skupaj z descendentskimi motoričnimi potmi do sakralne hrbtenjače tvorijo centralne komponente mikcijskega refleksa (4).

Preklop med fazo shranjevanja in odvajanjem urina koordinira PMC. V socialno primernem trenutku se sproži odvajanje urina, ki deluje po načelu »vse ali nič«. Praznjenje facilitira pozitivna povratna zanka: aferentna aktivnost iz mehurja stimulira zadostno eferentno aktivnost, ki posledično sproži kontrakcijo detruzorja in zagotavlja praznjenje mehurja z minimalnim zastojskim urinom (5). Za učinkovito praznjenje je potrebno usklajeno delovanje mišice detruzor in zapiralke sečnice.

## Živčni nadzor anorektalnih funkcij

Analno kontinenco zagotavlja usklajeno delovanje več struktur in mehanizmov: notranja in zunanja mišica zapiralke zadnjika, anatomsko ukrivljenost danke, podajnost danke, konsistenca blata in nevrološki nadzor. Levi del debelega črevesa, esasto črevo in danko oživčujejo preganglionarni parasimpatični nevroni segmentov S2-S4, ki potujejo preko pelvičnih živcev in spodnjega hipogastričnega pleteža in vsebujejo ekscitatorne in inhibitorne komponente (6). Ekscitatorne poti sodelujejo pri praznjenju črevesa, inhibitorne pa zagotavljajo prilagajanje volumna debelega črevesa na raztezanje. Simpatično živčevje izvira iz torakolum-

balnih segmentov in preko splahnčnih živcev doseže spodnji mezenterični ganglij, kjer tvorijo sinapse s postganglijskimi nevroni, ti pa preko hipogastričnih živcev oživčujejo debelo črevo, danko in mišico notranjo zapiralke zadnjika (6). Somatsko oživčenje mišice zunanje zapiralke zadnjika izvira iz križničnih delov hrbtenjače, iz Onufovega jedra in potuje preko pudendalnih živcev.

Aferentne poti prevajajo informacije o polnosti danke do možganov. Sestavljajo jih tanka mielinizirana A $\delta$  in nemielinizirana C vlakna, ki potujejo s simpatičnimi in parasimpatičnimi eferentnimi potmi ter somatskimi vlakni (6). Spinalni interneuroni se povezujejo z dvema jedroma: gracilis posreduje informacije do talamusa in korteksa, PAG pa poleg ostalih povezav komunicira tudi s PMC (7).

Med polnjenjem danke se mišica zapiralke zadnjika tonično krči, kontrakcijo pa vzdržuje polisinaptični refleks, ki je pod nadzorom supraspinalnih struktur (8). Mehanoreceptorji v steni črevesa zaznajo raztezanje stene, njihova aktivacija sproži nujno po odvajanju, ki jo lahko odložimo s hoteno kontrakcijo mišic medeničnega dna, s katero se vsebina danke premakne nazaj v esasto črevo (9). Z večanjem polnosti danke doteka vedno več impulzov do pontinega centra, katerega aktivnost suprimirajo višji možganski centri, dokler ni socialno primeren trenutek za odvajanje. Ob hoteni odločitvi za odvajanje blata se prekine tonična inhibicija spinobulbospinalnega defekacijskega refleksa, kar omogoči kontrakcijo danke in sprostitve mišice zapiralke (7).

## Sakralna nevromodulacija

Motnje pri zadrževanju ali odvajanju urina in/ali blata predstavljajo veliko breme za paciente. Možnosti zdravljenja so precejšnje. V prvi vrsti je potreben konzervativen pristop z modifikacijo diete in življenjskega sloga, treningom mehurja, fizioterapijo ali biološko povratno zanko. Če konzervativno zdravljenje ni zadostno, pristopimo k zdravljenju z zdravili. Pri določenem deležu pacientov zdravila ne učinkujejo zadovoljivo ali pa jih pacienti zaradi neželenih učinkov opustijo. V tem primeru so kandidati za zdravljenje s SNM.

Metodo sta razvila Tanagho in Schmidt, ki sta leta 1988 vstavila prve stimulatorje pri pacientih z urgentnim nehotnim uhajanjem urina in neobstruktivnim zastajanjem urina (10). Nekaj let kasneje so uporabili SNM tudi pri pacientih z uhajanjem blata (11), indikacije pa se še vedno širijo.

Princip delovanja SNM je podoben električni stimulaciji na drugih predelih, kot sta npr. draženje posteriornega tibialnega živca in površinsko protibolečinsko električno draženje (TENS). Pomembna razlika je v tem, da gre pri SNM za vstavev kvadripolarne elektrode v neposredno bližino korenine S3, s čimer se vzdraži 1.000-krat več živčnih vlaken; vstavev elektrode in stimulatorja pa omogoča kontinuirano draženje, kar se kaže v boljšem uspehu zdravljenja (4). Prav na sakralni ravni konvergirajo avtonomna vlakna, somatska vlakna, aferentna senzorična vlakna iz mehurja in danke ter aferentna somatska vlakna iz zunanjih mišic zapiralke

in medeničnega dna. Enostranska implantacija elektrode lahko stimulira somatska in avtonomna aferentna in eferentna vlakna (12).

Natančni mehanizmi delovanja SNM še niso znani. Trenutno sta vodilni dve hipotezi: (i) SNM aktivira somatska aferentna vlakna, ki preko somato-visceralnega refleksa vplivajo na aberantno živčno aktivnost mehurja ali črevesa; (ii) SNM modulira percepcijo aferentnih informacij in spremeni t.i. »set-point« za odvajanje (13).

Postopek uvedbe SNM kot terapije poteka v dveh korakih. Začetna faza je testno obdobje za določanje učinkovitosti stimulacije. Stimulacijska elektroda se vstavi v foramen S3 in se poveže z zunanjim stimulatorjem, ki ga pacient nosi za pasom. To obdobje traja dva tedna. Pacienti, pri katerih pride do izboljšanja simptomov vsaj 50 %, so kandidati za vstavev podkožnega stimulatorja, kar predstavlja končno fazo (14).

### Indikacije za sakralno nevromodulacijo

Trenutne smernice za uporabo SNM v zdravljenju motenj delovanja spodnjih sečil je podalo Evropsko združenje urologov (EAU – European Association of Urology) in Ameriško urološko združenje (AUA – American Urological Association). Pri pacientih, pri katerih terapija prvega izbora (vaje za mišice medeničnega dna, trening mehurja) in terapija drugega izbora (zdravila) ne učinkujeta, se lahko kot terapija tretjega izbora uporabi SNM (15).

SNM so najprej uporabili pri pacientih s čezmerno aktivnim sečnim mehurjem, ki so kazali pomembne uspehe v testni fazi. Šest mesecev po vstavitvi stalnega generatorja impulzov so poročali o pomembnem kliničnem izboljšanju pri večini pacientov: skoraj polovica pacientov ni več imela uhajanja (47 %), 29 % pacientov je imelo izboljšanje simptomov za več kot 50 %. Učinkovitost terapije je po 28 mesecih ostala na visoki ravni (16).

Uporabnost SNM se je pokazala tudi pri pacientih z motnjami odvajanja urina. Pri neobstruktivnem zastajanju urina je zaradi nezmožnosti praznjenja mehurja potrebno opravljati čiste intermitentne katetizacije. Pacienti, ki teh katetizacij iz različnih razlogov ne morejo ali ne želijo opravljati, so po priporočilih Mednarodnega združenja za kontinenco (ICS – International Continence Society) kandidati za SNM. Pomembni uspehi se dosegajo predvsem pri mladih ženskah z zastajanjem urina, ki je posledica sindroma Fowlerjeve, pri katerih je prišlo do spontanega odvajanja urina pri 76 % (17 – 19).

Nekoliko slabši uspehi SNM se kažejo pri pacientih z intersticijskim cistitisom oziroma sindromom bolečine v mehurju. V raziskavah, ki so jih opravili na manjših vzorcih, poročajo o uspehih med 48 % in 72 % (20 – 22). Trenutno je po priporočilih ICS SNM terapija četrtega izbora. Povsem drugače je pri pacientih s kronično bolečino v medenici, ki ni posledica intersticijskega cistitisa. V teh primerih ni zadosti dokazov, da SNM učinkuje, zato to ni ena od terapij izbora (17).

Sprva je bila SNM namenjena le zdravljenju rezistentnih motenj zadrževanja urina. Kasneje so pri pacientih, ki so imeli pridružene

simptome motenega zadrževanja blata, opazili izboljšanje tudi teh. ICS in Ameriško združenje kirurgov za debelo črevo in danko (ASCRS – American Society of Colon and Rectal Surgeons) so razširili indikacije za uporabo SNM na izolirane motnje zadrževanja blata. SNM je tako terapija drugega izbora pri zdravljenju uhajanja blata in hkrati prva terapija kirurškega zdravljenja pri pacientih, pri katerih konservativni pristopi niso bili uspešni (17, 23, 24). Na uspešnost SNM ne vpliva morebitna prisotnost okvare mišice zapiralke zadnjika, niti ni uspeh odvisen od velikosti te okvare, saj gre pri SNM za stimulacijo senzornih vlaken in ne neposredno draženje zapiralke (23, 25, 26). O izboljšanju za več kot 50 % poroča 79 % pacientov po enem letu, odstotek pa preseže 80 % po treh letih (27). Kandidati za SNM so tudi pacienti po nizki sprednji resekciji zaradi karcinoma danke, pri katerih konzervativno zdravljenje ni učinkovito (28).

Na drugem koncu spektra motenj v delovanju črevesa je zaprtje, ki predstavlja težavo pri praznjenju črevesa in je lahko kratkotrajno ali kronično. Zaprtje, ki traja več kot eno leto in nima mehanskega vzroka, na konzervativno zdravljenje pa se ne odziva zadovoljivo, predstavlja motnjo, ki je tudi za SNM težko obvladljiva. Rezultati raziskav niso prepričljivi, vendar je ob pomanjkanju drugih načinov zdravljenja pri teh pacientih vredno preizkusiti tudi SNM (29–31).

### Sakralna nevromodulacija pri nevroloških pacientih

Učinkovitost SNM je pri pacientih z nevrogenim mehurjem enaka kot pri ostalih pacientih (32, 33), vendar zaenkrat še vedno ostaja t.i. »off-label« indikacija. Poleg pacientov s čezmerno aktivno mišico detruzor in neobstruktivnim zastajanjem urina je ugodne učinke doseglo tudi pomembno število pacientov z disinerģijo mišice detruzor in zapiralke ter pacientov z uhajanjem blata po delni poškodbi hrbtenjače (34).

Velika skupina pacientov z motnjami v delovanju spodnjih sečil so pacienti z multiplo sklerozo (35). Nevrourološke simptome ima približno 80 % pacientov v prvih desetih letih od diagnoze; 10 % pacientov ima motnjo delovanja spodnjih sečil kot prvi simptom. Po pogostosti prevladuje čezmerno aktivna mišica detruzor (> 60 %), sledita disinerģija mišice detruzor in zapiralke (25 %) in hipokontraktilna mišica detruzor (20 %) (36). SNM je v tej skupini pomembno izboljšala delovanje spodnjih sečil v primeru disinerģije mišice detruzor in zapiralke, čezmerno aktivnega mehurja in zastajanja urina. Učinki pa so slabši pri tistih pacientih, ki imajo akontraktilno ali hipokontraktilno mišico detruzor (37–39). Učinkovito obvladovanje simptomov motenega delovanja spodnjih sečil je pri pacientih z multiplo sklerozo izjemno pomembno, saj se bolezen pogosto pojavi pri mladih odraslih, ki so delovno in socialno aktivni.

V starejši populaciji se povečuje delež nevrodegenerativnih bolezni in z njimi povezanih težav. Na drugem mestu po pogostosti je Parkinsonova bolezen (PB), ki prizadene približno 1 % ljudi, starejših od 60 let (40). Poleg motoričnih simptomov so pridruženi tudi nemotorični, kot so motnje spanja, kognitivne

motnje in motnje v delovanju prebavil in spodnjih sečil (41). Po nekaterih ocenah ima moteno delovanje spodnjih sečil kar 80 % teh pacientov, saj pride zaradi motnje v centralni inhibiciji do čezmerne aktivnosti mišice detruzor in s tem povzročenih simptomov urgence in urgentne inkontinence (42). Zdravljenje z zdravili pogosto ni uspešno, simptome pa lahko zdravila za PB celo poslabšajo (43), zato je pri tej skupini pacientov uporaba SNM primerna, zaradi pomanjkanja večjih raziskav pa še ni uvrščena v smernice.

Iz podobnih razlogov je SNM »off-label« indikacija tudi pri pacientih z refraktarno bolečino zaradi nevralgije pudendalnega živca. Pot do diagnoze je običajno dolga. Zdravljenje se začne s protibolečinskimi zdravili, fizioterapijo medeničnega dna, pudendalnim blokom, kasneje lahko tudi s kirurško dekompresijo. Več kot 40 % pacientov ugodno odgovori na terapijo prvega izbora (44), pri ostalih pacientih pa preizkušanje različnih možnosti zdravljenja pogosto nima pričakovanega učinka. SNM v teh primerih predstavlja dodatno možnost zdravljenja, pri kateri se nakazujejo ugodni rezultati (45).

Zadržki za SNM pri nevroloških pacientih so bili predvsem posledica nekompatibilnosti prvih stimulatorjev z magnetno-rezonančnimi (MR) napravami, saj je pri večini pacientov pogosto potreba po kontrolnih MR slikanjih. Novejši stimulatorji so kompatibilni z 1,5 T MR napravo, zato teh zadržkov ni več (46, 47).

## Kontraindiciranosti

Kontraindiciranosti za SNM ni veliko. Absolutna kontraindiciranost so neučinkovitost v testni fazi, nezmožnost upravljanja z napravo in nosečnost; relativno kontraindiciranost predstavljajo hitro napredujoča nevrološka bolezen, popolna okvara hrbtnjače, potreba po pogostem MR slikanju (razen glave) in prisotnost nenormalne anatomije križnice (17).

## ZAKLJUČEK

Sakralna nevromodulacija je minimalno invazivno zdravljenje, ki ima pomembne uspehe na področju zdravljenja motenj v delovanju spodnjih sečil in prebavil. Izpopolnjene in prilagojene naprave so kompatibilne z MR slikanjem, kar je razširilo njihovo uporabo tudi na populacijo nevroloških pacientov. Ob vse večjem številu pacientov, pri katerih je SNM uporabljena, se z leti dodajajo nove indiciranosti in možnosti zdravljenja, tudi na področju zdravljenja bolečine v medenici in pri poškodbah hrbtnjače, uporaba pa se je razširila še na zdravljenje otrok.

### Literatura:

- de Groat WC. Anatomy and physiology of the lower urinary tract. *Urol Clin North Am.* 1993;20(3):383-401.
- Blok BFM. Central pathways controlling micturition and continence. *Urology.* 2002;59(5 Suppl 1):13-7.
- de Groat WC, Griffiths D, Yoshimura N. Neural control of the lower urinary tract. *Compr Physiol.* 2015;5(1):327-96.
- Blok BFM. Sacral neuromodulation for the treatment of urinary bladder dysfunction: mechanism of action and future directions. *Bioelectron Med (Lond).* 2018;1(1):85-94. Dostopno na: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/bem-2017-0003> (citirano 22. 3. 2023).
- Leng WW, Morrisroe SN. Sacral nerve stimulation for the overactive bladder. *Urol Clin North Am.* 2006;33(4):491-501.
- Gonella J, Bouvier M, Blanquet F. Extrinsic nervous control of motility of small and large intestines and related sphincters. *Physiol Rev.* 1987;67(3):902-61.
- Drake MF, Fowler CJ, Griffiths D, Mayer E, Paton JF, Birder L. Neural control of the lower urinary and gastrointestinal tracts: supraspinal CNS mechanisms. *Neurourol Urodyn.* 2010;29(1):119-27.
- Vitton V, Grimaud JC, Bouvier M, Abysique A. Supraspinal control of external anal sphincter motility: effects of vesical distension in humans and cats. *Neurogastroenterol Motil.* 2006;18(11):1031-40.
- Fowler CJ. The perspective of a neurologist on treatment-related research in faecal and urinary incontinence. *Gastroenterology.* 2004;126(1 Suppl 1):S172-4.
- Tanagho EA, Schmidt RA. Electrical stimulation in the clinical management of the neurogenic bladder. *J Urol.* 1988;14(6):1331-9.
- Matzel KE, Stadelmeier U, Hohenfellner M, Gall FP. Electrical stimulation of sacral spinal nerves for treatment of faecal incontinence. *Lancet.* 1995;346(8983):1124-7.
- Gourcerol G, Vitton V, Leroi AM, Michot F, Abysique A, Bouvier M. How sacral nerve stimulation works in patients with faecal incontinence. *Colorectal Dis.* 2011;13(8):e203-11.
- Gill BC, Pizzaro-Berdichevsky J, Bhattacharyya PK, Brink TS, Marks BK, Quirouet A, et al. Real-time changes in brain activity during sacral neuromodulation for overactive bladder. *J Urol.* 2017;198(6):1379-85.
- Katuwal B, Bhullar J. Current position of sacral neuromodulation in treatment of fecal incontinence. *Clin Colon Rectal Surg.* 2021;34(1):22-7.
- Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L, Vasavada SP. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU Guideline Amendment 2019. *J Urol.* 2019;202(3):558-63.
- Schmidt RA, Jonas U, Oleson KA, Janknegt RA, Hassouna MM, Siegel SW, et al. Sacral nerve stimulation for treatment of refractory urinary urge incontinence. Sacral nerve stimulation study group. *J Urol.* 1999;162(2):352-7.
- Goldman HB, Lloyd JC, Noblett KL, Carey MP, Castaño Botero JC, Gajewski JB, et al. International Continence Society best practice statement for use of sacral neuromodulation. *Neurourol Urodyn.* 2018;37(5):1823-48.
- Datta SN, Chaliha C, Singh A, Gonzales G, Mishra VC, Kavia RB, et al. Sacral neurostimulation for urinary retention: 10-year experience from one UK centre. *BJU Int.* 2008;101(2):192-6.
- De Ridder D, Ost D, Bruyninckx F. The presence of Fowler's syndrome predicts successful long-term outcome of sacral nerve stimulation in women with urinary retention. *Eur Urol.* 2007;51(1):229-33.
- Comiter CV. Sacral neuromodulation for the symptomatic treatment of refractory interstitial cystitis: a prospective study. *J Urol.* 2003;169(4):1369-73.
- Gajewski JB, Al-Zahrani AA. The long-term efficacy of sacral neuromodulation in the management of intractable cases of bladder pain syndrome: 14 years of experience in one center. *BJU Int.* 2011;107(8):1258-64.

22. Ghazwani YQ, Elkelini MS, Hassouna MM. Efficacy of sacral neuromodulation in treatment of bladder pain syndrome: long-term follow-up. *Neurourol Urodyn*. 2011;30(7):1271-5.
23. Paquette IM, Varma MG, Kaiser AM, Steele SR, Rafferty JF. The American Society of Colon and Rectal Surgeons' clinical practice guideline for treatment of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum*. 2015;58(7):623-36.
24. O'Connell PR. Surgery for faecal incontinence. *Incontinence*. 6th ed. ICS, 2017: 2087-142. Dostopno na: [https://www.ics.org/publications/ici\\_6/Incontinence\\_6th\\_Edition\\_2017\\_eBook\\_v2.pdf](https://www.ics.org/publications/ici_6/Incontinence_6th_Edition_2017_eBook_v2.pdf) (citirano 21. 3. 2023).
25. Carrington EV, Evers J, Grossi U, Dinning PG, Scott SM, O'Connell PR, et al. A systematic review of sacral nerve stimulation mechanisms in the treatment of fecal incontinence and constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(9):1222-37.
26. Al Asari S, Meurette G, Mantoo S, Kubis C, Wyart V, Lehur PA. Percutaneous tibial nerve stimulation vs sacral nerve stimulation for faecal incontinence: a comparative case-matched study. *Colorectal Dis*. 2014;16(11):O393-9.
27. Thin NN, Horrocks EJ, Hotouras A, Palit S, Thaha MA, Chan CL, et al. Systematic review of the clinical effectiveness of neuromodulation in the treatment of faecal incontinence. *Br J Surg*. 2013;100(11):1430-47.
28. Thomas GP, Bradshaw E, Vaizey CJ. A review of sacral nerve stimulation for faecal incontinence following rectal surgery and radiotherapy. *Colorectal Dis*. 2015;17(11):939-42.
29. Ratto C, Ganio E, Naldini G, Gins. Long-term results following sacral nerve stimulation for chronic constipation. *Colorectal Dis*. 2015;17(4):320-8.
30. Paquette IM, Varma M, Ternent C, Melton-Meaux G, Rafferty JF, Feingold D, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons' clinical practice guideline for the evaluation and management of constipation. *Dis Colon Rectum*. 2016;59(6):479-92.
31. Zerbib F, Simon M, Denost Q, Germain C, Mion F, Leroi AM, et al. Randomized clinical trial of sacral nerve stimulation for refractory constipation. *Br J Surg*. 2017;104(3):205-13.
32. Kessler TM, La Framboise D, Trelle S, Fowler CJ, Kiss G, Pannek J, et al. Sacral neuro-modulation for neurogenic lower urinary tract dysfunction: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2010;58(6):865-74.
33. Peters KM, Kandagatla P, Killinger KA, Wolfert C, Boura JA. Clinical outcomes of sacral neuromodulation in patients with neurologic conditions. *Urology*. 2013;81(4):738-43.
34. Lombardi G, Musco S, Celso M, Ierardi A, Nelli F, Del Corso F, et al. Intravesical electro-stimulation versus sacral neuromodulation for incomplete spinal cord patients suffering from neurogenic non-obstructive urinary retention. *Spinal Cord*. 2013;51(7):571-8.
35. Hennessey A, Robertson NP, Swingler R, Compston DA. Urinary, faecal and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 1999;246(11):1027-32.
36. Rahnema MS. Neuromodulation for functional bladder disorders in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2020;26(11):1274-80.
37. Minardi D, Muzzonigro G. Sacral neuromodulation in patients with multiple sclerosis. *World J Urol*. 2012;30(1):123-8.
38. Marinkovic SP, Gillen LM. Sacral neuromodulation for multiple sclerosis patients with urinary retention and clean intermittent catheterization. *Int Urogynecol J*. 2010;21(2):223-8.
39. Andretta E, Simeone C, Ostardo E, Pastorello M, Zuliani C. Usefulness of sacral nerve modulation in a series of multiple sclerosis patients with bladder dysfunction. *J Neurol Sci*. 2014;347(1-2):257-61.
40. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol*. 2016;15(12):1257-72.
41. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;22 Suppl 1:S119-22.
42. McDonald C, Winge K, Burn DJ. Lower urinary tract symptoms in Parkinson's disease: prevalence, aetiology and management. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;35:8-16.
43. Uchiyama T, Sakakibara R, Yamamoto T, Ito T, Yamaguchi C, Awa Y, et al. Comparing bromocriptine effects with levodopa effects on bladder function in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(16):2386-90.
44. Pereira A, Perez-Medina T, Rodriguez-Tapia A, Rutherford S, Millan I, Iglesias E, et al. Chronic perineal pain: analyses of prognostic factors in pudendal neuralgia. *Clin J Pain*. 2014;30(7):577-82.
45. Guo KK, Wang L, Liu F, Niu JJ, Wang C, You SH, et al. Sacral nerve stimulation in patients with refractory pudendal neuralgia. *Pain Physician*. 2022;25(4):E619-27.
46. Quirouet A, Bhattacharyya PK, Dielubanza EJ, Gill BC, Jones SE, Goldman HB. Sacral neuromodulation device heating during lumbar and pelvic MRI - a phantom study. *Urology*. 2017;107:61-6.
47. Medtronic: 2017 Sacral neuromodulation systems. Dostopno na: <https://asiapac.medtronic.com/content/dam/medtronic-com/products/product-performance/ppr-reports/2017-SNS-Report.pdf> (citirano 21. 3. 2023).



# NEW PERSPECTIVES IN REHABILITATION OF PATIENTS WITH METABOLIC CONDITIONS

## NOVE MOŽNOSTI REHABILITACIJE PACIENTOV S PRESNOVNIMI MOTNJAMI

**Prof. Paolo Capodaglio, MD**

Istituto Auxologico Piancavallo di Oggebbio (Verbania), Italy

### Abstract

Given the rates of persons with disabilities or post-acute conditions who are also obese, it appears of importance for PRM specialists to familiarise themselves with the principles in rehabilitation of metabolic conditions. Obesity is a chronic condition often associated with multiple comorbidities that can have disabling consequences. Most research on obesity treatment has focused on life-style modification, pharmacological treatment and on bariatric surgery. Unfortunately, with severe obesity being chronic and disabling, such “weight centred” approach has excluded those patients with advanced disease stage (with established/end stage organ damage, significant/severe psychopathology and functional limitations) who are either poor candidates for surgery or in whom weight loss alone (especially in sarcopenic obesity) is unlikely to significantly reverse quality-of-life reduction and disability. If advanced-stage obesity represents a disabling disease in a multidimensional perspective, a multidisciplinary and integrated rehabilitative approach is required. According to current guidelines, the management of severe obesity in a rehabilitative setting should be multidisciplinary and characterised by the integration of nutritional, physical/functional rehabilitation, psycho-educational, and rehabilitative nursing interventions in relation to the clinical complexity of obesity. The intensity of the rehabilitative interventions should depend on the level of severity and comorbidities, frailty of the psychological status, degree of disability and quality of life of the patient. The rehabilitative setting must be structurally adequate to the needs of patients with excess body mass in terms of availability of bariatric lifting and transferring aids. The existing recommendations in rehabilitation of patients with obesity, the current rehabilitation perspectives and the new adjuvant treatment options will be discussed.

### Key words:

severe obesity; quality of life; disability; multidisciplinary rehabilitation; guidelines

### Povzetek

*Glede na razširjenost debelosti med osebami z zmanjšanimi zmoglostmi ali subakutnimi stanji, je za specialiste fizikalne in rehabilitacijske medicine pomembno, da se seznanijo z načeli rehabilitacije pri presnovnih boleznih. Debelost je kronično stanje, ki je pogosto povezano s številnimi sočasnimi obolenji, ki imajo lahko za posledico zmanjšane zmoglosti. Večina raziskav na področju zdravljenja debelosti se osredotoča na spremembo življenjskega sloga, zdravljenje z zdravili ali kirurško zmanjšanje želodca. Žal pa je huda debelost kronična in močno zmanjšuje človekove zmoglosti, zato s tovrstnim »na težo osredotočenim« pristopom izločimo paciente z napredovano boleznijo (z začetnimi ali dokončnimi poškodbami organov, znatnimi ali hudimi duševnimi težavami in funkcionalnimi omejitvami), ki bodisi niso primerni za kirurški poseg bodisi pri njih samo zmanjšanje teže (zlasti pri sarkopenični debelosti) najbrž ne bo zaustavilo zmanjševanja kakovosti življenja oziroma zmoglosti. Če je napredovana debelost bolezen, ki povzroča zmanjšanje zmoglosti v več razsežnostih, je potreben multidisciplinaren in integriran pristop k rehabilitaciji. V skladu s trenutnimi smernicami mora biti obravnava hude debelosti v rehabilitacijski ustanovi multidisciplinarna in mora združevati prehransko, telesno oziroma funkcionalno in psihološko-pedagoško rehabilitacijo ter rehabilitacijsko zdravstveno nego v skladu s klinično kompleksnostjo debelosti. Intenzivnost rehabilitacijskih ukrepov je odvisna od stopnje debelosti in sočasnih obolenj, psihološke krhkosti, stopnje zmanjšanja zmoglosti in kakovosti življenja pacienta. Rehabilitacijsko okolje mora ustrezati potrebam pacientov s preveliko telesno maso z vidika razpoložljivosti pomagala za dviganje trebuha in premikanje. Predavanje bo obravnavalo obstoječa priporočila za rehabilitacijo pacientov z debelostjo, nove možnosti na tem področju in nove oblike dopolnilnega zdravljenja.*

### Ključne besede:

*huda debelost; kakovost življenja; zmanjšane zmoglosti; multidisciplinarna rehabilitacija; smernice*

# PREHRANA ZA MIŠICE

## NUTRITION FOR MUSCLES

izr. prof. dr. Nada Rotovnik Kozjek, dr. med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Onkološki Inštitut, Ljubljana

<sup>2</sup>Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

### Povzetek

Prehrana odločilno vpliva na količino in funkcijo mišične mase preko širokega spektra prehranskih ukrepov. Prehranske strategije so lahko usmerjene v hipertrofijo, moč in maso mišic, njihovo rast in izgradnjo, ponovno pridobitev mišične mase in regeneracijo po poškodbah. Tem ciljem so večinoma namenjene tudi prehranske strategije v rehabilitacijski medicini. Za vzdrževanje in izboljšanje mišične mase je v prvi vrsti treba preprečevati energijsko in hranilno neustrezno prehrano ter različne oblike stradanja. Ustrezni prehranski ukrepi pri vadbi mišic omogočajo akutno adaptacijo na vadbene dražljaje in regeneracijo mišic ter ostalih povezanih fizioloških sistemov po vadbi. Zato prehranska priporočila, prehranska obravnava in načrtovanje prehranske strategije pri telesni dejavnosti sledijo priporočilom s področja klinične in športne klinične prehrane o energetskem in hranilnem vnosu ter o nadomeščanju tekočin pri specifičnih zahtevah telesne aktivnosti ali športa. Priporočila za prehrano aktivnih starostnikov so tudi dobro splošno izhodišče za prehranski vnos beljakovin pri rehabilitacijskih zdravstvenih ukrepih za vzdrževanje in izboljšanje mase in funkcije mišic.

### Ključne besede:

mišice; presnova; nizka mišična masa; klinična prehrana; telesna vadba

### Abstract

*Nutrition has a decisive influence on the amount and function of muscle mass through a wide range of nutritional measures. Nutritional strategies can be aimed at hypertrophy, strength and muscle mass, muscle growth and construction, regaining muscle mass and regeneration after injuries. Nutritional strategies in rehabilitation medicine are mostly aimed at these same goals. In order to maintain and improve muscle mass, it is firstly and foremostly necessary to prevent inadequate energy intake and nutritionally inadequate nutrition, as well as various forms of starvation. Adequate nutritional measures during muscle training enable acute adaptation to training stimuli and regeneration of muscles and other related physiological systems after training. Therefore, nutritional recommendations, nutritional treatment and planning of a nutritional strategy for physical activity follow recommendations from the field of clinical and sports clinical nutrition on energy and nutrient intake and fluid replacement for specific requirements of physical activity or sport. Dietary recommendations for the active elderly are also a good general starting point for dietary protein intake in rehabilitative health interventions to maintain and improve muscle mass and function.*

### Keywords:

*muscles; metabolism; low muscle mass; clinical nutrition; physical exercise*

## UVOD

Prehrana odločilno vpliva na količino in funkcijo mišične mase preko širokega spektra prehranskih ukrepov. Prehranske strategije so lahko usmerjene v hipertrofijo, moč in maso mišic, njihovo rast in izgradnjo, ponovno pridobitev mišične mase in regeneracijo po poškodbah. Tem ciljem so večinoma namenjene tudi prehranske strategije v rehabilitacijski medicini. V klinični praksi pa se ob tem pogosto zapleta, saj enostavnega prehranskega recepta za doseganje teh učinkov ni! Pri posameznikih je za ustrezno prehransko podporo ali terapijo, ki podpira izgradnjo in delovanje mišic, potrebna prehranska obravnava na strokovnih izhodiščih

klinične prehrane. Zato je za klinično uporabo prehranskih ukrepov pri vzdrževanju in izboljšanju količine in kakovosti mišične mase ter njenih različnih funkcij treba poznati in razumeti fiziološko vlogo mišic ter njihove spremembe v različnih bolezenskih stanjih.

### Fiziološka vloga mišic

Mišice predstavljajo največje tkivo v telesu in obsegajo 40–50 % skupne telesne mase (TM) zdravega odraslega (1, 2). Kot sekretorni endokrini organ omogočajo presnovno homeostazo glukoze, aminokislin in maščob ter so tudi ključni rezervoar beljakovin v telesu (2, 3–5). Njihove presnovne adaptacije modificirajo

potek bolezenskih stanj; kakovost mišične mase je pomemben napovednik mortalitete. Uravnavajo delovanje imunskega sistema in omogočajo gibanje (lokomocija, dihanje, hranjenje) (6,7).

Telesna dejavnost na različne načine vključuje mišično maso in predstavlja neposredno uravnavanje presnove in funkcije telesa (8). Citokini in drugi peptidi, ki jih mišice proizvajajo, izražajo in se sproščajo iz mišičnih vlaken imajo parakrine ali endokrine učinke ter jih opredeljujemo kot "miokine". Odličen primer prikaza znanstvenih izsledkov o kompleksnem zdravstveno ugodnem učinku telesne dejavnosti do leta 2018 je obsežno prikazana v znanstvenem poročilu, ki ga je leta 2018 pripravila zdravstvena administracija ameriške vlade (9).

Ob znanih zdravstveno ugodnih učinkih mišične mase in telesne dejavnosti vemo tudi, da znižana mišična masa predstavlja močan in neodvisen negativni napovedni dejavnik zdravja in obvladovanja bolezenskih stanj (10). Znižana mišična masa vodi do gibalnih omejitev oziroma invalidnosti, povezna je z daljšo hospitalizacijo, več pooperativnimi zapleti in krajšim preživetjem; zvišuje tudi potrebo po rehabilitaciji in negativno vpliva na kakovost življenja.

## Prehrana za mišice

Za vzdrževanje in izboljšanje mišične mase je v prvi vrsti treba preprečevati energijsko in hranilno neustrezno prehrano ter različne oblike stradanja.

Podlaga prehranskih strategij za prehrano mišic so znanstvene ugotovitve o osnovnih mehanizmih fizioloških, molekularnih in celičnih pojavov, ki so značilni za mišično tkivo v mirovanju in pri gibanju, vključno s procesom okrevanja po telesni vadbi. Ključni cilji prehranske podpore so tako zagotavljanje presnovnih goriv (hranil), ki omogočijo energijsko podporo v pravi količini in ob pravem času za vzdrževanje mišic in njihovo delo, ustrezne količine beljakovin v pravem trenutku kot del ustreznih obrokov ob primernem času in zagotavljanje zadostne energije za regeneracijo (11). Strateško prilagojen vnos ključnih hranilnih substratov za presnovne potrebe telesa in mišic s hrano ima takojšnje učinke in dolgoročne učinke na počutje, zdravje in zmogljivost (12).

### Neustrezna prehrana in stradanje

Negativne posledice pomanjkljive prehrane so metodološko dokumentirane v »Minnesota eksperimentu med 2. svetovno vojno« (13). V raziskavi so sodelovali moški prostovoljci, pričeli so jo novembra 1944 s 3-mesečnim standardiziranim obdobjem, ko so imeli dnevni vnos hrane z energijsko vrednostjo ~3200 kcal (13,389 kJ) /dan. Nato je bil vnos hrane naslednjih 6 mesecev polstradalnega obdobja ~1800 kcal (7531 kJ) /dan. Znanstveni izsledki raziskave so zbrani v znanstveni monografiji »Biologija stradanja pri človeku« (*angl.* The Biology of Human Starvation), v kateri so opisani kompleksni učinki nezadostnega vnosa hrane na človeško telo (14). Ta znanja so koristna tudi v rehabilitacijski medicini, ker nam poznavanje mehanizmov delnega stradanja pojasnjuje tudi morebitno slabo uspešnost rehabilitacije mišic in

seveda tudi drugih fizioloških sistemov. V vsakodnevni klinični praksi se zaradi neurejene prehrane (pato)fiziološki mehanizmi stradanja pogosto vklapljujejo. Neredko njihovo pojavnost spodbujajo tudi različne prehranske mode in nekritična uporaba prehranskih dopolnil ter nadomestkov, ki jih posamezniki uživajo namesto običajne, njim primerne hrane. Pri razumevanju vpliva nezadostne prehrane je potrebno tudi razumevanje presnovnih posledic različnih oblik stradanja na zdravje mišic (15). Najbolj so prizadete pri stresnem stradanju. Izguba mišične mase predstavlja tudi fenotipsko diagnostično merilo za diagnozo podhranjenosti (16).

### Prehranske strategije za mišice

Mišični odziv na prehransko podporo je tesno povezan z odzivom posameznikovega telesa (odziv celic, organov) na različne oblike gibanja. V osnovi ga narekuje energijska preskrba, ki je telesu na voljo, dostopnost posameznih hranil, hormonsko okolje in presnovno stanje (17). Na presnovno stanje neposredno vpliva stanje prehranjenosti posameznika, zato ga je treba opredeliti pred vsako vadbo, pri kateri so terapevtska tarča mišice (18).

Ustrezni prehranski ukrepi pri vadbi mišic omogočajo akutno adaptacijo na vadbene dražljaje in regeneracijo mišic ter ostalih povezanih fizioloških sistemov po vadbi. Zato prehranska priporočila, prehranska obravnava in načrtovanje prehranske strategije pri telesni dejavnosti sledijo priporočilom s področja klinične in športne klinične prehrane o energetskem in hranilnem vnosu ter nadomeščanju tekočin pri specifičnih zahtevah telesne aktivnosti ali športa (19–21). Za zdrave posameznike to pomeni individualno prilagajanje priporočil javnega zdravja za njihovo populacijsko skupino. Pri bolnikih pa izhajamo iz kliničnih priporočil za prehrano pri različnih bolezenskih stanjih, ki jih je treba v primeru mišične vadbe ustrezno nadgraditi s priporočili klinične športne prehrane (17, 19, 21).

Dober primer so populacijsko prilagojena priporočila za prehrano starostnikov, ki so bila narejena na osnovi raziskave PANGeA (20). Priporočila te raziskave v veliki meri sovpadajo s sodobnimi priporočili klinične prehrane za starostnike in priporočili za vnos beljakovin pri starostniki PROT-AGE skupine (23, 24).

Priporočila za prehrano aktivnih starostnikov so tudi dobro splošno izhodišče za prehranski vnos beljakovin pri rehabilitacijskih zdravstvenih ukrepih za vzdrževanje in izboljšanje mase in funkcije mišic. Zato kot primer za zaključek podajam priporočila skupine PROT –AGE strokovnjakov. Ta priporočila vnos beljakovin za zdrave starejše odrasle 1.0 do 1.2 g/kg TM/dan (npr. za moškega, težkega 80 kg, je priporočen dnevni vnos od 80 g do 96 g beljakovin). Podobno priporočilo bi lahko prenesli na posameznika, ki se na primer rehabilitira po ortopedskem ali drugem kirurškem posegu in je sicer zdrav. Vnos beljakovin na vsak obrok naj znaša 25–30 g, vsebuje pa naj 2,5–2,8g aminokislina levicin (najdemo jo v mleku, ovsenih kosmiči, arašidih, ribah, perutninskem mesu, pšeničnih kalčkih, mandljih in jajčnem beljaku). Pomembno je, da za optimalno proteinsko sintezo vnos beljakovin enakomerno porazdelimo v tri glavne obroke čez dan, saj tako zagotovimo zadostno preskrbo aminokislina za izgradnjo beljakovin v telesu.

Pri telesno dejavnih starejših je priporočeni dnevni vnos beljakovin nekoliko višji, in sicer od 1,2 do 1,5 g/kg TM na dan. Splošno navodilo za uživanje beljakovin po telesni vadbi je zaužitje 20–25 g beljakovin, praviloma z običajno lahko prebavljivo hrano (sadni jogurti, skuta z medom, čokoladno mleko itd.). Posebno navodilo velja za vadbo moči (mišic). Pri vadbi moči je treba zaužiti mešani obrok, ki vsebuje 25–30 g beljakovin, nekaj ur (3–4) pred vadbo; po telesni vadbi pa ta obrok dopolnimo z lahko prebavljivim beljakovinskim virom, ki vsebuje 30–40 g beljakovin. Ob tem je seveda treba poudariti, da je prioriteta vedno najprej zagotovitev ustreznega energijskega vnosa z ogljikovimi hidrati in sočasno zadosten vnos mikrohranil. Kadar je mogoče, naj se vsi prehranski vnosi zagotovijo z običajno prehrano. V primeru, da energijskih in hranilnih potreb ni mogoče zagotoviti z običajno hrano, je treba izvesti prehransko obravnavo. Na osnovi prehranskega pregleda lahko dodamo ustrezno medicinsko hrano, ki vsebuje tudi farmakonutricijo s specifičnimi učinki na mišično maso (npr.  $\beta$ -hidroksi- $\beta$ -metilbutirat (HMB), omega 3 maščobne kisline).

## Zaključek

Prehrana za mišice obsega širok spekter prehranskih ukrepov, ki so namenjeni različnim zdravstvenim ukrepom za vzdrževanje in izboljšanje mišične mase in njenih različnih funkcij. Pri odraslih zdravih posameznikih je v ta namen potrebna individualna prilagoditev priporočil za prehrano s področja preventivne prehrane, z upoštevanjem smernic klinične športne prehrane. V primeru starostnikov in kroničnih bolnikov pa je treba izhajati iz priporočil klinične prehrane za različna bolezenska stanja, v katera se ustrezno vključijo priporočila klinične športne prehrane.

## Literatura:

- Rolfé DF, Brown GC. Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals. *Physiol Rev.* 1997;77:731-58.
- Baskin KK, Winders BR, Olson EN. Muscle as a "mediator" of systemic metabolism. *Cell Metab.* 2015;21(2):237-48.
- Pedersen BK. Edward F. Adolph distinguished lecture: muscle as an endocrine organ: IL-6 and other myokines. *J Appl Physiol* (1985). 2009;107(4):1006-14.
- Arnold AS, Egger A, Handschin C. PGC- $\alpha$  and myokines in the aging muscle- a mini review. *Gerontology.* 2011;57(1):37-43.
- Lightfoot A, McArdle A, Griffiths RD. Muscle in defense. *Crit Care Med.* 2009;37 10 Suppl:S384-90.
- Ferrando AA, Lane HW, Stuart CA, Davis-Street J, Wolfe RR. Prolonged bed rest decreases skeletal muscle and whole-body protein synthesis. *Am J Physiol.* 1996;270 4 Pt. 1:E627-33.
- Flynn MG, McFarlin BK, Markofski MM. The anti-inflammatory actions of exercise training. *Am J Lifestyle Med.* 2007;1(3):220-35.
- Pedersen BK, Akerström TC, Nielsen AR, Fischer CP. Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol* (1985). 2007;103(3):1093-8.
- 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. Washington: Department of Health and Human Services: 2018. Dosegljivo na: [https://health.gov/sites/default/files/2019-09/PAG\\_Advisory\\_Committee\\_Report.pdf](https://health.gov/sites/default/files/2019-09/PAG_Advisory_Committee_Report.pdf) (citirano 20. 4. 2023).
- Prado CM, Purcell SA, Alish C, Pereira SL, Deutz NE, Heyland DK, et al. Implications of low muscle mass across the continuum of care: a narrative review. *Ann Med.* 2018;50(8):675-93.
- IOC consensus statement on sports nutrition 2010. *J Sports Sci.* 2011;29 Suppl 1:S3-4.
- Katch VL, McArdle WD, Katch FI. *Essentials of exercise physiology.* 4th ed. Philadelphia : Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health, cop. 2011.
- Kalm LM, Semba RD, They starved so that others be better fed: remembering Ancel Keys and the Minnesota Experiment. *J Nutr.* 2005;135(6):1347-52.
- Keys A. *The biology of human starvation by Ancel Keys [and others.]* Minneapolis: Univ. of Minnesota Press, cop. 1950.
- Sobotka L, ed. *Basics in clinical nutrition.* 5th edition. Prague: Galén; 2019.
- Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - a consensus report from the global clinical nutrition community. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019;10(1):207-17.
- Burke L, Deakin V, Minehan M, eds. *Clinical sports nutrition.* 6th ed. Sydney: McGraw Hill; 2021.
- Rotovnik Kozjek N, Tonin G, Puzigaća L, Veninšek G, Pirkmajer S, Košir Božič T et al. *Zdrav Vest*, 2023, v tisku.
- ESPEN guidelines & consensus papers. European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. Dostopno na <https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines> (citirano 20. 4. 2023).
- Rotovnik Kozjek N. Klinična športna prehrana. *Med Razgl.* 2014;53(4):555-64.
- Rotovnik Kozjek N, Melzer K, Carlsohn A, Soeters P. Nutrition in sports. In: Sobotka L, ed. *Basics in clinical nutrition.* 5th ed. Prague: Galén; 2019: 635-51.
- Rotovnik Kozjek N, Situlin R, Gabrijelčič Blenkuš M, Mohorko N, Šimunič B, Pišot R. Nutrition recommendations for older adults. Koper: Univerzitetna založba Annales; 2015.
- Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr.* 2019;38(1):10-47.
- Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(8):542-59.

# REHABILITACIJA PODHRANJENEGA PACIENTA – KJE SMO IN KAM NAPREJ? REHABILITATION OF A MALNURISHED PATIENT – PRESENT AND FUTURE?

asist. dr. Neža Majdič, dr. med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije Soča, Ljubljana

<sup>2</sup>Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

## Povzetek

### Izhodišča:

Prehranski obravnavi se znotraj rehabilitacije v zadnjih letih posveča vedno več pozornosti. Paciente prehransko in presnovno ogroža veliko različnih dejavnikov, med katerimi so najpogostejši dolgotrajna neaktivnost, slab apetit, povečane energijsko hranilne potrebe ob vključevanju v terapije, občasno tudi motnje požiranja in pridružena kronična sistemska obolenja. Z optimalno prehransko podporo lahko pacientu omogočimo hitrejši napredek in celjenje ter zmanjšamo pojavnost zapletov.

### Metode:

V empirično prospektivno raziskavo, ki je potekala v sklopu projekta NutritionDay, je bilo vključenih 57 pacientov, ki so bili 10. novembra 2022 hospitalizirani na enem od bolnišničnih oddelkov Univerzitetnega rehabilitacijskega inštituta Soča (URI Soča). V analizo smo vključili podatke, pridobljene s pomočjo prehranske anamneze in statusa, presejalnega orodja NRS-2002 in meritve telesne sestave.

### Rezultati:

Glede na merila GLIM je bilo 51 (90 %) vključenih pacientov podhranjenih, od tega 22 (39 %) hudo podhranjenih. Merila za sarkopenijo je doseglo 22 (39 %) pacientov. V skupini pacientov, ki so del telesne mase izgubili v zadnjih šestih mesecih, je bila povprečna izguba 15 % (SD 7 %). V skupini pacientov, ki so telesno maso začeli izgubljati več kot 6 mesecev pred sprejemom, pa je bila povprečna izguba 23 % (SD 9 %). Pri analizi parametrov telesne sestave je bila pri 11 pacientih (20 %) povišana celokupna telesna voda, pri 20 (35 %) je bil znižan indeks nemaščobne mase (FFMI). Le dva pacienta sta imela fazni kot nad petim populacijskim percentilom (glede na starost in spol).

## Abstract

### Background:

*In recent years, attention has increasingly been paid to nutritional treatment as part of the rehabilitation program. Many factors can influence nutritional and metabolic status, the most common of which are long-term inactivity, poor appetite, increased energy and nutritional needs when participating in therapies, occasionally swallowing disorders and chronic systemic diseases. With optimal nutritional support, we can enable the patient to progress and heal faster and reduce the incidence of complications.*

### Methods:

*Fifty-seven patients who were hospitalized on November 10, 2022, in one of the hospital wards of the University Rehabilitation Institute of Republic of Slovenia (URI) were included in the empirical prospective research, which took place as part of the NutritionDay project. In the analysis, we included data obtained with the nutritional anamnesis and status, the NRS-2002 screening tool, and body composition measurements.*

### Results:

*According to the GLIM criteria, 51 (90 %) of the included patients were malnourished, of whom 22 (39 %) were severely malnourished. Twenty-two (39 %) patients met the criteria for sarcopenia. In the group of patients who lost part of their body mass in the last six months, the average loss was 15 % (SD 7 %), and in the group who started losing body mass more than 6 months before admission, the average loss was 23 % (SD 9 %). Within the analysis of body composition parameters, total body water was increased in 11 patients (20 %), and the fat-free mass index (FFMI) was decreased in 20 (35 %). Only two patients had a phase angle above the fifth population percentile (according to age and sex).*

**Zaključek:**

Rezultati raziskave kažejo, da je delež prehransko ogroženih in podhranjenih pacientov v rehabilitacijskem okolju visok, zato je aktivno iskanje teh pacientov nujno. Cilji za prihodnost so usmerjeni predvsem v osveščanje specialistov fizikalne in rehabilitacijske medicine o pomenu in prepoznavanju motenj prehranjenosti ter vključevanje dietetikov na primarno in sekundarno raven zdravstvene oskrbe.

**Ključne besede:**

podhranjenost; telesna sestava; prehranska podpora; rehabilitacija

**Conclusion:**

*The results of the research show that the proportion of nutritionally compromised and malnourished patients in the rehabilitation environment is high, so active screening is essential. The goals for the future are aimed primarily at raising awareness about the importance and recognition of nutrition disorders among physical and rehabilitation medicine specialists, and involving dietitians at the primary and secondary levels of health care.*

**Key words:**

*malnutrition; body composition; nutritional support; rehabilitation*

**UVOD**

Podhranjenost v bolnišničnem okolju je pomemben javnozdravstveni problem tako v razvitih kot manj razvitih državah sveta. Rezultati raziskav kažejo, da je v razvitih državah do 50 % odraslih, sprejetih v bolnišnico, podhranjenih. V populaciji starostnikov pa je ta delež še višji, v domovih za ostarele in drugih negovalnih ustanovah tudi do 90 % (1). Nezdravljena podhranjenost povečuje obolevnost in umrljivost ter posledično predstavlja pomembno finančno breme. Učinkovito ukrepanje je torej ključno za posameznika in družbo (2).

Prehranski podpora v času rehabilitacije se v zadnjih letih posveča vedno več pozornosti. Paciente prehransko in presnovno ogrožajo različni dejavniki, med katerimi so najpogostejši dolgotrajna neaktivnost, slab apetit, povečane energijsko hranilne potrebe ob vključevanju v terapije in / ali nevrološka simptomatika (tremor, fascikulacije, spastičnost, diskinezija, mioklonus itd.), občasno tudi motnje požiranja in pridružena kronična sistemska obolenja (3–6). Prehranska obravnava je torej pomemben sestavni del rehabilitacijskega programa. Z optimalno prehransko podporo lahko pacientu omogočimo hitrejši napredek in celjenje ter zmanjšamo pojavnost zapletov (7, 8). Za doseganje zelenega učinka pa je ključnega pomena pacientova motivacija in sodelovanje.

**Najpogostejše motnje prehranjenosti v rehabilitacijskem okolju**Podhranjenost

Za postavitev diagnoze podhranjenost po priporočilih Evropskega združenja za klinično prehrano (ESPEN) uporabljamo merila GLIM (*angl.* Global Leadership Initiative on Malnutrition) (9), ki zajemajo tri fenotipska merila (upad telesne mase, nizek indeks telesne mase, znižana mišična masa) in dve etiološki (znižan vnos, prisotnost vnetja) merili. Podhranjenost je dokazano povezana z večjim številom in resnostjo zdravstvenih zapletov, daljšo ležalno dobo v bolnišnici, nižjo mišično maso, upočasnjem in

slabšim celjenjem ran, slabšim delovanjem imunskega sistema, motenim delovanjem prebavil, slabšo kognitivno funkcijo, slabšim delovanjem kardiorespiratornega sistema in slabšo kakovostjo življenja (10, 11).

Sarkopenija

Strokovni izraz za progresivno in generalizirano izgubo skeletnih mišic, pri čemer sta (lahko) dodatno prisotna tudi slabša mišična moč in nizka telesna zmogljivost, je sarkopenija. Vzrokov za upad mišične mase je več: neaktivnost, staranje, slaba prehranjenost, določena zdravila in širok spekter poškodb oziroma bolezni. Za postavitev diagnoze sarkopenija potrebujemo oceno mišične moči (npr. dinamometrija), mišične mase (meritev telesne sestave) in funkcije (funkcionalni testi: testi hoje, vstajanja s stola itd.) (11).

Debelost

Za postavitev diagnoze debelost se uporablja indeks telesne mase, ki pa je slab pokazatelj telesne sestave. Raziskave debelost povezujejo s številnimi zapleti: bolezni kardiovaskularnega sistema, arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, dislipidemija, metabolni sindrom, možganska kap, bolezni prebavil (pankreatitis, zamaščenost in druge bolezni jeter, bolezni žolčnika), onkološke bolezni, osteoartrza itd. V rehabilitacijskem okolju pa debelost dodatno (pomembno) vpliva na funkcioniranje, premeščanje, kakovost spanja, dihanje (apneja v spanju, manj učinkovito dihanje), odvajanje (pogostejša inkontinenca), rane zaradi pritiska (pogostejši nastanek in slabše celjenje), okvare sklepov, pomoč osebnih asistentov in negovalnega osebja (12).

**Področja posebne pozornosti v rehabilitacijskem okolju**Rane

Celjenje akutnih in kroničnih ran je kompleksen in energijsko zelo zahteven fiziološki proces, ki lahko traja tudi več mesecev ali celo let. Akutne rane so posledica poškodbe ali kirurškega

posega, ki se lahko v primeru motenega procesa celjenja razvijejo v kronične. Principi zdravljenja kroničnih ran, kamor sodijo tudi rane zaradi pritiska oziroma preležanine, se razlikujejo glede na vzrok nastanka, vsem pa sta skupni dobra toaleta in prehranska podpora. Pri pacientih z beljakovinsko-energijsko podhranjenostjo je čas celjenja ran podaljšan, zato je z vidika prehranske podpore najpomembnejše zagotavljanje zadostnega vnosa beljakovin in energije. Na hitrejše celjenje pa lahko vplivajo tudi določeni t.i. imunonutrienti, kot sta glutamin in arginin, ki jih v bolnišničnem okolju dodajamo v sklopu medicinske prehranske terapije (7, 12–15).

### Motnje požiranja/ disfagija

Najosnovnejša definicija disfagije je nezmožnost učinkovitega prenosa hrane in tekočine iz ust do želodca. Vzrokov zanjo je več: nevrološka okvara, okvara ob dolgotrajni intubaciji, podhranjenost, psihološki odkloni itd. Poleg logopedске je izrednega pomena tudi prehranska obravnava, ki zajema prilagajanje konsistence in vnosa hrane ter tekočine. V primeru, da z ukrepi nismo uspešni, je potrebna druga pot hranjenja: enteralno hranjenje preko hranilne cevke (npr: nazogastrična sonda - NGS) ali sonde (npr. perkutana endoskopska gastrostoma - PEG) (16, 17).

### Višje energijsko hranilne potrebe ob dodatni telesni aktivnosti

Energijsko hranilne potrebe so v rehabilitaciji med drugim povišane tudi zaradi telesne aktivnosti (fizioterapija, delovna terapija, trening dnevnih aktivnosti na oddelku ...). Zato je treba prilagoditi energijsko hranilni vnos. Poleg ogljikovih hidratov in maščob, ki predstavljajo glavni vir energije, je treba dvigniti tudi vnos beljakovin, ki omogočajo izgradnjo različnih tkiv (mišice, kosti, ligamenti ...). Višji vnos sprva poskušamo zagotoviti z običajno hrano, ki jo po potrebi obogatimo (sladkor, med, olja, maslo, smetana, škrob, beljakovinski praški ...). Če z bogatenjem ne uspemo zadostiti višjim potrebam, poskusimo z uvedbo oralnih prehranskih dopolnil (OPD) ali enteralnimi formulami (enteralna pot hranjenja: preko sonde ali stome). Zadnji ukrep je parenteralna prehrana, za katero je glavna indiciranost moteno delovanje prebavil (18).

### **Prehranska obravnava**

Prehranska obravnava je proces, ki vključuje presejanje, prehransko oceno (prehranska anamneza, antropometrija, meritev telesne sestave, laboratorijske preiskave, ocena funkcioniranja, zmogljivosti in mišične moči) ter načrtovanje prehranske strategije in terapije. S tem namenom je treba oceniti energijsko hranilne in tekočinske potrebe, sledi priprava individualno prilagojene prehranske strategije, uvedba prehranske terapije (nadomeščanje mikrohranil, oligo-/monoelementov in makrohranil; najpogosteje v obliki OPD) in odločanje glede poti hranjenja (enteralno ali parenteralno) (13, 19, 20). Zadnji korak je redno spremljanje učinkov prehranske terapije ter prilagajanje le-te glede na presnovni odziv organizma.

Znotraj prve izvedbe projekta NutritionDay na Univerzitetnem rehabilitacijskem inštitutu Soča (URI Soča) smo v timu za klinično prehrano poleg podatkov, potrebnih za projektno statistiko, pripravili presek stanja pacientov, ki so bili na ta dan vključeni v prehransko obravnavo. Namen je bil natančneje oceniti in z meritvijo telesne sestave ovrednotiti njihovo prehransko stanje.

## **METODE**

### **Opis vzorca in poteka raziskave**

V empirično prospektivno raziskavo, ki je potekala znotraj projekta NutritionDay, je bilo vključenih 57 pacientov, ki so bili 10. novembra 2022 hospitalizirani na enem od bolnišničnih oddelkov Univerzitetnega rehabilitacijskega inštituta Soča (URI Soča). Vse vključene paciente je na prehransko obravnavo že pred omenjenim datumom napotil specialist fizikalne in rehabilitacijske medicine. Glavna indiciranost za napotitev je bila pozitiven rezultat pri presejanju z NRS-2002 orodjem (21). Nekateri pacienti pa so bili napoteni na osnovi kliničnih izkušenj in strokovne presoje zdravnika.

V analizo smo vključili podatke, pridobljene s pomočjo prehranske anamneze in statusa, presejalnega orodja NRS-2002 in meritve telesne sestave z aparatom Bodystat Quanscan 4000 (po protokolu; BODYSTAT®- Body Composition Technology). Vključili smo naslednje parametre telesne sestave: fazni kot (FK), suha pusta telesna masa, indeks nemaščobne mase (*angl.* fat free mass index- FFMI) in status hidracije. Pri treh pacientih meritve telesne sestave zaradi srčnega spodbujevalnika nismo opravili. Na podlagi opisanih podatkov smo s pomočjo meril GLIM in meril za sarkopenijo postavili prehransko diagnozo in zastavili načrt prehranskega zdravljenja (9, 11).

### **Statistična analiza**

Za zbiranje podatkov smo uporabili elektronsko preglednico Microsoft Excel 2019 (Microsoft Corp., Redmond, WA, ZDA, 2019), za analizo in pripravo grafičnih prikazov pa statistični programski paket R studio (R version 4.2.1). Izračunali smo opisne statistike in z neparametričnim eksaktnim Wilcoxonovim testom predznačenih rangov (EWTPR) med seboj primerjali skupini pacientov s pridruženimi stanji z vplivom na prehranski in presnovni status ter paciente brez njih. Mejo statistične značilnosti smo postavili pri  $p = 0,05$ .

## **REZULTATI**

V raziskavo smo vključili 57 pacientov. Pri devetih je bil NRS-2002 presejalni vprašalnik negativen, pri vseh ostalih je bilo prisotno visoko tveganje za podhranjenost. Osnovne značilnosti pacientov so povzete v Tabeli 1.

**Tabela 1:** Opisne statistike za osnovne podatke in laboratorijske parametre.**Table 1:** Descriptive statistics for basic characteristics and laboratory parameters.

Značilnost pacientov <i>Patient characteristic</i>	Vrednost (n=57) <i>Value</i>
Osnovni podatki	
Ženski spol	18 (32 %)
Starost, leta	59 [17] (17, 84)
Oddelek	
A	8 (14 %)
C	20 (35 %)
I	10 (18 %)
II	2 (4 %)
III	17 (30 %)
NRS	
0 - 2	9 (16 %)
3 ali več	48 (84 %)

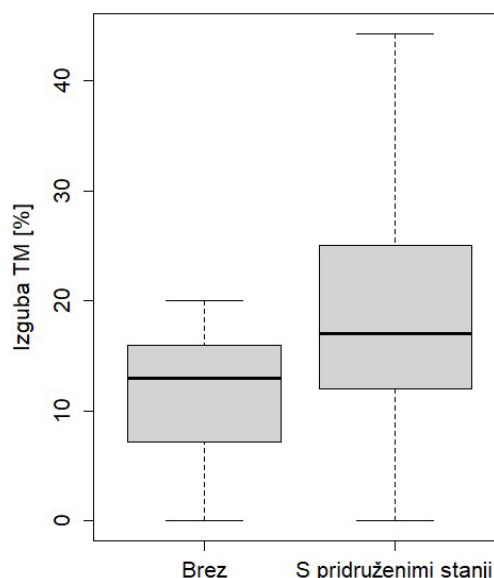
**OPOMBA:** Vrednosti so predstavljene v obliki povprečja [SD] (razpon) za normalno porazdeljene spremenljivke in n (%) za kategorialne spremenljivke.

**NOTE:** Values are mean [SD] (minimum-maximum) for normally distributed continuous data, and n (%) for categorical data.

Časovni interval, v katerem so pacienti izgubili telesno maso, je bil različen. Vključeni so imeli namreč različne osnovne diagnoze, z različnim potekom in trajanjem. Na podlagi enega od meril GLIM (upad telesne mase) smo jih razdelili v skupino, v kateri je prišlo do upada telesne mase v šestih mesecih ali manj in skupino pacientov, ki so telesno maso izgubljali dlje kot šest mesecev. Pacienti prve skupine so v povprečju izgubili 15 % (SD 7 %, razpon 5 %- 37 %), druge pa 23 % (SD 9 %, razpon 11 %- 44 %). Pri šestih pacientih do upada telesne mase v času pred sprejemom ni prišlo.

Od pridruženih stanjih, ki vplivajo na prehranski in presnovni status, je imelo pet pacientov rano zaradi pritiska, deset motnje požiranja, šest spastičnost, šestnajst pa kronične sistemske bolezni (ledvična bolezen, kronična obstruktivna pljučna bolezen, sladkorna bolezen). Skupina pacientov z omenjenimi pridruženimi stanji je v času akutnega zdravljenja izgubila statistično značilno ( $p=0.014$ ) več kilogramov (mediana 17 kg, interkvartilni razpon 12 - 25 kg) kot skupina brez pridruženih stanj (mediana 13 kg, interkvartilni razpon 7- 16 kg). Primerjava je prikazana na Sliki 1.

Dvajset pacientov je ustrezalo drugemu fenotipskemu merilu GLIM - znižan delež puste mase (za moške FFMI<17 kg/m<sup>2</sup>, za ženske pa FFMI<15 kg/m<sup>2</sup>), s pomočjo katerega smo (v kombinaciji z mišično močjo in funkcijo) postavili diagnozo sarkopenija. V Tabeli 2 so povzete frekvence podhranjenosti, sarkopenije in debelosti, na Sliki 2 pa frekvence podhranjenosti glede na oddelek.

**Slika 1:** Kvartilna grafikona za primerjavo srednjih vrednosti izgube telesne mase v času akutnega zdravljenja.**Figure 1:** Box plots for comparison of median weight loss during acute treatment.**Tabela 2:** Frekvence in deleži motenj prehranjenosti in s prehranjenostjo povezanih motenj.**Table 2:** Frequencies and percentage of nutrition disorders and nutrition related conditions.

Motnja <i>Disorder</i>	Vrednost (n= 57) <i>Value</i>
Podhranjenost (GLIM)	
Ni podhranjenosti	6 (10 %)
Zmerna podhranjenost	9 (16 %)
Huda podhranjenost	42 (74 %)
Sarkopenija	22 (39 %)
Debelost	4 (7 %)

**OPOMBA:** Vrednosti so predstavljene v obliki n (%).

**NOTE:** Values are n (%).

Pri enajstih pacientih je bila prisotna hiperhidracija s povišano celokupno telesno vodo (TBW) in vodo v tretjem prostoru, kar smo upoštevali tudi pri interpretaciji FFMI. Pri moških je bil povprečen delež TBW 54,4 % (SD 7,3 %, razpon 41,8 - 67,8 %), pri ženskah pa 54,8 % (SD 8,4 %, razpon 42,2 - 72,6 %). Opisne statistike za FFMI in fazni kot glede na spol so povzete v Tabeli 3.

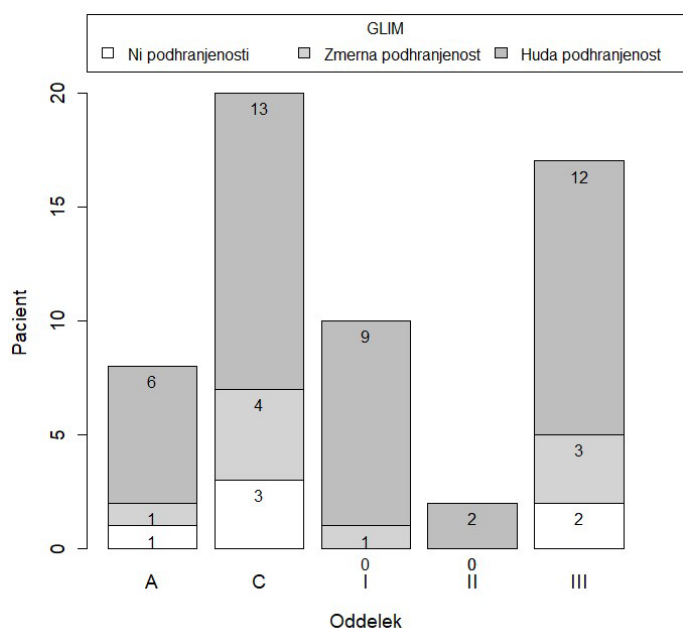
Fazni kot, ki je dober napovedni dejavnik za smrtnost in napoved izida bolezni (22), je bil ob sprejemu le pri dveh pacientih nad petim populacijskim percentilom glede na spol in starost. Pri obeh omenjenih je bila prisotna hiperhidracija.

Na podlagi podatkov, pridobljenih s prehransko obravnavo, smo pri 50 pacientih uvedli OPD, dva pacienta sta prejela parenteralno prehrano, eden pa je bil hranjen enteralno preko PEG.



**Tabela 3:** Opisne statistike za fazni kot (FK) in indeks nemaščobne mase (FFMI).**Table 3:** Descriptive statistics for phase angle (PA) and fat free mass index (FFMI).

Parameter telesne sestave <i>Body composition parameter</i>	Moški (n=36) <i>Men</i>	Ženske (n=18) <i>Women</i>
FK, stopinje	4,3 [6,6; 4,6]	2,7 [2,4; 4,3]
FFMI, kg/m <sup>2</sup>	17,1 [15,4; 19,3]	15,2 [13,3; 17,4]

**OPOMBA:** Vrednosti so predstavljene v obliki mediana (interkvartilni razpon).**NOTE:** Values are median (interquartile range IQR).**Slika 2:** Frekvence različnih stopenj podhranjenosti (GLIM) na bolnišničnih oddelkih.**Figure 2:** Frequencies of malnutrition (GLIM) stages in different hospital wards.

## RAZPRAVA

Motnje prehranjenosti (podhranjenost, debelost, kaheksija, motnje presnove ali pomanjkanje mikrohranil in sindrom ponovnega hranjenja) ter s prehranjenostjo povezane motnje (krhkost in sarkopenija) so pri pacientih ob sprejemu v bolnišnično okolje pogoste, vendar na žalost ponekod še vedno neodkrita (11). Ker je njihova etiologija multifaktorska, morata tudi prehranska obravnava in podpora vključevati različne profile zdravstvenih delavcev s specialnimi znanji.

Pacienta v rehabilitacijskem okolju s prehranskega in presnovnega vidika ogroža več dejavnikov: spremenjene energijsko hranilne potrebe (telesna aktivnost, rane, nevrološka simptomatika ...), pridružene bolezni, upad telesne mase v času akutnega zdravljenja, znižan vnos hranil, določena zdravila, motnje v delovanju

prebavil itd. (18). Diagnostika motenj prehranjenosti in uvedba prehranske terapije sta nalogi zdravnika s specialnimi znanji s področja klinične prehrane in kliničnega dietetika, za prehransko presejanje in prepoznavo opisanih dejavnikov pa je odgovoren širši rehabilitacijski tim. S pomočjo rezultatov raziskave smo želeli opozoriti na prehransko stanje pacientov, s katerimi se srečujemo v rehabilitacijskem okolju in predlagati možnosti za izboljšave.

Od vseh 110 pacientov, ki so bili 10. novembra 2022 vključeni v projekt NutritionDay, smo člani tima za klinično prehrano URI Soča podhranjenost ugotovili pri 43 pacientih. Na isti dan je bilo v prehransko obravnavo vključenih 57 pacientov, od katerih jih je 51 ustrezalo merilom GLIM za podhranjenost. Razlika v številu podhranjenih pacientov je posledica dodatnega merila GLIM (FFMI), ki ga pridobimo z meritvijo telesne sestave. Gre torej za paciente, ki jih prehransko presejanje in osnovna prehranska obravnava ne zaznata kot podhranjene. V prehransko obravnavo so napoteni zaradi pridruženih stanj (v primeru vzorca raziskave sta imela dva pacienta rano zaradi pritiska), ki vplivajo na prehranski in presnovni status oziroma zaradi presoje rehabilitacijskega tima (najpogosteje zdravnika). Trije pacienti, ki so bili podhranjeni, vendar niso bili vključeni v projekt NutritionDay, so imeli izključitveno merilo - slaba kognitivna funkcija. Specialisti fizikalne in rehabilitacijske medicine na URI Soča torej v prehransko obravnavo ustrezno napotujejo paciente, ki potrebujejo poglobljeno prehransko obravnavo in podporo.

Več kot polovica (65 %) vključenih pacientov je imela vsaj eno pridruženo stanje z vplivom na energijsko hranilni vnos ali porabo energije. Znižan vnos je poleg slabega apetita (teh podatkov v raziskavi nismo zbirali) pri pacientih na rehabilitaciji pogosto posledica motenj požiranja. Od desetih pacientov so imeli le trije nevrogeno disfagijo, ostalih sedem pa je bilo bodisi pointubacijskih bodisi povezanih s hudo podhranjenostjo. Med ostalimi pridruženimi stanji so bile prisotne še rane (zaradi pritiska ali po operaciji) in kronične sistemske bolezni. Glede na to, da je imela skupina pacientov s pridruženimi stanji statistično značilno večjo izgubo telesne mase in da so bili hospitalizirani na različnih oddelkih, je treba naštetim stanjem pri vseh pacientih (neodvisno od osnovne diagnoze) posvetiti pozornost.

Z izjemo pacientov po amputaciji je imela večina vključenih nevrološko okvaro (centralno ali periferno). Parametri telesne sestave so bili primerljivi raziskavam, ki so vključevale paciente s centralno nevrološko okvaro (možganska kap). Naš vzorec se je razlikoval predvsem pri ženskem spolu - srednja vrednost faznega kota je bil za 0,6 stopinje nižja, celokupna telesna voda pa za 2,5 % višja. Glede na to, da je bila povprečna starost v našem vzorcu za skoraj 20 let nižja, so bili pacienti z vidika parametrov telesne sestave torej slabši. Razlog za to bi lahko bil raznolik vzorec, ki je med drugim vključeval tudi paciente po poškodbi glave in po kritični bolezni. Pri obojih je namreč prevalenca podhranjenosti višja kot pri pacientih po možganski kapi (6, 8, 23).

Raziskava ima nekaj pomanjkljivosti, ki so večinoma posledica široko zastavljenega področja in cilja predstaviti presečno stanje celotnega rehabilitacijskega inštituta. Glavna pomanjkljivost

je, da smo analizirali le enkratne meritve in ocene. Prehransko stanje se s časom in ukrepi pomembno spreminja in je odvisno od tega, v kateri fazi rehabilitacije (ali bolezni) je pacient. Druga pomanjkljivost je, da v analizo nismo vključili laboratorijskih parametrov, na podlagi katerih lahko natančno ocenimo prehransko in presnovno stanje. Tretja pomanjkljivost pa je, da z razliko od podhranjenih pacientov, pacientov z debelostjo rutinsko ne vključujemo v prehransko obravnavo (zaradi kadrovske stiske) in je verjetno prevalenca debelosti veliko višja, kot je predstavljeno.

## ZAKLJUČEK

Rezultati raziskave kažejo, da je delež prehransko ogroženih in podhranjenih pacientov v rehabilitacijskem okolju visok, zato je aktivno iskanje teh pacientov nujno. Na področju klinične prehrane v slovenskem rehabilitacijskem okolju (natančneje na URI Soča) je bil v zadnjih letih dosežen pomemben napredek. V rehabilitacijski tim sta se kot pomembna člana začela vključevati zdravnik s specialnimi znanji s področja klinične prehrane in dietetik. Ob sprejemu se rutinsko izvajajo naslednje dejavnosti: prehransko presejanje, število prehranskih obravnav se eksponentno povečuje, specializanti in specialisti se udeležujejo delavnic o klinični prehrani; prehranska terapija (enteralna ali parenteralna) ne predstavlja zadržka za vključitev v rehabilitacijski program. Cilji za prihodnost so usmerjeni v širjenje področja zunaj URI Soča, vključevanje dietetikov na primarno in sekundarno raven zdravstvene oskrbe in predvsem osveščanje specialistov fizikalne in rehabilitacijske medicine o pomenu in prepoznavanju motenj prehranjenosti.

## Literatura:

- Correia MITD, Hegazi RA, Higashiguchi T, Michel JP, Reddy BR, Tappenden KA, et al. Evidence-based recommendations for addressing malnutrition in health care: an updated strategy from the feedM.E. Global study group. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15(8):544-50.
- Snider JT, Linthicum MT, Wu Y, Lavalley C, Lakdawalla DN, Hegazi R, et al. Economic burden of community-based disease-associated malnutrition in the United States. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38 2 Suppl:77S-85S.
- Ha L, Hauge T, Iversen PO. Body composition in older acute stroke patients after treatment with individualized, nutritional supplementation while in hospital. *BMC Geriatr.* 2010;10:75.
- Skogberg O, Samuelsson K, Ertzgaard P, Levi R. Changes in body composition after spasticity treatment with intrathecal baclofen. *J Rehabil Med.* 2017;49(1):36-9.
- Celik B, Ones K, Ince N. Body composition after stroke. *Int J Rehabil Res.* 2008;31(1):93-6.
- Bear DE, Merriweather JL. Nutrition in postacute rehabilitation of COVID-19 survivors. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2022;25(3):154-8.
- Goodson WH, Hunt TK. Wound healing and nutrition. In: Kinney JM, et al. *Nutrition and metabolism in patient care.* Philadelphia: Saunders; 1988:635-42.
- Krakau K, Hansson A, Karlsson T, Boussard CN de, Tengvar C, Borg J. Nutritional treatment of patients with severe traumatic brain injury during the first six months after injury. *Nutrition.* 2007;23(4):308-17.
- Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – a consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr.* 2019;38(1):1-9.
- Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr.* 2008;27(1):5-15.
- Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017;36(1):49-64.
- Gomes F, Schuetz P, Bounoure L, Austin P, Ballesteros-Pomar M, Cederholm T, et al. ESPEN guidelines on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. *Clin Nutr.* 2018;37(1):336-53.
- Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr.* 2019;38(1):10-47.
- Pinchcofsky-Devin GD, Kaminski M V. Correlation of pressure sores and nutritional status. *J Am Geriatr Soc.* 1986;34(6):435-40.
- Anholt RD van, Sobotka L, Meijer EP, Heyman H, Groen HW, Topinková E, et al. Specific nutritional support accelerates pressure ulcer healing and reduces wound care intensity in non-malnourished patients. *Nutrition.* 2010;26(9):867-72.
- McCallum SL. The national dysphagia diet: implementation at a regional rehabilitation center and hospital system. *J Am Diet Assoc.* 2003;103(3):381-4.
- Frajkova Z, Tedla M, Tedlova E, Suchankova M, Geneid A. Postintubation dysphagia during COVID-19 outbreak-contemporary review. *Dysphagia.* 2020;35(4):549-57.
- Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr.* 2008;27(1):5-15.
- Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr.* 2003;22(4):415-21.
- Lukaski HC, Kyle UG, Kondrup J. Assessment of adult malnutrition and prognosis with bioelectrical impedance analysis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2017;20(5):330-9.
- Barbosa-Silva MCG, Barros AJ, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RN. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82(1):49-52.
- Young B, Ott L, Yingling B, McClain C. Nutrition and brain injury. *J Neurotrauma.* 1992; 9 Suppl 1:S375-83.
- Anker MS, Landmesser U, von Haehling S, Butler J, Coats AJS, Anker SD. Weight loss, malnutrition, and cachexia in COVID-19: facts and numbers. *J Cachexia, Sarcopenia Muscle.* 2021;12(1):9-13.

# NUTRITION DAY (SLOVENIJA) - PREHRANSKA OGROŽENOST PACIENTA V REHABILITACIJSKEM OKOLJU

## NUTRITION DAY (SLOVENIA) - NUTRITIONAL RISK OF THE PATIENT IN A REHABILITATION UNIT

asist. Eva Peklaj, univ. dipl. inž. živ. tehnol.<sup>1</sup>, Karmen Grašič Lunar, mag. dietet.<sup>1</sup>,  
asist. dr. Neža Majdič, dr. med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije Soča, Ljubljana

<sup>2</sup>Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

### Izveček

#### Izhodišča:

Podhranjenost je ena od oblik motnje prehranjenosti in predstavlja neodvisen dejavnik tveganja za več zapletov zdravljenja, daljšo hospitalizacijo, daljše obdobje okrevanja in višjo smrtnost. Prevalenca z boleznijo povezane podhranjenosti je visoka pri hospitaliziranih pacientih in je ocenjena na 30-50 %. Za izboljšanje ozaveščenosti o podhranjenosti v zdravstvenih ustanovah se na svetovni ravni vsakoletno izvaja projekt NutritionDay (nDay).

#### Metode:

V sklopu nDay smo v letošnjem letu na Univerzitetnem rehabilitacijskem Inštitutu Republike Slovenije Soča (URI Soča) izvedli prvo presečno raziskavo na tem področju. Vključili smo 110 (84 %) pacientov (30 žensk, 80 moških), ki so bili 10. 11. 2022 hospitalizirani na URI Soča. Podatke smo zbirali s pomočjo vprašalnikov nDay, ki so bili na voljo na spletni strani [www.nutritionDay.org](http://www.nutritionDay.org). V raziskavo so bili vključeni vsi pacienti, starejši od 18 let, ki so podpisali soglasje o sodelovanju ter bili kognitivno sposobni sodelovanja.

#### Rezultati:

Na URI Soča je glede na vprašalnik nDay podhranjenih 34 % pacientov. Prevalenca podhranjenosti, ki jo je ugotovil prehranski tim, znaša 39 %. V času raziskave je 29 % pacientov prejelo prehranska dopolnila čez usta in 2 % parenteralno prehrano, le en pacient je imel vstavljeno hranilno sondo. Prehranski tim je obravnaval 46 % v nDay vključenih pacientov.

### Abstract

#### Background:

Malnutrition is a type of nutritional disorder and represents an independent risk factor for treatment complications, longer hospitalization, longer recovery period and higher mortality. The prevalence of disease-related malnutrition is high in hospitalized patients and is estimated at 30-50 %. To raise awareness of malnutrition in healthcare settings, NutritionDay (nDay) is globally held annually.

#### Methods:

The research, which was carried out for the first time at the University Rehabilitation Institute, Republic of Slovenia (URI), took place as part of nDay. The cross-sectional study included 110 (84 %) patients (30 women, 80 men) who were hospitalized at URI on November 10<sup>th</sup>, 2022. The data were collected using nDay questionnaires available online ([www.nutritionDay.org](http://www.nutritionDay.org)). All patients who were over 18 years of age and signed consent for participation and were cognitively able to participate were included in the study.

#### Results:

According to the nDay questionnaire, 34 % of patients at URI are malnourished. The prevalence of malnutrition found by the nutrition team at the URI is 39 %. Twenty-nine percent of patients were receiving oral nutritional supplements and 2 % parenteral nutrition; only one patient had a feeding tube inserted. Among the patients included in nDay, 46 % were treated by the nutrition team. Most of the nutritional treatments were in wards C and III, where the prevalence of malnutrition is also the highest.

Največ prehranskih obravnav je bilo na bolnišničnih oddelkih C in III, kjer je prevalenca podhranjenosti tudi najvišja.

### Zaključek:

Glede na rezultate raziskave lahko sklepamo, da je prevalenca podhranjenosti na URI Soča visoka. Vključevanje prehranskega tima ter redno izvajanje prehranskih obravnav s strani kliničnega dietetika in posledično določanje optimalne prehranske strategije pomembno prispeva k izboljšanju izida pacientove rehabilitacije.

### Ključne besede:

podhranjenost; NutritionDay; prehranska obravnava; prehranska strategija; medicinska prehrana

### Conclusion:

*Based on the results of the research, we can conclude that the prevalence of malnutrition at the URI is high. Involvement of the nutrition team and the regular implementation of nutritional examinations by a clinical dietitian and, consequently, determination of the optimal nutritional strategy is essential for improving the outcome of the patient's rehabilitation.*

### Key words:

*malnutrition; NutritionDay; nutritional support; nutritional strategy; medical nutrition*

## UVOD

Prevalenca z boleznijo povezane podhranjenosti pri hospitaliziranih pacientih je visoka. Ocenjena je med 30-50 %; podatki se precej razlikujejo zaradi razlik v populacijah pacientov in metodah ugotavljanja podhranjenosti (1). Podhranjenost je ena od oblik motnje prehranjenosti in predstavlja neodvisen dejavnik tveganja za več zapletov zdravljenja, daljšo hospitalizacijo, daljše obdobje okrevanja in višjo smrtnost (1–4). V bolnišničnem okolju pogosto opazimo podhranjenost pri starejših pacientih ter pacientih s kroničnimi in akutnimi boleznimi. Vzrokov za razvoj podhranjenosti je pogosto več. Neposreden vzrok za razvoj podhranjenosti je nezadosten vnos hranil, zmanjšana biološka uporabnost hranil in visoke energijske in hranilne potrebe. Pacienti pogosto ne zadostijo svojim dnevnim potrebam po energiji, beljakovinah in drugih hranilih (5). To vodi v spremenjeno telesno sestavo z zmanjšanjem funkcionalne mase in zmanjšanjem telesnih in duševnih sposobnosti (6–8).

Diagnozo podhranjenost postavimo z oceno prehranskega stanja upoštevajoč merila Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM), ki trenutno predstavljajo najbolj uveljavljeno diagnostično orodje za diagnozo podhranjenost. Gre za dvostopenjski pristop, pri katerem je prvi korak presejanje prehranske ogroženosti. V primeru pozitivnega presejanja izvedemo drugi korak, tj. oceno prehranskega stanja (6).

Za presejanje prehranske ogroženosti obstaja več zanesljivih orodij z različno občutljivostjo in specifičnostjo (9, 10). Evropsko združenje za klinično prehrano in metabolizem (ESPEN) priporoča, da se pri hospitaliziranih pacientih uporablja presejalno orodje *Nutritional Risk Screening 2002* (NRS 2002) (8, 11). Izvajamo ga pri vseh, ki so obravnavani v zdravstvenih ustanovah v prvih 24–48 urah po sprejemu, in ga ponavljamo enkrat tedensko (11). Pri oceni prehranskega stanja je v drugem koraku za diagnozo podhranjenost potrebno potrditi eno fenotipsko (nenamerna izguba telesne mase, nizek indeks telesne mase (ITM), znižana mišična

masa) in eno etiološko merilo (zmanjšan vnos ali asimilacija hrane, prisotnost akutne ali kronične bolezni). Stopnja podhranjenosti se opredeli na podlagi fenotipskega merila (6).

NutritionDay (nDay) je svetovni projekt, katerega namen je izboljšati ozaveščenost o podhranjenosti v zdravstvenih ustanovah. To je enodnevna raziskava, ki se izvaja enkrat letno že od leta 2006. V vseh teh letih je bilo v številnih državah po vsem svetu zbranih veliko izčrpnih podatkov o prehranskem stanju pacientov in elementih procesa prehranske obravnave ter podpore v zdravstvenih ustanovah (12).

Namen naše raziskave je bil predstaviti in ovrednotiti zbrane podatke nDay, ki opisujejo razširjenost prehranske ogroženosti in podhranjenosti v rehabilitacijskem okolju.

## METODE

### Opis vzorca in potek raziskave

nDay je enodnevna, vsakoletna, presečna, večcentrična raziskava, ki se izvaja po vsem svetu v bolnišnicah, domovih za ostarele in enotah intenzivne nege. V njenem okviru smo v presečno raziskavo vključili 110 pacientov (30 žensk, 80 moških), ki so bili 10. 11. 2022 hospitalizirani na Univerzitetnem rehabilitacijskem Inštitutu Republike Slovenije Soča (URI Soča). Pacienti so bili hospitalizirani na petih različnih oddelkih, in sicer na Bolnišničnem oddelku za rehabilitacijo pacientov po amputaciji (BO A), Bolnišničnem oddelku za rehabilitacijo pacientov po poškodbah, s perifernimi živčnimi okvarami in revmatološkimi obolenji (BO C), Bolnišničnem oddelku za rehabilitacijo pacientov po nezgodni poškodbi možganov, z multiplo sklerozo in drugimi nevrološkimi obolenji (BO I), Bolnišničnem oddelku za rehabilitacijo pacientov po možganski kapi (BO II) in Bolnišničnem oddelku za rehabilitacijo pacientov z okvaro hrbtenjače (BO III).

Vsak oddelek je v raziskavi sodeloval prostovoljno. Zbiranje podatkov in njihov vnos v zbirko podatkov nDay je izvedel Tim za klinično prehrano URI Soča z uporabo v slovenščino prevedenih vprašalnikov, ki so na voljo na spletu ([www.nutritionDay.org](http://www.nutritionDay.org)). Podatki, zbrani s pomočjo vprašalnikov, so obsegali pet sklopov. Prvi sklop je vseboval podatke o organizaciji in strukturi oddelkov, ki ga je izpolnil oddelčni vodja zdravstvene nege v sodelovanju s predstojnikom oddelka. Vodja zdravstvene nege je zbral podatke o zmogljivosti in strukturi bolnišnice, ki je predstavljal drugi sklop. Tretji sklop je predstavljal pacientove demografske in zdravstvene podatke, ki sta ga izpolnila klinični dietetik in zdravnik. Individualni vprašalnik za pacienta (četrti sklop) je obsegal vprašanja o pacientovi spremembi telesne mase, prehranjevalnih navadah, razlogih za spremenjen vnos hrane itd. Vprašalnik je izpolnil pacient sam, v primeru nezmožnosti pisanja je pri izpolnjevanju vprašalnika pomagal klinični dietetik. Trideset dni po nDay sta klinična dietetika preverila izid pacientovega zdravljenja (datum odpusta, ali hospitalizacija še traja, premestitev v drugo ustanovo, vrnitev v domače okolje ...) (12). V raziskavo so bili vključeni vsi pacienti, ki so bili starejši od 18 let, in so podpisali soglasje o sodelovanju v raziskavi. V raziskavo nismo vključili pacientov, ki niso bili sposobni odgovarjati na vprašanja.

Vsi pacienti so predhodno podali soglasje o sodelovanju. Raziskavo sta odobrili Komisija za medicinsko etiko URI Soča in Etična komisija Medicinske Univerze na Dunaju (EK407/2005).

## Statistična analiza

Osnovna statistična analiza je bila narejena na Oddelku za medicinsko statistiko Medicinske univerze na Dunaju. Za zbiranje podatkov ter pripravo grafičnih prikazov smo uporabili elektronsko preglednico Microsoft Excel 2019 (Microsoft Corp., Redmond, WA, ZDA, 2019).

## REZULTATI

V raziskavo smo vključili 110 pacientov (84 %), ki so bili dne 10. 11. 2022 hospitalizirani na URI Soča. Osnovne značilnosti pacientov so povzete v Tabeli 1.

Iz vprašalnika nDay smo ugotovili, da na vseh oddelkih ob sprejemu pacienta stehajo in izvedejo presejanje za prehransko ogroženost NRS 2002. Analiza vprašalnika nDay je pokazala, da je delež podhranjenih pacientov glede na GLIM merila na URI Soča med 29-42 % (Slika 1). Prehranski tim je na podlagi prejetih konzilijarnih napotnic ter opravljenih prehranskih pregledov identificiral paciente, ki so podhranjeni ali ogroženi za razvoj podhranjenosti ter skladno z ugotovitvami izpolnil vprašalnik. Na Sliki 1 je to ponazorjeno kot podhranjenost ali prehranska ogroženost, ki jo je prepoznalo osebje (prehranski tim, lečeči zdravnik). V nasprotnem primeru pacient ni bil opredeljen kot prepoznani za prehransko ogroženega. Referenčni rezultati prikazujejo mednarodne podatke, zbrane v okviru nDay v zadnjih treh letih. Na BO C, BO I in BO III smo ugotovili, da je delež podhranjenih pacientov, ki jih je prepoznalo osebje, večji, kot je to zaznal vprašalnik.

Iz vprašalnika nDay smo v Tabeli 2 povzeli oblike prehranske podpore pacientov po posameznih oddelkih. 29 % pacientov je prejelo oralna prehranska dopolnila, 2 % pa parenteralno prehrano (popolno ali dopolnilno). Hranilno sondo je imel vstavljen en pacient. 49 % pacientov je prejelo običajno bolnišnično dieto.

Med hospitalizacijo na URI Soča 56 % pacientov ni spremenilo količine zaužitih obrokov, pri 26 % pacientov se je vnos hrane znižal, pri 8 % pacientov je bil vnos hrane višji in 11 % pacientov ni znalo opredeliti vnosa hrane. Slika 2 prikazuje odstotke pacientov glede na delež zaužitega kosila ali večerje.

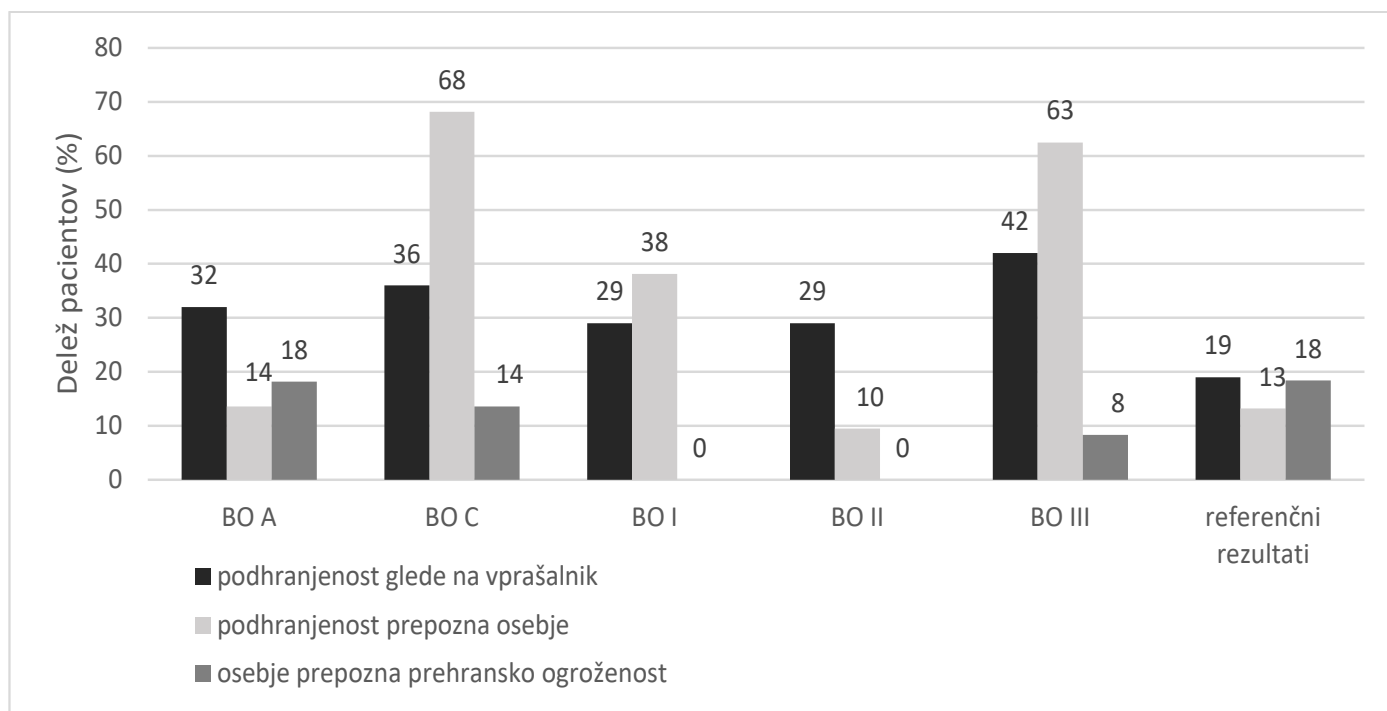
**Tabela 1:** Demografski in antropometrični podatki pacientov glede na bolnišnični oddelek.

**Table 1:** Demographic and anthropometric data of the patients by hospital ward.

Podatek / Data	BO A	BO C	BO I	BO II	BO III	Referenčni rezultati / Reference data
Število pacientov na oddelku	23	25	31	26	26	4018
Število vključenih	22 (96 %)	22 (88 %)	21 (68 %)	21 (81 %)	24 (92 %)	75 (60-93)
Ženski spol	2 (9 %)	7 (32 %)	7 (33 %)	7 (33 %)	7 (33 %)	1239 (47 %)
Starost (leta)	65 (58-75)	43 (31-58)	42 (38-62)	57 (49-65)	56 (49-65)	68 (54-79)
Telesna masa (kg)	85,1 [22,5]	78,4 [17,7]	73,7 [13,1]	78,1 [16,6]	78,1 [16,6]	71,3 [18,0]
Telesna višina (cm)	174 [9]	173 [8]	175 [9]	172,8 [8]	172 [8]	166 [10]
Indeks telesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	28,1 [6,0]	26,4 [6,4]	24,1 [4,4]	26,3 [5,2]	26,3 [5,2]	25,7 [5,8]
Število dnevno predpisanih zdravil	9 (7-11)	11 (6-14)	9 (5-11)	7 (5-9)	11 (6-12)	5 (2-9)

**Opomba:** Vrednosti so predstavljene v obliki: povprečje [SD] pri normalno porazdeljenih spremenljivkah, mediana (kvartilni razpon) za spremenljivke, ki niso normalno porazdeljene, ter *n* (%) za opisne spremenljivke. Pri amputiranih pacientih smo uporabili korigirano telesno maso in korigiran indeks telesne mase.

**Note:** Values are mean [SD] for normally distributed continuous data, median (interquartile range IQR) for non-normally distributed continuous data, and *n* (%) for categorical data. In amputated patients, we used corrected body weight and corrected body mass index.



**Slika 1:** Prevalenca podhranjenosti pacientov glede na bolnišnični oddelek (BO).

**Figure 1:** Prevalence of malnourished patients on a different hospital ward (BO).

**Table 2:** Oblike prehranske podpore glede na oddelek.

**Table 2:** Types of nutritional support by hospital ward.

Prehranska podpora / Nutritional support	BO A	BO C	BO I	BO II	BO III	Referenčni rezultati / Reference data
Običajna bolnišnična dieta	7 (32 %)	14 (64 %)	16 (76 %)	5 (234 %)	12 (50 %)	1686 (67 %)
Obogatena bolnišnična dieta	0	0	0	0	0	422 (16 %)
Terapevtska dieta	16 (73 %)	8 (37 %)	4 (19 %)	16 (77 %)	10 (42 %)	716 (27 %)
Oralna prehranska dopolnila (OPD)	2 (9 %)	13 (59 %)	7 (33 %)	0	10 (42 %)	535 (20 %)
Enteralne formule po hranilni sondi	0	0	0	0	0	176 (7 %)
Hranilna sonda (gastrostoma, jejunostoma)	0	0	0	1 (5 %)	0	31 (2 %)
Parenteralna prehrana	0	1 (5 %)	0	0	1 (4 %)	98 (4 %)

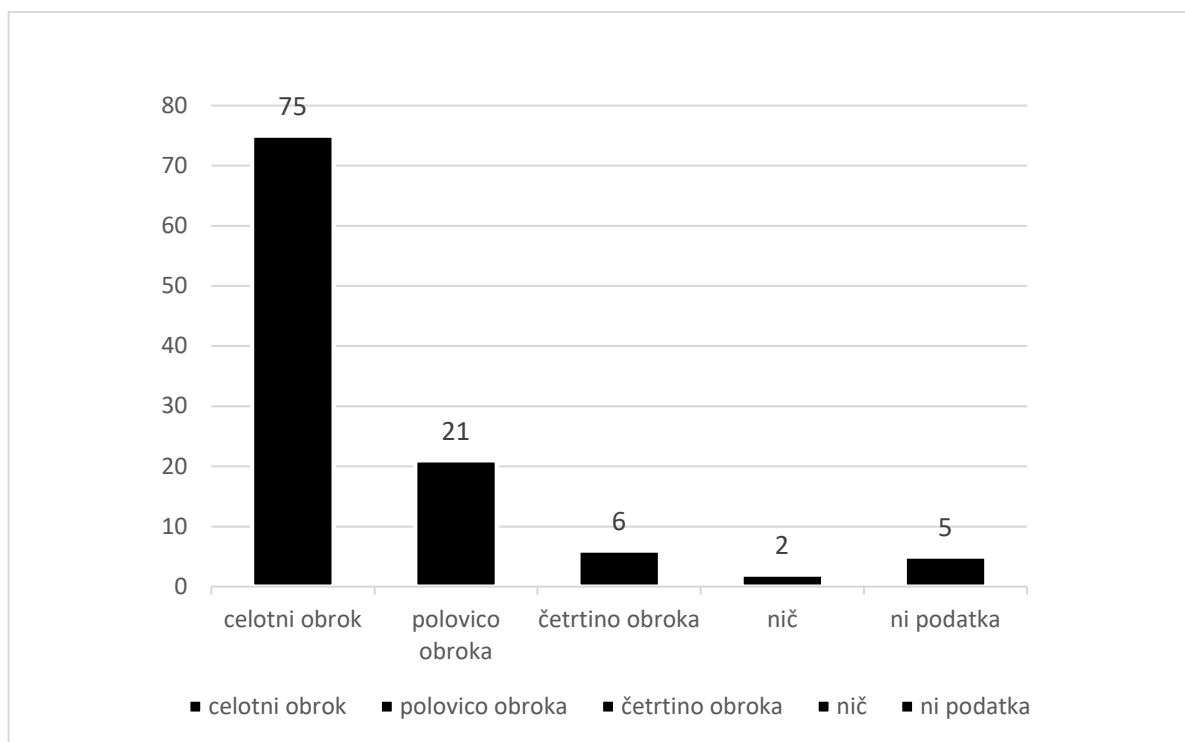
Prehranski tim je obravnaval 46 % pacientov. Največ prehranskih obravnav je bilo na oddelkih BO C in BO III, kjer pa je dejanska prevalenca podhranjenosti tudi najvišja.

## RAZPRAVA

Prispevek povzema rezultate prvega nDay, izvedenega na URI Soča. Želeli smo ugotoviti delež podhranjenih in prehransko ogroženih pacientov. Podatki zadnjih treh let iz mednarodne baze nDay (n=2644) so pokazali, da je prevalenca podhranjenih pacientov glede na nDay vprašalnik 19 %. Iz iste baze podatkov je razvidno, da je zdravstveno osebje prepoznalo 13 % podhranjenih pacientov in 18 % je bilo opredeljenih kot prehransko ogroženih (nDay Smart Report 2022) (12). Na URI Soča je bilo

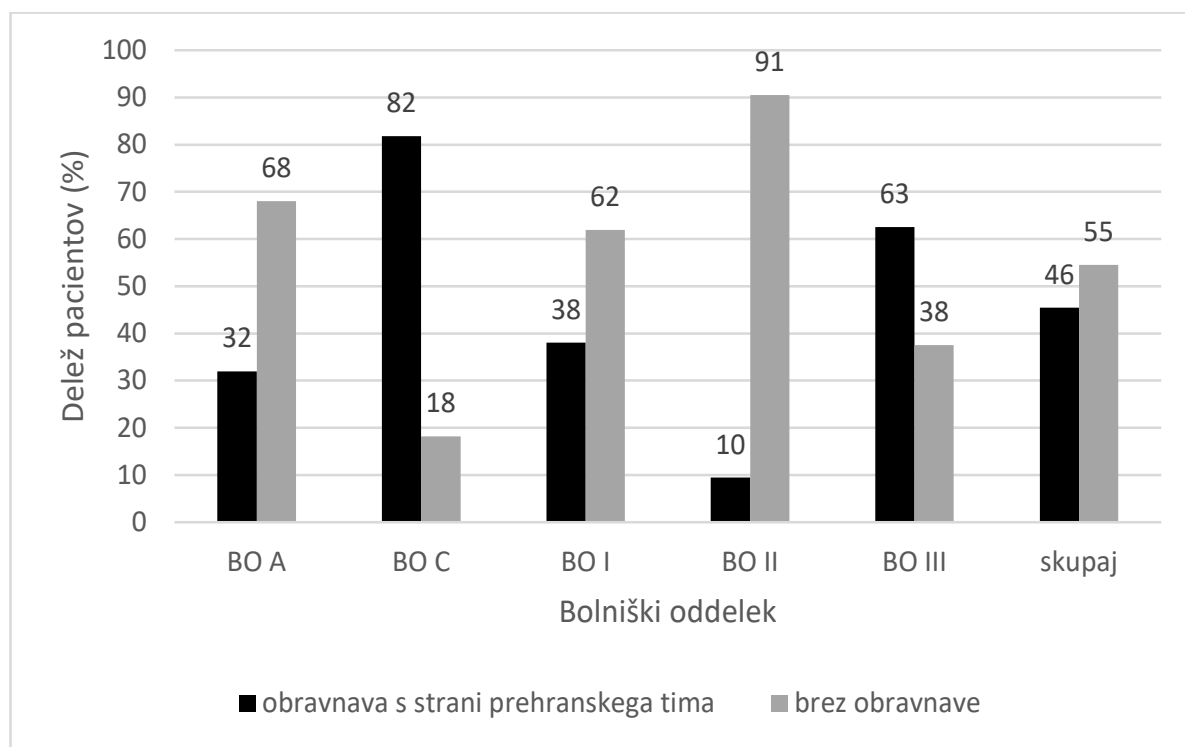
glede na vprašalnik nDay, ki je sicer vseboval GLIM merila za diagnosticiranje podhranjenosti, podhranjenih 34 % pacientov. Vprašalnik nDay ni vseboval fenotipskega GLIM merila (tj. indeks puste telesne mase (FFMI)), ki pa se rutinsko ugotavlja z meritvijo sestave telesa.

Na oddelkih, kjer je za prehranski tim izdanih več konzilijarnih napotnic in posledično opravljenih več prehranskih obravnav, je ugotovljeno število pacientov s podhranjenostjo večje. Primer za to so BO C, BO I in BO III. Prevalenca podhranjenosti, ki jo je ugotovilo zdravstveno osebje, na URI Soča znaša 39 %. Pacienti, ki niso ustrezali GLIM merilom za podhranjenost, vendar so vseeno izgubili na telesni masi oziroma imeli nezadosten energijsko hranilni vnos ali imeli prehranske težave, so bili opredeljeni kot ogroženi za podhranjenost. Takšnih je 8 %. Zadnje poročilo nDay



**Slika 2:** Delež pacientov glede na količino zaužitega kosila ali večerje na nDay.

**Figure 2:** Percentage of patients according to the amount of lunch or dinner consumed on nDay.



**Slika 3:** Delež pacientov, ki jih je obravnaval prehranski tim na posameznih bolnišničnih oddelkih (BO).

**Figure 3:** Proportion of patients treated by the nutrition support team on a different hospital ward (BO).

za Slovenijo (n=137) je iz leta 2017, v katerem so podhranjenost z vprašalnikom ugotovili pri 7 % pacientov (12). Letno nDay poročilo (2019) je pri 10.702 pacientih ugotovilo, da je osebje prepoznalo 13 % podhranjenih in 19 % prehransko ogroženih (13). Thomas in sod. so ugotovili, da je prevalenca podhranjenosti

29 % in da ima 63 % pacientov tveganje za razvoj podhranjenosti (14). Raziskava na 444 starostnikih v rehabilitacijskem okolju je pokazala, da je bilo 52 % pacientov podhranjenih glede na GLIM merila (15).

Če pri pacientu prepoznamo prehransko ogroženost ali podhranjenost, je nujno, da na osnovi individualne ocene njegovega prehranskega stanja izdelamo načrt prehranskih ukrepov. Načrt predstavlja del prehranske strategije, ki je namenjena vzdrževanju ali izboljšanju pacientovega prehranskega stanja (8). Če predvidevamo nezadosten oralni vnos hrane za več kot 7 dni ali ko je pacient že podhranjen, se poleg prilagoditve osnovne prehrane uvede tudi medicinska prehrana (16). Medicinska prehrana združuje prehrano z oralnimi prehranskimi dopolnili (OPD), enteralno prehrano (EP) po cevki in parenteralno prehrano (PP) (8). Najpomembnejši cilj medicinske prehrane je preprečevanje ali zdravljenje podhranjenosti oz. drugih motenj prehranjenosti in z njimi povezanih stanj (16). Priporočil ESPEN, in sicer da se na podlagi prehranskega pregleda kliničnega dietetika v multidisciplinarnem timu določi optimalna prehranska strategija za pacienta (8), se držimo tudi na URI Soča. Na nDay je 29 % pacientov prejelo OPD, 2 (2 %) pacienta sta prejela parenteralno prehrano. Le en pacient, vključen v nDay, je imel vstavljeno hranilno sondo. Podatki zadnjih treh let iz mednarodne baze nDay (n=2644) so pokazali, da je OPD prejelo 20 % pacientov, kar je nekoliko manj kot na URI Soča. Nekoliko več pacientov pa je prejelo parenteralno prehrano (4 %) (nDay Smart Report 2022) (12). Rezultati poljske nDay raziskave so pokazali, da je le 4 % pacientov prejelo OPD (17). Rezultati nDay skupnih podatkov, zbranih v letih 2006 - 2015 (n=153,470), so pokazali, da je 9 % pacientov prejelo OPD (18).

Nedvomno na pacientov vnos bolnišnične prehrane med hospitalizacijo vpliva več dejavnikov, vključno s fizičnim in kliničnim stanjem pacienta. Na vnos vplivajo tudi dejavniki, ki so povezani z organizacijo bolnišnične prehrane (npr. kakovost in količina postrežene hrane, ponujena pomoč pri obrokih). Raziskava Kontogianni in sod. je pokazala, da je 42 % pacientov pojedlo celoten obrok hrane na nDay (19), kar je manj kot na URI Soča, kjer je bil odstotek pacientov, ki so pojedli vse, 69 %.

## ZAKLJUČEK

Prevalenca z boleznijo povezane podhranjenosti je pri hospitaliziranih pacientih visoka, na kar kažejo tudi rezultati naše nDay raziskave, v kateri je bilo kar 39 % pacientov URI Soča podhranjenih. Ker je podhranjenost neodvisen dejavnik tveganja za več zapletov zdravljenja, daljšo hospitalizacijo, daljše obdobje okrevanja in višjo smrtnost, je prepoznavanje le-te nujno. Vključevanje prehranskega tima ter redno izvajanje prehranskih obravnav s strani kliničnega dietetika in posledično določanje optimalne prehranske strategije ter sodelovanje v multidisciplinarnem timu pomembno prispeva k izboljšanju izida rehabilitacije.

### Literatura:

- Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr.* 2008;27(1):5-15.
- Isabel TD, Correia M. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr.* 2003;22(3):235-9.
- Reber E, Strahm R, Bally L, Schuetz P, Stanga Z. Efficacy and efficiency of nutritional support teams. *J Clin Med.* 2019;8(9):1281.
- Theilla M, Grinev M, Kosak S, Hiesmayr M, Singer P, Irit H, et al. Fight against malnutrition: the results of a 2006-2012 prospective national and global nutritionDay survey. *Clin Nutr ESPEN.* 2018;10(2):e77-82.
- Volkert D, Kiesswetter E, Cederholm T, Donini LM, Eglseder D, Norman K, et al. Development of a model on determinants of malnutrition in aged persons: a MaNuEL project. *Gerontol Geriatr Med.* 2019;5:2333721419858438.
- Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – a consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr.* 2019;38(1):1-9.
- Soeters P, Bozzetti F, Cynober L, Forbes A, Shenkin A, Sobotka L. Defining malnutrition: a plea to rethink. *Clin Nutr.* 2017;36(3):896-901.
- Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017;36(1):49-64.
- van Bokhorst-de van der Schueren MA, Guaitoli PR, Jansma EP, de Vet HC. Nutrition screening tools: does one size fit all? A systematic review of screening tools for the hospital setting. *Clin Nutr.* 2014;33(1):39-58.
- Elia M, Stratton RJ. An analytic appraisal of nutrition screening tools supported by original data with particular reference to age. *Nutrition.* 2012;28(5):477-94.
- Kondrup J, Ramussen HH, Hamberg O, Stanga Z, Camilo M, Richardson R, et al. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr.* 2003;22(3):321-36.
- NutritionDay Worldwide. Dostopno na: <http://www.nutritionday.org> (citirano 2. 3. 2023).
- Tarantino S, Hiesmayr M, Sulz I. NutritionDay Worldwide Annual Report 2019. *Clin Nutr ESPEN.* 2022;49:560-667.
- Thomas DR, Zdrowski CD, Wilson MM, Conright KC, Lewis C, Tariq S, et al. Malnutrition in subacute care. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(2):308-13.
- Clark AB, Reijnierse EM, Lim WK, Maier AB. Prevalence of malnutrition comparing the GLIM criteria, ESPEN definition and MST malnutrition risk in geriatric rehabilitation patients: RESORT. *Clin Nutr.* 2020;39(11):3504-11.
- Valentini L, Schutz T, Allison S, Howard P, Pichardand C, eds. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition. *Clin Nutr.* 2006;25(2):175-360.
- Ostrowska J, Sulz I, Tarantino S, Hiesmayr M, Szostak-Węgierek D. Hospital malnutrition, nutritional risk factors, and elements of nutritional care in Europe: comparison of Polish results with all European countries participating in the nDay survey. *Nutrients.* 2021;13(1):263.
- Hiesmayr M, Tarantino S, Moick S, Laviano A, Sulz I, Moughieddine M, et al. Hospital malnutrition, a call for political action: a public health and nutritionDay perspective. *J Clin Med.* 2019;8(12):2048.
- Kontogianni MD, Poulia KA, Bersimis F, Sulz I, Schindler K, Hiesmayr M, et al. Exploring factors influencing dietary intake during hospitalization: results from analyzing nutritionDay's database (2006-2013). *Clin Nutr ESPEN.* 2020;38:263-70.



# NEUROGENA MOTNJA DELOVANJA SEČIL NEUROGENIC URINARY TRACT DISORDER

doc. dr. Metka Moharić, dr. med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije Soča, Ljubljana

<sup>2</sup>Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

## Povzetek

Motnja delovanja spodnjih sečil je pogosta posledica nevroloških bolezni, pacientom pa povzroči simptome, ki imajo pomemben vpliv na njihovo kakovost življenja. Mesto nevrološke okvare in njena narava določata vzorec motnje. Pri pacientih s počasi napredujočimi nevrološkiimi boleznimi je tveganje za okvaro zgornjih sečil ali odpoved ledvic manjše kot pri tistih s poškodbo hrbtenjače ali spino bifido. To se upošteva pri razvoju algoritmov obravnave pacientov. Prva ocena je sestavljena iz jemanja anamneze, ki jo dopolnimo z dnevnikom uriniranja, merjenjem pretoka seča, merjenjem zaostankov po uriniranju, ultrazvočno preiskavo sečil, (video) urodinamskimi preiskavami, nevrofiziološkimi preiskavami in cistoskopijo. Pri nepopolnem praznjenju mehurja je metoda izbora intermitentna katetrizacija, težave s shranjevanjem urina pa običajno rešujemo z antiholinergiki. Omenjene simptome je močno olajšala aplikacija toksina botulina v mišico detruzor. Obetavna za obe težavi je uporaba nevromodulacije. Pri nekaterih izbranih pacientih pa morda potrebujemo kirurško zdravljenje. Za to posebno populacijo pacientov priporočajo individualno, po meri pacienta vodeno obravnavo.

## Ključne besede:

nevrološke okvare; nevrogeni mehur; nehotno uhajanje seča; zaostajanje po uriniranju; zdravljenje

## Abstract

Lower urinary tract dysfunction is a common sequel of neurological disease resulting in symptoms that significantly impact quality of life. The site of the neurological lesion and its nature influence the pattern of dysfunction. The risk for developing upper urinary tract damage and renal failure is considerably lower in patients with slowly progressive non-traumatic neurological disorders, compared to those with spinal cord injury or spina bifida. This acknowledged difference in morbidity is considered when developing appropriate patient-management algorithms. The preliminary evaluation consists of history taking and bladder diary, and may be supplemented by tests such as uroflowmetry, post-void residual measurement, renal ultrasound, (video)urodynamics, neurophysiology and urethrocystoscopy, depending on the clinical indications. Incomplete bladder emptying is most often managed by intermittent catheterisation, and storage dysfunction is managed by antimuscarinic medications. Intra-detrusor injections of botulinum toxin A have greatly facilitated the management of neurogenic detrusor overactivity. Neuromodulation offers promise for managing both storage and voiding dysfunction. In selected patients, reconstructive urological surgery may become necessary. An individualised, patient-tailored approach is required for the management of lower urinary tract dysfunction in this special population.

## Key words:

neurological impairment; neurogenic bladder; incontinence; postvoid residual; treatment

## UVOD

Izraz »nevrogeni mehur« se uporablja za moteno delovanje spodnjih sečil zaradi nevrološke bolezni ali poškodbe živčevja. O motenem delovanju spodnjih sečil pacienti z boleznimi in poškodbami živčevja pogosto poročajo. Ta motnja velikokrat tudi vpliva na njihovo kakovost življenja. Klinične slike so zelo različne, kar odslikava zapleten nadzor živčevja nad delovanjem

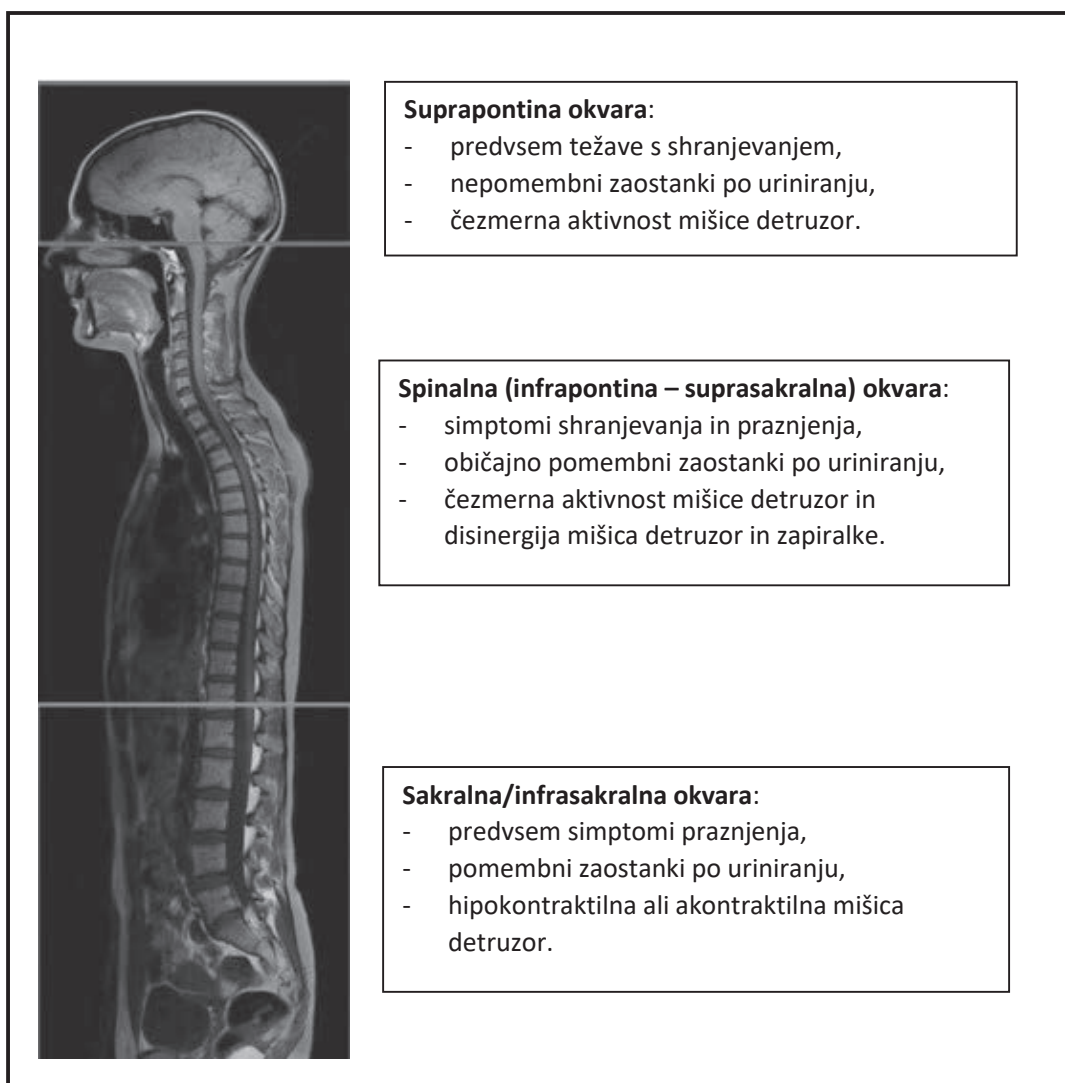
spodnjih sečil. Hkrati se pogosto pojavi tudi motnja delovanja črevesa in spolovil. Ker vedno bolj razumemo vse tri funkcije in njihove medsebojne vplive, je v obravnavi potreben celosten pristop. V prispevku bo predstavljen pregled oživčenja sečil, epidemiologija z najpogostejšimi kliničnimi slikami, klinični pristop pri ocenjevanju motnje delovanja spodnjih sečil v kontekstu nevrološke okvare ter pregled trenutno možnih strategij zdravljenja.

## Nadzor živčevja nad delovanjem spodnjih sečil

Spodnja sečila sestavljajo sečni mehur, sečnica ter mehanizem mišice zapiralke, ki je sestavni del mišic medeničnega dna. Pri moškem se v sistem zapiralke vključuje tudi notranja zapiralka. Spodnja sečila imajo dve glavni funkciji: zbiranje seča v mehurju in periodično izločanje seča. Mehur se pri osebi s kapaciteto mehurja med 400 do 600 mL izprazni enkrat na tri do štiri ure. Mehur je tako pribl. 99 % časa v fazi shranjevanja (1, 2). Preklop iz faze shranjevanja v fazo praznjenja se začne z zavedno odločitvijo, na katero vplivajo zaznavanje polnosti mehurja in ocena o socialni primernosti uriniranja. Ta fazični vzorec aktivnosti in tudi stopnja hotenega nadzora z odvisnostjo od naučenega vedenja je unikatna za spodnja sečila. Ne najdemo je pri drugih strukturah, ki jih oživčuje avtonomno živčevje (npr. srčno-žilni sistem) (1). Da je vzpostavljen učinek shranjevanja in praznjenja, morajo biti povezave med ponsom ter križničnim delom hrbtenjače neokvarjene, prav tako pa tudi periferno živčevje, ki izhaja iz kavdalnega dela hrbtenjače. Med polnjenjem mehurja simpatični in pudendalni živci vplivajo na kontrakcijo gladke (notranje) in prečnoprogame (zunanje) zapiralke sečnice, medtem ko simpatični sistem inhibira mišico detruzor ter preprečuje njeno

krčenje. To omogoča polnjenje sečnega mehurja pri nizkem tlaku in kontinenco (1). Ko je trenutek primeren za uriniranje, višji centri v možganih sprostito tonično inhibicijo pontinega centra za uriniranje, pojavi se parasimpatično nadzorovano krčenje mišice detruzor, ki jo spremlja sprostitvev medeničnega dna z zunanjo in notranjo zapiralko sečnice. Tako pride do učinkovitega praznjenja mehurja (3,4).

Funkcionalna delitev nevrogene motnje delovanja spodnjih sečil Pri razumevanju različnih vzorcev nevrogene motnje delovanja spodnjih sečil nam močno pomaga funkcionalna delitev (5). Najpogostejši vzrok nehotnega uhajanja urina pri nevroloških okvarah je čezmerna aktivnost mišice detruzor (ČAMD). Pacienti poročajo o različno močno izraženih simptomih shranjevanja urina, kot so nezadržna potreba po uriniranju (urgenca), večja pogostost uriniranja (frekvenca), nočno uriniranje (nikturija) in nehotno uhajanje seča (inkontinenca). Okvara osrednjih inhibitornih poti ali senzibilizacija perifernih aferentnih končičev v mehurju lahko demaskira primitivne reflekse uriniranja in se izrazi kot spontano nehoteno krčenje mišice detruzor (6). Na Sliki 1 so predstavljeni vzorci motnje delovanja spodnjih sečil glede na mesto okvare živčevja.



Slika 1: Na vzorec motnje delovanja spodnjih sečil pri nevrološki okvari vpliva mesto okvare.

Figure 1: The pattern of lower urinary tract dysfunction following neurological disease is influenced by the site of lesion.

Mehanizmi ČAMD pri suprapontini okvari so drugačni kot pri okvari hrbtenjače. Okvara, ki prizadene suprapontino živčevje, prekine tonično inhibicijo pontinega centra za uriniranje in s tem nehoteno krčenje mišice detruzor. ČAMD, ki se pojavi ob okvari hrbtenjače nad križničnim predelom, pa je posledica delovanja hrbtenjačnih refleksnih poti, ki sprožijo čezmerno aktivnost mehurja. Aferentni živci, ki prenašajo občutenje iz spodnjih sečil v hrbtenjačo, vsebujejo nemielinizirana C vlakna, ki imajo mnogo višji prag za aktivacijo in so pri zdravih osebah nema. Po okvari hrbtenjače se ta živčna vlakna senzibilizirajo in so mehansko občutljiva pri manjših volumnih mehurja (1). Poleg tega se poruši normalna, koordinirana dejavnost mišice detruzor in zapiralke sečnice med uriniranjem. Zato se mišica detruzor in zapiralka skrčita hkrati (disinergija mišice detruzor in zapiralke, DSD).

Okvara konusa hrbtenjače, križničnih korenin (kavda ekvina) in perifernih živcev primarno povzroči motnjo, pri kateri se mišica detruzor slabo ali pa sploh ne krči. Pacienti z DSD ali slabo aktivnostjo mišice detruzor poročajo o simptomih, kot so težek pričetek uriniranja (hezitacija), prekinjen in šibek curek, občutek nepopolnega izpraznjenja mehurja ali dvojno uriniranje. Kadar pacienti poročajo o drugačnih težavah, kot jih sicer pričakujemo glede na mesto okvare živčevja, je potrebno iskati druge urološke patologije, mesta nevrološke okvare ali pa pomisliti na nepopolno okvaro. Na Sliki 1 so predstavljeni najpogostejši vzorci motnje delovanja spodnjih sečil glede na mesto okvare živčevja.

## Epidemiologija nevrogene motnje delovanja sečil

Pogostost nevrogenih motenj delovanja sečil (NMDS) se razlikuje med posameznimi nevrološkimi boleznimi. Obenem se lahko pri isti nevrološki bolezni pojavljajo različne klinične slike.

Možganske okvare, pri katerih srečujemo nevrogeno motnjo delovanja spodnjih sečil, so Parkinsonova bolezen in multisistemska atrofija, možganska kap, cerebralna paraliza, multipla skleroza in druge. Pri Parkinsonovi bolezni so učinki omejeni na črno substanco in bazalne ganglije, pri multisistemski atrofiji pa so lahko prizadeta tudi jedra v konusu hrbtenjače. Pacienti s Parkinsonovo boleznijo poročajo o NMDS v 27 – 64 % (7-9). Resnost težav je povezana z motorično motnjo in napreduje z naravnim napredovanjem bolezni. MSA je precej redkejša. Simptomi NMDS pa se pojavijo hitreje in v hujši obliki (10).

Pri pacientih po možganski kapi se lahko pojavi tako nehotno uhajanje kot nezmožnost uriniranja. Prvi so pogostejši. Nehotno uhajanje se pojavlja pri 35-40 % pacientov en teden po možganski kapi. Čeprav se stanje izboljšuje, pa je po enem letu inkontinentnih 25-35 % pacientov (11).

Sistematični pregled literature je pokazal, da približno 55,5 % pacientov s cerebralno paralizo čez leta poroča eno ali več NMDS. Najpogosteje poročajo o simptomih shranjevanja, prisotni so pri 20-90 % pacientov (12).

Multipla skleroza prizadene možgane in hrbtenjačo, torej so posledično simptomi zelo različni. Pogosti so simptomi shranjevanja,

pojavljajo se pri 34-99 % pacientov. Težave pri uriniranju so v eni od raziskav našli pri 20 % pacientov (13). Metaanaliza več raziskav z urodinamskimi preiskavami je odkrila ČAMD, DSD in slabo aktivnost mišice detruzor pri 62 %, 25 % oziroma 20 % pacientov (14).

NMDS se lahko pojavi tudi pri drugih nevroloških okvarah. Je eden od znakov pri normotenzivnem hidrocefalusu, možna je pri možganskih tumorjih in seveda tudi pri nezgodnih možganskih poškodbah.

NMDS je najbolj znana pri okvarah hrbtenjače. Učinek okvare hrbtenjače praviloma sledi vzorcu supra/infrasakralnih okvar. Pri prvih se pojavlja ČAMD in DSD, pri drugih pa slabo kontraktilna mišica detruzor. Vendar pa je dejanski rezultat daleč od univerzalnega. Tudi pri infrasakralnih okvarah najdemo ČAMD, arefleksno mišico detruzor pa pri suprasakralnih okvarah (15). Med pacienti z okvaro hrbtenjače so morda najbolj ogroženi pacienti s spino bifido. Do 16. leta starosti jih 20 % potrebuje kirurško zdravljenje za kontinenco (16).

NMDS se ne morejo obraniti niti pacienti z zdrsom medvretence plosčice, radikalnimi operacijami v medenici, sladkorno boleznijo s polinevropatijo, nekaterimi nevrološkimi boleznimi, Guillain-Barréjevimi sindromom, Lymsko boreliozo in drugimi.

## Vpliv nevrogene motnje delovanja spodnjih sečil na zgornja sečila

Pri nekaterih pacientih visoki tlaki v mehurju lahko povzročijo okvaro zgornjih sečil. Pride namreč do vezikouretralnega refleksa, hidronefroze in ledvične okvare. Največje tveganje imajo pacienti s spino bifido in okvaro hrbtenjače. Pri prvih je tveganje za okvaro ledvic pet do osemkrat večje kot v splošni populaciji (17). Iz nepopolno razumljenih razlogov je prevalenca okvar zgornjih sečil precej nižja pri pacientih s počasi napredujočimi nepoškodbenimi nevrološkimi okvarami. Pri pacientih z multipla skleroza je tveganje za zaplete večje pri dolgotrajnejšem poteku bolezni in večji zmanjšani zmožnosti (18). Podobno velja za Parkinsonovo bolezen in dedno spastično paraparezo (19). Zato obravnava pacientov z NMDS vključuje tudi oceno tveganja za okvaro zgornjih sečil. Pri pacientih z večjim tveganjem je potrebno redno spremljanje stanja ter pravočasno ukrepanje. Pri tistih, kjer je tveganje manjše, pa smo bolj usmerjeni v simptome in njihovo lajšanje.

## Ocenjevanje nevrogene motnje delovanja sečil

Pri obravnavi teh pacientov je ključno sodelovanje nevrologov, urologov, specialistov fizikalne in rehabilitacijske medicine in specialistov družinske medicine. V Tabeli 1 so predstavljene možnosti ocenjevanja.

Pri jemanju anamneze in pregledu pacienta pridobimo informacije o simptomih motnje delovanja sečil, prirojenih in nevroloških okvarah, predhodnih težavah in zdravljenju v urogenitalnem predelu, motnjah delovanja črevesa in spolovil ter vplivu na kakovost življenja (20). Prav tako preverimo zgodovino jemanja

**Tabela 1:** Ocenjevanja pacienta z nevrološko okvaro, ki poroča o simptomih motnje delovanja sečil.**Table 1:** Assessment of the patient with neurological disorders reporting lower urinary tract symptoms.

	<b>Ocena ob postelji/ Bedside evaluation</b>	<b>Neinvazivne preiskave/ Noninvasive tests</b>	<b>Invazivne preiskave/ Invasive tests</b>
Osnovne/ Essential	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamneza/History taking</li> <li>• Pregled/Physical examination</li> <li>• Dnevnik uriniranja/ Bladder diary</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analiza urina/Urinalysis</li> <li>• Merjenje ultrazvočnih zaostankov po uriniranju/ postvoid residual measurement</li> <li>• Ultrazvočna preiskava/ Ultrasonography</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ni potrebno/Not aplicable</li> </ul>
Zaželene/ Desirable	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vprašalniki/Questionnaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Merjenje pretoka seča/ Uroflowmetry</li> <li>• Krvne preiskave/ Blood biochemistry</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ni potrebno/Not aplicable</li> </ul>
Potrebne v specifičnih situacijah/ Required in specific situations	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ni potrebno/Not aplicable</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Urinokultura/Urine culture</li> <li>• Celične preiskave urina/ Urine cytology</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (Video) urodinamske preiskave/(Video) urodynamics</li> <li>• Cistoskopija/Cystoscopy</li> <li>• Nevrofiziološke preiskave medeničnega dna/ Pelvic neurophysiology</li> <li>• Scintigrafija ledvic/ Renal scintigraphy</li> </ul>

zdravil. Pogosto se spregleda povezava med uporabo opioidov in motnjo uriniranja, čeprav poznamo neželene učinke. Neredko posamezniki poročajo, da so inkontinentni, ker ne pridejo pravočasno do stranišča zaradi vpliva okvare na njihovo gibanje ali slabo dostopnost do stranišča (funkcionalna inkontinenca). Dnevnik uriniranja omogoča objektivnejšo oceno pacientovih simptomov, ki je morda s pogovorom ali vprašalniki ne pridobimo. Idealno je, da se dnevnik izpolnjuje tri dni, pri čemer pa mora biti pacient motiviran, da ga izpolni.

Zaostanke po uriniranju lahko izmerimo z ultrazvokom ali z intermitentno katetrizacijo. Večji zaostanki (več kot tretjina pacientove kapacitete mehurja) pomenijo, da so prisotne težave s praznjenjem. Ne vemo pa, ali so nastali zaradi slabe aktivnosti mišice detruzor ali obstrukcijske motnje. Zato je potrebno opraviti urodinamske preiskave. Zaostanke po uriniranju je potrebno izmeriti večkrat ob različnih situacijah, saj se stopnja praznosti mehurja lahko razlikuje ob različnih situacijah. Izmeriti jo je treba v petih minutah po uriniranju, pri čemer gre pacient na uriniranje ob normalno izraženo potrebi po uriniranju in ne glede na našo zahtevo (21, 22). Pri pacientih z večjim tveganjem za okvaro zgornjih sečil je ultrazvočno preiskavo sečil treba izvajati periodično ter iskati morebitno razširjenje zgornjega trakta ali brazgotinjenje ledvic. S to preiskavo lahko odkrijemo tudi ledvične kamne, ki se lahko razvijejo pri pacientih z NMDS.

Merjenje pretoka seča je neinvazivna urodinamska preiskava, ki nam da pomembne podatke o uriniranju, izmeri se tudi zaostanek po uriniranju. Vzorec in hitrost pretoka sta odvisna od funkcioniranja mišice detruzor ter upora pri iztoku. Invazivnejši urodinamski preiskavi sta cistometrija ter tlačno-pretočna študija, ki ju lahko izvajamo tudi pod kontrolo rentgena (videourodinamska prei-

skava). Z njimi ocenjujemo delovanje mišice detruzor ter iztoka iz mehurja, dobimo tudi informacije o tlakih mišice detruzor in podajnosti. S temi preiskavami ugotavljamo patofiziološko osnovo za simptome NMDS, omogočijo pa nam tudi ocenjevanje tveganja možnosti okvare zgornjih sečil. Uporaba urodinamskih preiskav pri pacientih z NMDS je nedokončana razprava. V Franciji na primer pri pacientih z multiplo sklerozo le-te priporočajo že v zgodnjih fazah bolezni, v Veliki Britaniji pa priporočajo zgolj testiranje za okužbe sečil in merjenje zaostankov brez invazivnih urodinamskih preiskav (22, 23). Odločitev med tema dvema možnostma na koncu sloni na dostopnosti do preiskav ter lokalnih priporočil in virov.

Ker so lahko hkrati prisotne tudi druge motnje sečil (npr. striktura sečnice, kamni v mehurju, tumorji mehurja), je morda lahko potrebna cistoskopija (s preiskavo celic). Določanje krvnega kreatinina ter izračunavanje hitrosti glomerulne filtracije (GFR) nam daje primerno oceno ledvične funkcije z minimalnimi stroški in neprijetnostmi. Hitrost GFR najbolj natančno izmerimo s scintigrafijo ledvic, ki se priporoča, kadar je ledvična funkcija slaba, pri posameznikih z nizko mišično maso, kadar je potrebno posebej oceniti funkcijo ledvic in pri pacientih z velikim tveganjem za okvaro zgornjih sečil (24).

Vloga elektromiografije (EMG) mišic medeničnega dna je omejena. EMG medeničnega dna so najprej pričeli izvajati skupaj z urodinamskimi preiskavami, da bi prepoznali DSD. Danes se ob videourodinamskih preiskavah redkeje izvaja. EMG mišic zapiralk je uporabna pri ocenjevanju okvare perifernega živčevja (križnične korenine S2 do S4), pri sindromu kavde ekvine ali pri pacientih s sumom na multisistemska atrofijo (25, 26). Prav tako je uporabna pri ženskah z zastajanjem seča zaradi sindroma Fowlerjeve (27).

## Obravnavanje pacienta z nevrogeno motnjno delovanja sečil

Cilji obravnave pacienta so doseči kontinenco, izboljšati kakovost življenja, preprečevati okužbe sečil ter ohraniti funkcijo zgornjih sečil (19). Nasloviti moramo tako motnje shranjevanja kot motnje praznjenja, na metode pa vplivajo izraženost simptomov ter tveganje za razvoj okvare zgornjih sečil. Odločitve o pristopu temelji na redni oceni simptomov delovanja spodnjih sečil, oceni tveganja za okvaro zgornjih sečil ter redno preverjanje učinkovitosti zdravljenja, še posebej pri pacientih z napredujočimi nevrološkimi okvarami. V Tabeli 2 so predstavljene različne možnosti zdravljenja.

Za težave pri shranjevanju so prva zdravila izbora antiholinergiki (antimuskariniki). Povzročijo sprostitve mišice detruzor in znižajo intravezikalni tlak. Od uvedbe oksibutinina so razvili številna druga tovrstna zdravila. Mnoga med njimi so učinkovita pri nevrogeni ČAMD. Ugotovitve sistematskih pregledov kažejo, da so edina razlika med njimi neželeni učinki (28, 29). Najpogostejši neželeni učinki so suha usta, moten vid za bližnje predmete, zaprtje in občasno tahikardija. Zaostanek po uriniranju se po

uvedbi teh zdravil lahko poveča, zato je potrebno spremljanje (23). Precej teh zdravil prehaja krvno-možgansko bariero, zato se lahko pojavijo tudi centralni učinki, kot sta spremenjena zavest in kognicija (30). Zato pri starejših priporočajo uporabo zdravil iz te skupine, ki imajo manj centralnih učinkov (npr. tropsijev klorid in darifenacin) (30).

Agonist  $\beta_3$  adrenergičnih receptorjev mirabegron je odobren za uporabo simptomov čezmerno aktivnega mehurja (31). Tudi pri njegovi uporabi se pojavljajo neželeni učinki, kot so palpitacije, povišan krvni pritisk in redkeje atrijska fibrilacija (31).

Dezmopresin je sintetični analog vazopresina in pospešuje ponovni prevzem vode v distalnih in zbiralnih tubulih ledvic, s čimer začasno zmanjša nastajanje urina in s prostornino povezano čezmerno aktivnost mišice detruzor. Učinkovit je za zdravljenje večje pogostosti uriniranja in nočnega uriniranja pri pacientih z multiplo sklerozo, nočne poliurije pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo in drugih nevroloških boleznih z ortostatsko hipotenzijo. Ob njegovi uporabi se poveča nevarnost hiponatriemije in kongestivne srčne odpovedi (32).

**Tabela 2:** Možnosti zdravljenja motenj delovanja spodnjih sečil.  
**Table 2:** Treatment options for bladder dysfunction.

Motnja shranjevanja/Storage dysfunction		Motnja praznjenja/ Voiding dysfunction	
Urgenca, frekvenca, nehotno uhajanje/ Urgency, frequency, incontinence	Stresno nehotno uhajanje/ Stress incontinence		
Konservativno/ Conservative	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vedenjska terapija/ Behavioral therapy</li> <li>Antimuskariniki/ Antimuscarinic agents</li> <li>Dezmopresin/ Desmopressin</li> <li>Toksin botulina v mišico detruzor/ Onabotulinumtoxin A into the detrusor</li> <li>Agonisti <math>\beta_3</math> receptorjev/ <math>\beta_3</math>-receptor agonists</li> <li>Tibialna nevromodulacija/ Tibial neuromodulation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vadba za mišice medeničnega dna/ Pelvic floor muscle exercises</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intermitentna katetrizacija/ Intermittent catheterization</li> <li>Stalni urinski kateter/ Indwelling catheterization</li> <li>Proženo uriniranje/ Triggered voiding</li> <li>Blokatorji receptorjev <math>\alpha</math>/ Alpha-blockers</li> <li>Toksin botulina v zunanjo zapiralnico/ OnabotulinumtoxinA into the external sphincter</li> </ul>
Kirurško/ Surgical	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sakralna nevromodulacija/ Sacral neuromodulation</li> <li>Povečanje mehurja/ Bladder augmentation</li> <li>Sakralna deafferentacija/ Sacral deafferentation</li> <li>draženje sprednjih korenin/ Anterior root stimulation</li> <li>Kontinentna/ nekontinentna stoma/ Continent/ Incontinent urinary diversion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Snovi, ki nabreknejo/ Bulking agents</li> <li>Avtologna/ sintetična ovratnica/ Autologous/ synthetic slings</li> <li>Baloni/ Balloons</li> <li>Umetna zapiralnica/ Artificial sphincter</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sakralna nevromodulacija/ Sacral neuromodulation</li> <li>Opornice znotraj sečnice/ Intraurethral stents</li> <li>Incizija zunanje zapiralnice ali vratu mehurja/ External sphincter/ bladder neck incision</li> <li>Transuretralna resekcija obsečnice/ Transurethral resection of prostate</li> </ul>

Precej raziskav je že pokazalo učinkovitost injekcij toksina botulina v mišico detruzor (33). Zdravljenje je poleg tega varno, pacienti ga dobro prenašajo, aplikacija se lahko ponavlja (33). Koristni učinki se pojavljajo ne glede na nevrološko okvaro, so pa podatki pomanjkljivi za stanja, ki niso okvara hrbtenjače in multipla skleroza (34). Odmerek 200 enot toksina botulina A se aplicira v steno mehurja ob uporabi cistoskopije in lokalne anestezije.

Električno draženje križničnih korenin, tibialnega živca, pudendalnega živca in dorzalnih genitalnih živcev je učinkovito pri obravnavi idiopatsko čezmerno aktivne mišice detruzor, pa tudi pri nevrogeno pogojenih (35).

Motnja uriniranja morda ni neposredno razvidna iz anamneze, zato je merjenje zaostankov po uriniranju nujno potrebno. Pomembno višji zaostanki po uriniranju lahko povečujejo čezmerno aktivnost mišice detruzor in tako poslabšujejo simptome shranjevanja, tudi učinki zdravil so zato slabši. Visoki zaostanki so tveganje za pogostejše okužbe sečil (36). Pri pomembno visokih zaostankih je tako edina rešitev intermitentna katetrizacija. Volumen zaostanka, ob katerem naj bi se uvajale intermitentne katetrizacije v stroki, nima konsenza. Zavedati se je potrebno, da imajo mnogi pacienti z NMDS manjšo kapaciteto mehurja, zato je velikokrat omenjena vrednost 100 mL. Izkušen zdravstveni strokovnjak obenem upošteva tudi obseg nevrološke okvare (slaba funkcija rok, šibkost, tremor, rigidnost, spastičnost, slab vid ali kognitivna okvara), ki je lahko ovira do uspešnega izvajanja intermitentnih katetrizacij (23, 36). Pogostost katetrizacij je odvisna od kapacitete mehurja, vnosa tekočin, zaostankov po uriniranju in urodinamskih parametrov. Pacienti s popolnim zastajanjem urina se katetrizirajo povprečno 4- do 5-krat dnevno, ne pa več kot šestkrat (23). Pri pacientih, ki niso primerni za izvajanje intermitentnih katetrizacij, je potrebno razmisliti o suprapubičnem stalnem urinskem katetru. Izogibati se moramo manevrom, ki povečajo intravezikalni tlak (23, 36). Kirurško zdravljenje pride v poštev, ko ukrepi iz prve in druge skupine niso uspešni. Kirurški posegi so danes pri napredujočih nevroloških stanjih zaradi bolj dostopnih neinvazivnih metod precej redkejši.

### Okužbe sečil pri pacientih z nevrološkiimi okvarami

Okužbe sečil so ponavljajoče, če se pojavijo več kot dvakrat v šestih mesecih oziroma več kot trikrat letno. Te okužbe so pomemben vzrok sprejemov v bolnišnice. Ločiti je potrebno ponavljajoče se okužbe od kroničnih okužb, saj lahko premalo aktivno zdravljenje povzroči kronično okužbo. Veliki zaostanki po uriniranju so lahko dejavnik tveganja za okužbe sečil, njihova incidenca pa običajno pade po uvedbi intermitentnih katetrizacij (37). Zato je treba obvezno oceniti dejavnike, ki lahko prispevajo k zastajanju urina po uriniranju. Kadar ne najdemo jasnega razloga za ponavljajoče okužbe, je smiselna uvedba neantibiotičnih možnosti (ekstrakti brusnic ali D-manoza), vendar njihova učinkovitost ni dokazana. Včasih so potrebni profilaktični odmerki antibiotikov, z menjavanjem antibiotikov pa zmanjšujemo možnost razvoja odpornosti bakterij (38).

## ZAKLJUČEK

Motnja delovanja sečil je pri pacientih z nevrološkiimi okvarami pogosta in ima pomemben vpliv na kakovost življenja pacientov. Obravnava teh motenj postaja vedno bolj interdisciplinarna in zahteva vključenost več specialnosti, tudi fizikalne in rehabilitacijske medicine. Za dobro obravnavo so potrebni poznavanje mehanizmov, stopenjska diagnostika in izbira pravih metod obravnave. Če smo uspešni, bo imel pacient manj simptomov, boljše kakovost življenja, manj okužb sečil ali drugih zapletov ter ohranjena zgornja sečila.

### Literatura:

1. Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(6):453-66.
2. Fowler CJ. Integrated control of lower urinary tract—clinical perspective. *Br J Pharmacol*. 2006; 147 Suppl 2:S14-S24.
3. Griffiths DJ. The pontine micturition centres. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2002;(210):21-6.
4. Michels L, Blok BF, Gregorini F, Kurz M, Schurch B, Kessler TM, et al. Supraspinal control of urine storage and micturition in Men—An fMRI Study. *Cereb Cortex*. 2015;25(10):3369-80.
5. Panicker JN, Fowler CJ, Kessler TM. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. *Lancet Neurol*. 2015;14(7):720-32.
6. de Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology*. 1997;50(6A Suppl):36-52; discussion 53-6.
7. Araki I, Kuno S. Assessment of voiding dysfunction in Parkinson's disease by the international prostate symptom score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(4):429-33.
8. Sakakibara R, Tateno F, Kishi M, Tsuyuzaki Y, Uchiyama T, Yamamoto T. Pathophysiology of bladder dysfunction in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2012;46(3):565-71.
9. Siegl E, Lassen B, Saxer S. Inkontinenz—ein häufiges Problem für Menschen mit einer Parkinsonerkrankung. Eine systematische Literaturübersicht [Incontinence—a common issue for people with Parkinson's disease: a systematic literature review]. *Pflege Z*. 2013;66(9):540-4.
10. Ogawa T, Sakakibara R, Kuno S, Ishizuka O, Kitta T, Yoshimura N. Prevalence and treatment of LUTS in patients with Parkinson disease or multiple system atrophy. *Nat Rev Urol*. 2017;14(2):79-89.
11. Brittain KR, Peet SM, Castleden CM. Stroke and incontinence. *Stroke*. 1998;29(2):524-8.
12. Samijn B, Van Laecke E, Renson C, Hoebeke P, Plasschaert F, Vande Walle J, et al. Lower urinary tract symptoms and urodynamic findings in children and adults with cerebral palsy: a systematic review. *NeuroUrol Urodyn*. 2017;36(3):541-9.
13. Wang T, Huang W, Zhang Y. Clinical characteristics and urodynamic analysis of urinary dysfunction in multiple Sclerosis. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(6):645-50.
14. Litwiller SE, Frohman EM, Zimmern PE. Multiple sclerosis and the urologist. *J Urol*. 1999;161(3):743-57. Erratum in: *J Urol*. 1999;162(1):172.
15. Weld KJ, Dmochowski RR. Association of level of injury and bladder behavior in patients with post-traumatic spinal cord injury. *Urology*. 2000;55(4):490-4.

16. Liu T, Ouyang L, Thibadeau J, Wiener JS, Routh JC, Castillo H. Longitudinal study of bladder continence in patients with spina bifida in the National Spina Bifida Patient Registry. *J Urol*. 2018;199(3):837-43.
17. Lawrenson R, Wyndaele JJ, Vlachonikolis I, Farmer C, Glickman S. Renal failure in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Neuroepidemiology*. 2001;20(2):138-43.
18. Castel-Lacanal E, Gamé X, Clanet M, Gasq D, De Boissezon X, Guillotreau J, et al. Urinary complications and risk factors in symptomatic multiple sclerosis patients. Study of a cohort of 328 patients. *Neurourol Urodyn*. 2015;34(1):32-6.
19. Fourtassi M, Jacquin-Courtois S, Scheiber-Nogueira MC, Hajjioui A, Luaute J, Charvier K, et al. Bladder dysfunction in hereditary spastic paraplegia: a clinical and urodynamic evaluation. *Spinal Cord*. 2012;50(7):558-62.
20. Groen J, Pannek J, Castro Diaz D, Del Popolo G, Gross T, Hamid R. Summary of European Association of Urology (EAU) Guidelines on neuro-urology. *Eur Urol*. 2016;69(2):324-33.
21. 2019 surveillance of urinary incontinence in neurological disease: assessment and management (NICE guideline CG148). London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019.
22. Kessler TM. Diagnosis of urinary incontinence. *JAMA*. 2008;300(3):283.
23. de Sèze M, Ruffion A, Denys P, Joseph PA, Perrouin-Verbe B. GENULF. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler*. 2007;13(7):915-28.
24. Fowler CJ, Panicker JN, Drake M, Harris C, Harrison SC, Kirby M, et al. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *Postgrad Med J*. 2009;85(1008):552-9.
25. Mahajan ST, Patel PB, Marrie RA. Under treatment of overactive bladder symptoms in patients with multiple sclerosis: an ancillary analysis of the NARCOMS Patient Registry. *J Urol*. 2010;183(4):1432-7.
26. Podnar S, Trsinar B, Vodusek DB. Bladder dysfunction in patients with cauda equina lesions. *Neurourol Urodyn*. 2006;25(1):23-31.
27. Palace J, Chandiramani VA, Fowler CJ. Value of sphincter electromyography in the diagnosis of multiple system atrophy. *Muscle Nerve*. 1997;20(11):1396-403.
28. Podnar S, Barbic M. Non-neurogenic urinary retention (Fowler's syndrome) in two sisters. *Neurourol Urodyn*. 2006;25(7):739-41; discussion 742-3.
29. Madhuvrata P, Singh M, Hasafa Z, Abdel-Fattah M. Anticholinergic drugs for adult neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2012;62(5):816-30.
30. Buser N, Ivic S, Kessler TM, Kessels AG, Bachmann LM. Efficacy and adverse events of antimuscarinics for treating overactive bladder: network meta-analyses. *Eur Urol*. 2012;62(6):1040-60.
31. Fox C, Smith T, Maidment I, Chan WY, Bua N, Myint PK, et al. Effect of medications with anti-cholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: a systematic review. *Age Ageing*. 2014;43(5):604-15.
32. Chapple CR, Cardozo L, Nitti VW, Siddiqui E, Michel MC. Mirabegron in overactive bladder: a review of efficacy, safety, and tolerability. *Neurourol Urodyn*. 2014;33(1):17-30.
33. Bosma R, Wynia K, Havlíková E, De Keyser J, Middel B. Efficacy of desmopressin in patients with multiple sclerosis suffering from bladder dysfunction: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2005;112(1):1-5.
34. Schurch B, Schmid DM, Stöhrer M. Treatment of neurogenic incontinence with botulinum toxin A. *N Engl J Med*. 2000;342(9):665.
35. Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, Brin M, Thompson C, Lam W, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol*. 2011;60(4):742-50.
36. Monteiro ES, de Carvalho LB, Fukujima MM, Lora MI, do Prado GF. Electrical stimulation of the posterior tibialis nerve improves symptoms of poststroke neurogenic overactive bladder in men: a randomized controlled trial. *Urology*. 2014;84(3):509-14.
37. Seth JH, Haslam C, Panicker JN. Ensuring patient adherence to clean intermittent self-catheterization. *Patient Prefer Adherence*. 2014;8:191-8.
38. Phé V, Pakzad M, Haslam C, Gonzales G, Curtis C, Porter B, et al. Open label feasibility study evaluating D-mannose combined with home-based monitoring of suspected urinary tract infections in patients with multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn*. 2017;36(7):1770-5.

# NEFARMAKOLOŠKI UKREPI ZA ZDRAVLJENJE NEUROGENEGA MEHURJA PRI PACIENTIH PO MOŽGANSKI KAPI

## NONPHARMACOLOGICAL MANAGEMENT OF NEUROGENIC BLADDER IN PATIENTS AFTER STROKE

doc. dr. Nataša Bizovičar,<sup>1,2</sup> dr. med., dr. Nika Goljar Kregar, dr. med.,<sup>1</sup> Brigita Košir, dipl. m. s., mag. zdr. neg.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije Soča, Ljubljana

<sup>2</sup>Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta

### Povzetek

Motnje uriniranja so pogoste po možganski kapi in so povezane s slabšim funkcijskim izidom v rehabilitacijskih programih ter s slabšo kakovostjo življenja. Stalne urinske katetre se pogosto uporablja pri pacientih po možganski kapi zaradi nepremičnosti, motenj zavesti ali motenega delovanja mehurja (npr. zastajanje). Vstaviti jih je potrebno pri ustreznih indikacijah in jih pustiti le toliko časa, kolikor je to potrebno, saj povečajo tveganje za okužbe sečil in slabši izid po možganski kapi. Vedenjske terapije (npr. sprememba prehrane, vadba za krepitev mišic medeničnega dna, trening mehurja, ukrepi za pomoč pri opravljanju toalete) so neinvazivne, z majhnim tveganjem za neželene učinke. Njihov namen je čim bolj zmanjšati ali odpraviti simptome motenj uriniranja, ponovno vzpostaviti ustrezne intervale med uriniranjem in kontinenco, s spremembo navad za odvajanje urina ter z učenjem veščin za preprečevanje uhajanja urina. Glede na smernice je tovrstne metode treba ponuditi kot terapevtske ukrepe prve izbire pri zdravljenju čezmerno aktivnega sečnega mehurja in urgentnega nehotnega uhajanja urina, kadarkoli je to mogoče. Potrebne bodo dodatne multicentrične raziskave za izboljšanje razumevanja učinkovitosti nefarmakoloških ukrepov za zdravljenje motenj uriniranja pri pacientih po možganski kapi.

### Ključne besede:

možganska kap; nefarmakološki ukrepi; nehotno uhajanje urina; zastajanje urina

### Abstract

Voiding dysfunctions are common after stroke, and associated with poorer functional outcome in rehabilitation programs and lower quality of life. Indwelling urinary catheters are commonly used in patients after stroke due to immobility, impaired consciousness or bladder dysfunction (e. g., retention). They should be inserted only for appropriate indications and left in place only as long as needed, because of increased risk of urinary tract infection and poorer outcome after stroke. Behavioural therapies (e. g., dietary modification, pelvic floor muscle training, bladder training, measures to assist toileting) are non-invasive, with little risk of side effects. Their aim is to minimise or abolish urinary symptoms and re-establish normal voiding intervals and continence by changing the patient's voiding habits and by teaching skills for preventing urine loss. Experts agree that such therapies should be offered as first-line therapy for treating overactive bladder and urgency urinary incontinence whenever possible. Additional multicentre research is required to enhance our understanding of the comparative efficacy of nonpharmacological interventions for voiding dysfunction treatment in stroke patients.

### Keywords: stroke;

nonpharmacological interventions; urinary incontinence; urinary retention



## UVOD

Motnje uriniranja po možganski kapi vsebujejo širok spekter simptomov in znakov, od zastajanja do popolnega nehotnega uhajanja. Verjetnost za nastanek motenj uriniranja je povezana z obsegom okvare po možganski kapi (1). V začetnem obdobju t.i. cerebralnega šoka (6-12 tednov) je najpogostejše zastajanje, ki je prisotno pri 22-47 % pacientov (2), kasneje je pogostejše nehotno uhajanje, ki je prisotno pri 26-53 % pacientov (3). Najpogostejši vzorec nehotnega uhajanja sestavljajo večja pogostost uriniranja (frekvenca), nezadržna potreba po uriniranju (urgenca) in urgentno nehotno uhajanje (4), kar nastane kot posledica čezmerno aktivne mišice detruzor. Urgentno nehotno uhajanje je najpogostejša vrsta neohotnega uhajanja urina po možganski kapi. Izid zdravljenja je boljši pri pacientih, pri katerih po možganski kapi ni nehotnega uhajanja urina ali postanejo kontinentni (5).

Zdravljenje motenj uriniranja je pri obravnavi pacientov po možganski kapi pogosto pomanjkljivo. Po podatkih raziskave Booth in sod. je imelo le 46 % zdravstvenih delavcev zastavljen načrt glede obravnave kontinence v njihovi rehabilitacijski enoti (6). Trenutne smernice za zdravljenje motenj uriniranja po možganski kapi priporočajo izbiro ustrezne metode za spodbujanje kontinence glede na pacientovo klinično stanje ter vrsto inkontinence. Vedenjski ukrepi so prvi terapevtski ukrepi pri obravnavi inkontinence in je z njimi potrebno pričeti že zgodaj po možganski kapi (7). Vključujejo ukrepe za spodbujanje kontinence (npr. trening mehurja in vadba za krepitev mišic medeničnega dna) in programe za pomoč pri opravljanju toaleta (npr. spodbujeno praznjenje mehurja in vadba navad). Slednji poskušajo zmanjšati število epizod nehotnega uhajanja. Ostale terapevtske tehnike vključujejo: zdravljenje z zdravili (npr. antiholinergiki), fizikalno terapijo (npr. električno draženje), uporabo vpojnih pripomočkov, komplementarne terapije (npr. akupunktura) ter prilagoditve okolja in življenjskega sloga. Kljub danim možnostim je uporaba pripomočkov za inkontinenco še vedno najpogosteje uporabljena strategija v bolnišnicah (8).

Namen članka je pregled trenutno dostopne literature glede vsebine in učinkovitosti nefarmakoloških ukrepov za zdravljenje nevrogenega mehurja pri pacientih po možganski kapi.

## Urinski kateter

Začetno zdravljenje v akutnem obdobju po možganski kapi pogosto vključuje vstavev stalnega urinskega katetra (SUK). Pacienti imajo številne dejavnike tveganja, ki lahko povzročijo akutno zastajanje urina. Sem sodijo moten nadzor refleksa uriniranja po možganski kapi, psihološki dejavniki zaradi izgube zasebnosti med uriniranjem in težave pri sporočanju poziva za uriniranje zaradi okvare govorno-jezikovnih in kognitivnih funkcij. V akutnem obdobju po možganski kapi je SUK vstavljen pri 12-30 % pacientov (9), ob odpustu iz rehabilitacijske ustanove pa pri 3 % pacientov (10). Le-ta je bil pogosteje vstavljen pri starejših pacientih, pri tistih z žilnimi komorbidnostmi, večjo začetno nevrološko okvaro in po znotrajmožganski krvavitvi (11).

Mednarodne smernice priporočajo, da se SUK vstavi le takrat, ko je to res potrebno in ga je treba odstraniti čim prej, ko je to mogoče. Ustrezne indikacije za vstavev SUK so akutna zastajanje urina, obstrukcija iztoka urina iz mehurja, potreba po merjenju količine izločenega urina pri kritično bolnem pacientu, pomoč pri zdravljenju odprte sakralne ali perianalne rane pri inkontinentnem pacientu in za izboljšanje udobja pri paliativni oskrbi pacientov, če je to potrebno. Neustrezne indikacije za vstavev SUK so nehotno uhajanje urina in uporaba katetrov za odvzem vzorcev urina za diagnostično testiranje, čeprav je pacient zmožen hotnega uriniranja. Kateter naj bi bil vstavljen le toliko časa, kot je potrebno (12). Ocenjujejo, da je približno ena četrtnina katetrizacij pri pacientih po možganski kapi nepotrebnih (13).

Morebitni zapleti, ki so povezani z vstavljenim SUK, so vnetje sečnice, okužba sečil, bakteriemija, striktura sečnice, hematurija in perforacija sečnega mehurja. Okužba sečil lahko vodi tudi do sepse. Približno 80 % okužb sečil v bolnišnicah nastane zaradi vstavljenega SUK (14). Že prvi dan po vstavitvi SUK se razvije biofilm na zunanji in notranji površini katetra, kar poveča tveganje, da se mikrobi naselijo na površino in spodbujajo kolonizacijo (15). Do okužbe mehurja pri vstavljenem SUK lahko pride tudi zaradi kontaminacije iz rok in opreme zdravstvenega osebja. Kontaminacija lahko povzroči tudi bližnja kolonija bakterij v pacientu (14). Trajanje vstavitve SUK je najpomembnejši dejavnik tveganja za razvoj okužbe. V splošni populaciji je tveganje 3-10 % za vsak dan vstavljenega katetra (16). Pacienti po možganski kapi so bolj dovzetni za okužbe zaradi sistemske imunodepresije (15).

Vstavljen SUK ima vpliv tudi na povečano umrljivost, slabši funkcijski izid in daljši čas hospitalizacije. Pacienti z nehotnim uhajanjem in vstavljenim SUK so imeli dvakrat večjo umrljivost v primerjavi s pacienti brez vstavljenega SUK (9). SUK lahko pacientom predstavlja neudobje, njegova uporaba lahko upočasnjuje okrevanje funkcije mehurja in vpliva na rehabilitacijsko obravnavo (17). Vstavljen SUK lahko vpliva na ostale medicinske zaplete (elektrolitske motnje, hipoksijo, vročino, delirij), ki lahko negativno vplivajo na okrevanje možganov (14, 16). Okužba sečil lahko negativno vpliva tudi na proces rehabilitacije zaradi poslabšanja nevrološkega stanja, podaljšanja hospitalizacije (za 41 %) in dolgoročne odvisnosti od tuje pomoči. Hkrati vpliva tudi na večjo umrljivost in poveča tveganje za ponovni sprejem v bolnišnico (18).

Ko je pacientovo stanje stabilno, se SUK lahko odstrani in se prične s treningom uriniranja, če je prisotno nehotno uhajanje ali drugi simptomi motenj uriniranja. Čas odstranitve katetra mora biti individualno prilagojen glede na trenutno stanje pacienta. Po podatkih raziskave so SUK v akutni bolnišnici v povprečju odstranili po petih dneh, do okužbe sečil je prišlo pri 24,5 % pacientov z vstavljenim SUK, pri 29 % ga ni bilo mogoče odstraniti (19). Dejavniki tveganja za neuspešno odstranitev urinskega katetra so težave z uriniranjem pred vstavitvijo SUK, kronično zastajanje, sladkorna bolezen, bolečina, antiholinergiki, nedavni kirurški poseg, zaprtje za blato, hematurija s krvnimi strdkami, Parkinsonova bolezen in težave pri vstavitvi SUK. V literaturi opisujejo pomen stalnih opomnikov s strani medicinskega osebja glede primerne

časa odstranitve SUK. V obdobju t.i. cerebralnega šoka se zaradi nedejavne mišice detruzor pogosto zgodi, da odstranitev SUK ni uspešna (20). Pri izbranih pacientih je kot alternativo vstavitve SUK potrebno razmisliti o zunanjem katetru (urinal kondom) ali intermitentnih katetризacijah. Intermitentne katetризacije se pri pacientih po možganski kapi, sprejetih na rehabilitacijsko kliniko, le redko uporabljajo (1 %), kar je lahko posledica relativno zapletenega postopka; pacient zaradi pareze zgornjega uda namreč pogosto potrebuje pomoč svojcev (10). Intermitentne katetризacije imajo prednost pred SUK zaradi manjšega tveganja za okužbe. Pacient lahko tudi poskusi s spontanim uriniranjem pred vsako intermitentno katetризacijo. Po odstranitvi SUK se, če je pacient zmožen uriniranja, opravi ultrazvočno merjenje zaostanka urina v mehurju po uriniranju in če je le-ta pod 100 mL po dveh do treh merjenjih, dodatni ukrepi niso potrebni (21).

### Pripomočki za nehotno uhajanje urina

Pripomočki za nehotno uhajanje na mehanski način zmanjšajo, vpijejo in zaustavijo nehoteno uhajanje urina ali blata in prispevajo k t.i. socialni kontinenci (22). Lahko se uporabijo za prehodno obdobje, dokler drugi načini zdravljenja ne vzpostavijo kontinence, ali pa dolgoročno. Sem sodijo vložki, plenice, posteljne predloge, nočna posoda oz. urinska steklenica in zaščitna oblačila. Izbira ustreznega pripomočka za nehotno uhajanje zahteva ustrezne izkušnje (npr. potrebno je izbrati ustrežno velikost in stopnjo vpojnosti plenice, saj previsoka ali prenizka vpojnost lahko vodi do poškodbe kože). Lahko imajo pozitiven vpliv na kakovost življenja pacientov, socialno vključevanje in zmanjšajo breme za svojce (23). Po drugi strani mnogi pacienti uporabo plenice opisujejo kot neudobno, saj imajo občutek, da so se povrnili v zgornje otroštvo in imajo občutek izgube dostojanstva. Hkrati so pripomočki za nehotno uhajanje lahko povezani z nastankom razjed zaradi pritiska, dermatitisa, ponavljajočih se okužb sečnega mehurja, funkcijskega poslabšanja med hospitalizacijo in povečanimi stroški (24). Pacienti, ki uporabljajo inkontinenčne pripomočke, imajo povečano tudi tveganje za razvoj na novo nastalega nehotnega uhajanja, v primerjavi s tistimi, ki odvajajo na stranišču. Zisberg in sod. so menili, da je v bolnišničnem okolju potrebno uporabljati metode za spodbujanje kontinence in dolgoročno uporabljati pripomočke za inkontinenco le, če drugi terapevtski ukrepi niso učinkoviti (25).

### Vedenjski ukrepi

Splošni vedenjski ukrepi, ki se lahko uporabijo pri vseh pacientih, priporočajo poučevanje pacienta in svojcev glede normalnega delovanja sečnega mehurja, ustrezen vnos tekočine (cca. 1,5 L oz. 30 mL/kg telesne teže /dan), izogibanje dražilcev sečnega mehurja, zdravljenje zaprtja za blato, ustrežno telesno težo in opustitev kajenja (26). Ustrežno ravnovesje glede uživanja tekočine je pomemben del kontinenčnega programa, saj zmanjša pogostost uriniranj in nezadržno potrebo, ki lahko nastane zaradi hitrega polnjenja mehurja ob zaužitju velike količine tekočine v kratkem času. Priporoča se uživanje 75-80 % tekočine ob obrokih in 20-25 % zunaj obrokov (npr. pri uživanju zdravil). Uživanje tekočin naj bo omejeno po večerji (po 18. uri), predvsem če je

prisotno nočno uriniranje. Potrebno se je izogibati pijačam, ki delujejo diuretično ali dražeče na mehur in povzročajo nezadržno potrebo (kava, pijače z mehurčki, sokovi citrusov, aspartam itd.). Čezmeren vnos tekočine lahko poslabša simptome, omejitev tekočin pa lahko povzroči bolj koncentriran urin, ki lahko draži sluznico sečnega mehurja in s tem sproži urgenco, frekvenco in okužbo (27). Kronično zaprtje je lahko dejavnik tveganja za čezmerno aktiven sečni mehur in urgentno nehotno uhajanje. Indeks telesne mase > 30 kg/m<sup>2</sup> je neodvisni dejavnik tveganja za čezmerno aktiven sečni mehur (28). Debelost poveča pritisk znotraj trebušne votline, kar vodi do kroničnega stresa na strukture medeničnega dna in nevrološko disfunkcijo. Kajenje je pomembno povezano z nezadržno potrebo in nehotnim uhajanjem urina. Poleg iritativnega učinka nikotina je lahko dejavnik tveganja tudi povišan pritisk v trebušni votlini pri kroničnem kašlju (29).

Pacienti so pogosto inkontinentni zaradi funkcionalnih razlogov. Zaradi slabše mobilnosti po možganski kapi je že zmerna stopnja urgence zelo problematična, saj pogosto ne pridejo pravočasno do stranišča. Fizioterapevti in delovni terapevti so zato ključen člen pri vadbi kontinence za urin z izvajanjem vaj za izboljšanje mišične moči udov, ravnotežja, hoje in premeščanja, stabilnosti v trupu, vadbe oblačenja/slačenja in osebne higijene ter svetovanja glede medicinskih pripomočkov, ki jih potrebujejo pri opravljanju toaleta (npr. držala, nastavek za straniščno školjko itd.) ter prilagoditev bivalnega okolja (30). Zaenkrat še ni raziskav pri pacientih po možganski kapi, ki bi dokazale, da izboljšanje motorične funkcije vpliva na izboljšanje kontinence za urin (31, 32).

### Ukrepi za spodbujanje kontinence:

- Trening sečnega mehurja se priporoča osebam, ki imajo ustrezne motorične ter kognitivne funkcije in so dovolj motivirani ter zmožni sodelovanja (33). Običajno vsebuje tri vidike: poučitev pacienta in svojcev glede delovanja mehurja in kako se običajno vzdržuje kontinenca; uriniranje v rednih časovnih presledkih, ki so lahko natančno določeni s pomočjo vnaprej zastavljenega urnika (npr. na vsake 3 ure neodvisno od poziva za uriniranje) ali prilagodljivi (pacient postopno povečuje interval med posameznim uriniranjem, želja je doseči maksimalni časovni interval 3-4 ure med uriniranjem, da se poveča kapaciteta mehurja) in pozitivno spodbujanje zdravstvenega osebja (34). Uporabljajo se strategije za umirjanje želje po uriniranju (distrakcija in relaksacija) in kognitivni ukrepi za spodbujanje samozavedanja navad pri uriniranju. Pacient redno izpolnjuje tudi dnevnik uriniranja z namenom spodbujanja samozavedanja navad glede uriniranja. Hkrati je potrebno pacienta poučiti, da je treba sečni mehur prazniti na vsake 3-4 ure, da ne prihaja do čezmernega raztezanja sečnega mehurja in s tem do težav pri praznjenju. V splošni populaciji se ta metoda običajno uporablja pri osebah, ki imajo urgentno nehotno uhajanje, lahko pa tudi pri mešanem ali stresnem nehotnem uhajanje (28, 35).
- Metoda umirjanja poziva za uriniranje (*angl. urge suppression*) se običajno uporablja pri urgentnem, stresnem ali mešanem nehotnem uhajanju (36). Vsebuje strategije za umirjanje poziva, kot so relaksacijske in distrakcijske tehnike (npr. počasno globoko dihanje, koncentracija na nalogo, kot je pogovor z nekom) ter hitro stiskanje mišic medeničnega

dna, kar pošlje signal mišicam mehurja, da se sprostijo. Na ta način se odloži poziv za uriniranje (37).

- **Vaje za krepitev mišic medeničnega dna** vključujejo kontrakcijo mišic medeničnega dna, ki predstavljajo močan mišični stožec, sestavljen iz treh mišičnih slojev, ki zapira izhod iz medenice in deluje proti sili gravitacije trebušnih organov. Dodatno pri tem delujejo tudi močni kolageni ligamenti in gladke mišice (38). Dvignjen položaj mišice dvigalke zadnjika omogoči večjo podporo vratu mehurja in proksimalnemu delu sečnice. Namen vaj je izboljšanje mišične moči in/ali ustreznega časa kontrakcije z namenom zaviranja kontrakcije detruzorja in zapiranje iztoka iz mehurja s pritiskom sečnice na zadnjo stran simfize (39). Pri ojačanih mišicah medeničnega dna naj ne bi prišlo do uhajanja urina pri povišanem tlaku v trebušni votlini. Namen vadbe je tudi izboljšanje zavedanja mišic medeničnega dna. Metoda je uporabna pri stresnem, urgentnem ali mešanem nehotnem uhajanju (36). Graham in sod. so ugotovili, da imajo pacienti po možganski kapi z nehotnim uhajanje urina pogosto oslabele mišice medeničnega dna (40). Vadba za mišice medeničnega dna se priporoča pri pacientih z ohranjeno hoteno kontrakcijo mišic medeničnega dna. Vadbo je potrebno izvajati vsaj 3 mesece (vsaj 8 kontrakcij, 3-krat/dan). Tibaek in sod. so v raziskavi po 12-tedenski vadbi ugotavljali pomembno zmanjšanje pogostosti uriniranja, izboljšanje pri 24-urnem testu podloge in povečanje vzdržljivosti mišic medeničnega dna; učinki vadbe so bili dolgotrajni (41). V drugi raziskavi pa so poročali o zmanjšanju simptomov ter o možnem učinku tovrstne vadbe na izboljšanje kakovosti življenja po možganski kapi (42). Hipertrofija mišic medeničnega dna se običajno pojavi po osmih tednih redne vadbe in lahko vztraja na daljši rok pri nadaljevanju vadbe (40-42).
- **Terapija s povratno zanko** je metoda, katere namen je izboljšanje hotene mišične kontrakcije, lahko pa tudi vadba relaksacije mišic medeničnega dna med uriniranjem, kar zmanjša čezmerno aktivnost sečnega mehurja. Med vadbo se spremlja biološke signale (npr. spremembe pritiska, električno mišično aktivnost). Spremembe pritiska v nožnici ob hotenih kontrakcijah se lahko spremlja preko vstavljene sonde v nožnici (43). Možno je tudi spremljanje krčenja mišic medeničnega dna s pomočjo mišičnega EMG z uporabo vaginalnih ali površinskih elektrod, ki so nameščene na spodnjem delu trebuha ali presredku. Kakovost izvedbe mišičnih kontrakcij se spremlja na zaslonu in pacient prejme povratne informacije v obliki vidnega, taktilnega ali slušnega dražljaja. Slednje lahko poveča motivacijo za vadbo (44). Za vadbo pacienti potrebujejo zadovoljive kognitivne in motorične sposobnosti. Tovrstno obliko zdravljenja so do sedaj opisali samo v enem članku pri štirih moških pacientih po možganski kapi, ki so izvajali vaje za izboljšanje občutenja mehurja, inhibicije kontrakcij mehurja in izboljšanje hotenih kontrakcij mišične zapiralke. Po štirih tednih vadbe so vsi postali kontinentni (45).

## Ukrepi za pomoč pri opravljanju toalete:

- **Praznjenje ob določenem času** (*angl. timed voiding*) je primerna metoda za paciente z urgentnim nehotnim uhajanjem ali nezadržno potrebo po uriniranju. Priporoča se za paciente s kognitivnimi ali motoričnimi primanjkljaji, ki ne zmorejo aktivno sodelovati pri neodvisnem opravljanju toalete. Pri tem programu skrbnik omogoča pasivno pomoč pri opravljanju toalete v točno določenih časovnih intervalih (vsake 3 ure) (46). Pomemben cilj tega terapevtskega protokola je predvsem izogibanje epizod inkontinence, bolj kot spodbujanje k ponovni vzpostavitvi delovanja mehurja. Namen je vzpostavitev kontinence s predvidevanjem nehotnega praznjenja mehurja in z omogočanjem rednega dostopa do stranišča. Pogosto se uporablja pri starejših ljudeh v domovih za ostarele (47).
- **Spodbujeno praznjenje mehurja** (*angl. prompted voiding*) je vedenjska terapija, ki se v literaturi najpogosteje uporablja v domovih za ostarele pri osebah s kognitivno okvaro ali demenco (48). Do pacientov se pristopa glede na individualno sestavljen urnik (npr. na vsaki 2 uri preko dneva); povpraša se jih, ali so urinirali in se jih spodbuja, da začnejo z uporabo stranišča preko zahteve za pomoč druge osebe, pri čemer se uporablja pozitivne besedne spodbude. Osebe tudi pomagajo pri opravljanju toalete. Postopek vodi zdravstveno negovalno osebje (49). To zmanjša število epizod nehotnega uhajanja in pacienta opozarja na nadzor nad mehurjem (50). Zaenkrat v literaturi še ni opisanih raziskav glede uporabe tovrstne metode pri pacientih po možganski kapi.
- **Vadba navad** je metoda, ki jo izvaja negovalno osebje in vključuje ugotavljanje predvidljivega naravnega vzorca praznjenja sečnega mehurja pri pacientu in izdelavo individualnega načrta opravljanja toalete, da se prepreči nehotno izločanje urina, bodisi s podaljševanjem ali skrajševanjem intervalov med uriniranjem. Uporablja se pri pacientih s slabšimi kognitivnimi sposobnostmi, ki imajo urgentno, stresno ali funkcionalno nehotno uhajanje. Enako metodo lahko uporabljajo tudi skrbniki v domačem okolju (47).

Po podatkih Cochranovega preglednega članka je prisotna nizka raven dokazov, da bi vedenjski ukrepi lahko zmanjšali povprečno število epizod nehotnega uhajanja znotraj 24 ur in bi v manjši meri lahko vplivali tudi na izboljšanje kakovosti življenja (8).

## Električno draženje

Električno draženje sakralnega živčnega pleteža nevromodulira živčne korenine L4-S3, ki nadzorujejo delovanje sečnega mehurja in zapiralke sečnice, z namenom zmanjšanja neustreznih kontrakcij mišice detruzor, izboljšanja mišičnega tonusa in občutenja mišic medeničnega dna (51). Draženje se dovaja bodisi neinvazivno s površinskimi elektrodami (transkutano) ali invazivno z neposrednim draženjem (perkutano) pri sakralni nevromodulaciji (52). Uporablja se pri stresnem in urgentnem nehotnem uhajanju. Poznamo dve obliki neinvazivnega površinskega električnega živčno-mišičnega draženja:

- Notranje električno draženje mišic medeničnega dna, pri kateri se električni tok prenaša preko sonde v nožnici ali zadnjiku aferentno do sakralnih in pudendalnih živčnih vlaken. To omogoča izboljšano zapiranje sečnice z aktivacijo in krepitvijo mišic medeničnega dna. Hkrati tudi izboljša zavedanje posameznika o aktivnosti mišic medeničnega dna. Uporaba je smiselna tudi, če vaje za krepitev mišic medeničnega dna niso bile učinkovite. Metoda bi bila lahko uporabna tudi pri pacientih po možganski kapi, ki niso sposobni aktivno izvajati vaj. Morebitne slabosti te metode so neudobje za pacienta in potreba po sterilizaciji elektrod. Metoda je kontraindicirana pri pacientih z demenco in pri odsotenem občutenju (40, 53).
- Zunanje električno draženje mišic medeničnega dna, pri kateri se električni tok prenaša z uporabo površinskih kožnih elektrod. Elektrode so lahko nameščene na pacientovem spodnjem delu hrbta in neposredno stimulirajo sakralne živce (40, 53). Pri čezkožni stimulaciji posteriornega tibialnega živca se retrogradno električno draži sakralni pletež preko tibialnega in ishiadičnega živca. Elektrodo se namesti na kožo 5 cm nad medialnim gležnjem. Jakost draženja se postopno povečuje, dokler ne pride do fleksije palca, abdukcije prstov ali plantarne fleksije stopala. Terapija običajno traja 30 min (do 12 terapij). Odgovor na zdravljenje je običajno viden po šestih terapijah. Morebitni neželeni učinki vključujejo bolečino (običajno blaga) in krvavitev pod elektrodo. Draženje je kontraindicirano pri pacientih z vstavljenim srčnim spodbujevalnikom/defibrilatorjem, v nosečnosti ali pri predhodni okvari tibialnega živca ali struktur medeničnega dna (51).

Obe obliki notranjega in zunanjega električnega draženja mišic medeničnega dna rekrutirata dve vrsti živčnih vlaken. Nižje frekvence (okoli 40 Hz) stimulirajo počasna živčna vlakna, ki so odgovorna za vzdržljivost (npr. pri urgentnem nehotnem uhajanju). Višje frekvence (okoli 100 Hz) pa stimulirajo hitra živčna vlakna, ki so odgovorna za nadzor mišic pri nenadnem pritisku (npr. pri stresnem nehotnem uhajanju) (54). V treh raziskavah so primerjali učinke električnega draženja (TENS ali živčno-mišično draženje) pri pacientih po možganski kapi v primerjavi s kontrolno skupino, ki ni prejela terapije. Parametri draženja so bili 5-7-krat/teden, 40-90 terapij, frekvence 20-75 Hz, z intenzitetami od 70 do 250  $\mu$ s in trajanjem od 20-30 min. Raziskave so ugotovile pomemben učinek terapije na izboljšanje simptomov urgentnega nehotnega uhajanja (55-57).

Cochranov pregledni članek opisuje, da fizikalni način zdravljenja, kot je čezkožno električno draženje živcev, lahko zmanjšajo povprečno število epizod nehotnega uhajanja v 24 urah in verjetno izboljšajo celokupno funkcijsko sposobnost pacientov po možganski kapi (8).

## ZAKLJUČEK

Spodbujanje kontinence je pomemben vidik rehabilitacijske obravnave pacientov po možganski kapi. SUK je vstavljen pri

približno četrtini pacientov po možganski kapi v bolnišničnem okolju. Potrebno je upoštevati ustrezne indikacije za vstavitve, da se zmanjša morebitna tveganja, povezana z vstavitvijo. Vedenjski ukrepi se priporočajo kot zdravljenje prvega izbora za zdravljenje nehotnega uhajanja. Sem sodijo ukrepi za spodbujanje kontinence (npr. trening mehurja, vadba za mišice medeničnega dna) ter programi za pomoč pri opravljanju toaleta. Določeni postopki, kot je električno draženje in terapija s povratno zanko, zahtevajo določeno raven motivacije in mišičnega nadzora, ki ni prisoten pri vseh pacientih po možganski kapi. Prisotna je nizka raven dokazov, da bi vedenjski ukrepi sicer lahko zmanjšali povprečno število epizod nehotnega uhajanja, vendar je bilo zaenkrat narejenih le malo raziskav in na majhnem vzorcu preiskovancev. V bodoče bodo potrebne randomizirane kontrolirane multicentrične raziskave za preverjanje učinkovitosti nefarmakoloških ukrepov za zdravljenje motenj uriniranja po možganski kapi.

## Literatura:

1. Brittain KR, Peet SM, Castleden CM. Stroke and incontinence. *Stroke*. 1998 Feb;29(2):524-8.
2. Kong KH, Young S. Incidence and outcome of poststroke urinary retention: a prospective study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000;81(11):1464-7.
3. Williams MP, Srikanth V, Bird M, Thrift AG. Urinary symptoms and natural history of urinary continence after first-ever stroke - a longitudinal population-based study. *Age Ageing*. 2012;41(3):371-6.
4. Marinkovic SP, Badlani G. Voiding and sexual dysfunction after cerebrovascular accidents. *J Urol*. 2001;165(2):359-70.
5. Pettersen R, Stien R, Wyller TB. Post-stroke urinary incontinence with impaired awareness of the need to void: clinical and urodynamic features. *BJU Int*. 2007;99(5):1073-7.
6. Booth J, Kumlien S, Zang Y, Gustafsson B, Tolson D. Rehabilitation nurses practices in relation to urinary incontinence following stroke: a cross-cultural comparison. *J Clin Nurs*. 2009;18(7):1049-58.
7. Panfili Z, Metcalf M, Griebing TL. Contemporary Evaluation and Treatment of Poststroke Lower Urinary Tract Dysfunction. *Urol Clin North Am*. 2017;44(3):403-14.
8. Thomas LH, Coupe J, Cross LD, Tan AL, Watkins CL. Interventions for treating urinary incontinence after stroke in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2(2):CD004462.
9. John G, Primmaz S, Crichton S, Wolfe C. Urinary Incontinence and Indwelling Urinary Catheters as Predictors of Death after New-Onset Stroke: A Report of the South London Stroke Register. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(1):118-24.
10. Ersoz M, Erhan B, Akkoc Y, Zinnuroglu M, Yildiz N, Gok H, et al. An evaluation of bladder emptying methods and the effect of demographic and clinical factors on spontaneous voiding frequency in stroke patients. *Neurol Sci*. 2013;34(5):729-34.
11. Ouyang M, Billot L, Song L, Wang X, Roffe C, Arima H, et al. Prognostic significance of early urinary catheterization after acute stroke: secondary analyses of the international HeadPoST trial. *Int J Stroke*. 2021;16(2):200-6.
12. Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, Kuntz G, Pegues DA, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(4):319-26.

13. Ntaios G, Papavasileiou V, Michel P, Tatlisumak T, Strbian D. Predicting functional outcome and symptomatic intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke: a glimpse into the crystal ball? *Stroke*. 2015;46(3):899-908.
14. Lo E, Nicolle LE, Coffin SE, Gould C, Maragakis LL, Meddings J, et al. Strategies to prevent catheter-associated urinary tract infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(2):32-47.
15. Poisson SN, Johnston SC, Josephson SA. Urinary tract infections complicating stroke: mechanisms, consequences, and possible solutions. *Stroke*. 2010;41(4):e180-4.
16. Crouzet J, Bertrand X, Venier AG, Badoz M, Husson C, Talon D. Control of the duration of urinary catheterization: impact on catheter-associated urinary tract infection. *J Hosp Infect*. 2007;67(3):253-7.
17. Munasinghe RL, Yazdani H, Siddique M, Hafeez W. Appropriateness of use of indwelling urinary catheters in patients admitted to the medical service. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001;22(10):647-9.
18. Gross JC, Hardin-Fanning F, Kain M, Faulkner EA, Goodrich S. Effect of time of day for urinary catheter removal on voiding behaviors in stroke patients. *Urol Nurs*. 2007;27(3):231-5.
19. Rasanathan D, Wang X. Trial removal of indwelling urinary catheters in stroke patients: a clinical audit at North Shore Hospital. *N Z Med J*. 2020;133(1512):15-21.
20. Burney TL, Senapati M, Desai S, Choudhary ST, Badlani GH. Effects of cerebrovascular accident on micturition. *Urol Clin North Am*. 1996;23(3):483-90.
21. Smith CE, Schneider MA. Assessing Postvoid Residual to Identify Risk for Urinary Complications Post Stroke. *J Neurosci Nurs*. 2020;52(5):219-23.
22. Condon M, Mannion E, Collins G, Ghafar MZAA, Ali B, Small M, et al. Prevalence and predictors of continence containment products and catheter use in an acute hospital: a Aa cross-sectional study. *Geriatr Nurs*. 2021;42(2):433-9.
23. von Siebenthal M. Inkontinenzhilfen [Incontinence aids]. *Ther Umsch*. 2003;60(5):296-304.
24. Fader M, Bain D, Cottenden A. Effects of absorbent incontinence pads on pressure management mattresses. *J Adv Nurs*. 2004;48(6):569-74.
25. Zisberg A, Sinoff G, Gur-Yaish N, Admi H, Shadmi E. In-hospital use of continence aids and new-onset urinary incontinence in adults aged 70 and older. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(6):1099-104.
26. Raju R, Linder BJ. Evaluation and treatment of overactive bladder in women. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(2):370-7.
27. Beetz R. Mild dehydration: a risk factor of urinary tract infection? *Eur J Clin Nutr*. 2003;57(2):52-8.
28. Wyman JF, Burgio KL, Newman DK. Practical aspects of lifestyle modifications and behavioural interventions in the treatment of overactive bladder and urgency urinary incontinence. *Int J Clin Pract*. 2009;63(8):1177-91.
29. Charach G, Greenstein A, Rabinovich P, Groskopf I, Weintroub M. Alleviating constipation in the elderly improves lower urinary tract symptoms. *Gerontology*. 2001;47(2):72-6.
30. Helty H, Sitorus R, Nusdwiringtyas N, Martha E. Effect of Self-Regulation and Social Support Intervention on the Life Quality in Patients with Post-Stroke Urinary Incontinence. *Korean Journal of Adult Nursing*. 2021;33(4): 399-405.
31. Cournan M. Bladder management in female stroke survivors: translating research into practice. *Rehabil Nurs*. 2012;37(5):220-30.
32. Dumoulin C, Korner-Bitensky N, Tannenbaum C. Urinary incontinence after stroke: identification, assessment, and intervention by rehabilitation professionals in Canada. *Stroke*. 2007;38(10):2745-51.
33. Roe B, Williams K, Palmer M. Bladder training for urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001308.
34. Glazener CM, Herbison GP, MacArthur C, Grant A, Wilson PD. Randomised controlled trial of conservative management of postnatal urinary and faecal incontinence: six year follow up. *BMJ*. 2005;330(7487):337.
35. Subak LL, Quesenberry CP, Posner SF, Cattolica E, Soghikian K. The effect of behavioral therapy on urinary incontinence: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2002;100(1):72-8.
36. Dumoulin C, Korner-Bitensky N, Tannenbaum C. Urinary incontinence after stroke: does rehabilitation make a difference? A systematic review of the effectiveness of behavioral therapy. *Top Stroke Rehabil*. 2005;12(3):66-76.
37. Pal M, Chowdhury RR, Bandyopadhyay S. Urge suppression and modified fluid consumption in the management of female overactive bladder symptoms. *Urol Ann*. 2021;13(3):263-7.
38. Bronstrøm S, Lose G. Pelvic floor muscle training in the prevention and treatment of urinary incontinence in women - what is the evidence? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(4):384-402.
39. Bø K. Pelvic floor muscle training is effective in treatment of female stress urinary incontinence, but how does it work? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2004;15(2):76-84.
40. Gross JC. Urinary Incontinence After Stroke Evaluation and Behavioral Treatment. *Topics in Geriatric Rehabilitation*. 2003;19(1):60-83.
41. Tibaek S, Gard G, Jensen R. Pelvic floor muscle training is effective in women with urinary incontinence after stroke: a randomised, controlled and blinded study. *Neurourol Urodyn*. 2005;24(4):348-57.
42. Tibaek S, Gard G, Jensen R. Is there a long-lasting effect of pelvic floor muscle training in women with urinary incontinence after ischemic stroke? AA 6-month follow-up study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2007;18(3):281-7.
43. Hagen S, Elders A, Stratton S, Sergenson N, Bugge C, Dean S, et al. Effectiveness of pelvic floor muscle training with and without electromyographic biofeedback for urinary incontinence in women: multicentre randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;371:m3719.
44. Kopańska M, Torices S, Czech J, Koziara W, Toborek M, Dobrek Ł. Urinary incontinence in women: biofeedback as an innovative treatment method. *Ther Adv Urol*. 2020;12:1756287220934359.
45. Middaugh SJ, Whitehead WE, Burgio KL, Engel BT. Biofeedback in treatment of urinary incontinence in stroke patients. *Biofeedback Self Regul*. 1989;14(1):3-19.
46. Fantl JA, Wyman JF, McClish DK, Harkins SW, Elswick RK, Taylor JR, et al. Efficacy of bladder training in older women with urinary incontinence. *JAMA*. 1991;265(5):609-13.
47. Ostaszkiwicz J, Johnston L, Roe B. Timed voiding for the management of urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;2004(1):CD002802.
48. Ouslander JG, Schnelle JF, Uman G, Fingold S, Nigam JG, Tuico E, et al. Predictors of successful prompted voiding among incontinent nursing home residents. *JAMA*. 1995;273(17):1366-70.

49. O'Donnell PD. Behavioral modification for institutionalized individuals with urinary incontinence. *Urology*. 1998;51(2A):40-2.
50. Eustice S, Roe B, Paterson J. Prompted voiding for the management of urinary incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2000(2):CD002113.
51. Staskin DR, Peters KM, MacDiarmid S, Shore N, de Groat WC. Percutaneous tibial nerve stimulation: a clinically and cost effective addition to the overactive bladder algorithm of care. *Curr Urol Rep*. 2012;13(5):327-34.
52. Todhunter-Brown A, Hazelton C, Campbell P, Elders A, Hagen S, McClurg D. Conservative interventions for treating urinary incontinence in women: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;9(9):CD012337.
53. Correia GN, Pereira VS, Hirakawa HS, Driusso P. Effects of surface and intravaginal electrical stimulation in the treatment of women with stress urinary incontinence: randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;173:113-118.
54. Herbert J. The principles of neuromuscular electrical stimulation. *Nurs Times*. 2003;99(19):54-55.
55. Guo GY, Kang YG. Effectiveness of neuromuscular electrical stimulation therapy in patients with urinary incontinence after stroke: A randomized sham controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(52):e13702.
56. Guo ZF, Liu Y, Hu GH, Liu H, Xu YF. Transcutaneous electrical nerve stimulation in the treatment of patients with poststroke urinary incontinence. *Clin Interv Aging*. 2014;9:851-6.
57. Liu Y, Xu G, Luo M, Teng HF. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation at Two Frequencies on Urinary Incontinence in Poststroke Patients: A Randomized Controlled Trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2016;95(3):183-93.

# NEUROGENA MOTNJA DELOVANJA ČREVEŠA

## NEUROGENIC BOWEL DYSFUNCTION

dr. Ana Saksida, dr. med.

Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije Soča, Ljubljana

### Povzetek

Nevrogena motnja delovanja črevesa oz. nevrogena disfunkcija črevesa (NDČ) je posledica okvare živčevja, ki uravnava delovanje črevesa. Prizadene velik del bolnikov z nevrološki okvarami, posredno tudi njihove svojce in negovalce, z njo pa se pogosto srečamo tudi med rehabilitacijo oseb tako z okvaro osrednjega živčevja (npr. okvara hrbtenjače, multipla skleroza, Parkinsonova bolezen, možganska kap) kot tudi pri nekaterih okvarah perifernega živčevja (npr. sindrom kavde ekvine). Glavni simptomi vključujejo zaprtje, drisko, nehotno uhajanje blata, napihnjenost in bolečine v trebuhu. Zaradi pomanjkljive kontrole nad nadzorom izločanja blata ima NDČ precejšen negativen vpliv na kakovost življenja; vpliva na znižano samopodobo, izogibanje socialnim stikom in posledično socialno izolacijo. Klinična slika NDČ je odvisna od ravni in obsega nevrološke okvare. V grobem ločimo dve obliki nevrogene motnje: nevrološka okvara nad ravnijo križnične hrbtenjače povzroči NDČ s sindromom zgornjega motoričnega nevrona ali hiperrefleksno oz. spastično črevo; okvara v ravni konusa hrbtenjače ali kavde ekvine pa povzroči NDČ s sindromom spodnjega motoričnega nevrona ali ohlapno črevo. Trenutno dostopna literatura močno podpira individualiziran, stopenjski, multidisciplinaren pristop k načrtovanju ukrepov za obvladovanje NDČ, ki naj bodo prilagojeni klinični sliki in življenjskemu slogu posameznega bolnika. Ukrepi lahko vključujejo spremembo prehrane, življenjskega sloga, zdravila in tudi kirurške posege.

### Ključne besede:

zaprtje; nehotno uhajanje blata; hiperrefleksno črevo; ohlapno črevo; režim odvajanja blata

### Abstract

*The term neurogenic bowel dysfunction (NBD) refers to bowel dysfunction due to the damage to the nervous system that regulates bowel function. It affects a large portion of patients with neurological disorders, along with their family members and caregivers. Consequently, it is also often encountered during the rehabilitation of individuals with central neurological conditions (e.g., spinal cord injury, multiple sclerosis, Parkinson's disease, stroke), as well as in some disorders of the peripheral nervous system (e.g., cauda equina syndrome). The main symptoms of NBD include constipation, diarrhoea, faecal incontinence, bloating and abdominal pain. Due to the changes in bowel control, NBD has a significant negative impact on the quality of life, resulting in poor self-esteem, avoidance of social contacts and consequent social isolation. The clinical presentation of NBD depends on the location and extent of neurological impairment. Broadly speaking, NBD presents in two distinct clinical patterns: injuries above the conus medullaris result in the upper motor neurone syndrome (hyper-reflexic bowel), while injuries at the conus medullaris or cauda equina result in the lower motor neurone syndrome (flaccid bowel). Currently available literature strongly supports an individualised stepwise, multidisciplinary approach to the management of NBD, which should be tailored to the individual's situation based on their symptoms and lifestyle preferences. Management of NBD includes modifications in diet, lifestyle, optimisation of medical therapy, and also surgery.*

### Key words:

*constipation; faecal incontinence; hyperreflexic bowel; flaccid bowel; bowel regime*

## UVOD

Nevrogena motnja delovanja črevesa oz. nevrogena disfunkcija črevesa (NDČ) je posledica okvare živčevja, ki uravnava delovanje črevesa, pri čemer se osredinjamo predvsem na spodnji del de-

belega črevesa, danko in zadnjik. Z njo se tako pogosto srečamo tudi med rehabilitacijo oseb tako z okvaro osrednjega živčevja (npr. okvara hrbtenjače, multipla skleroza, Parkinsonova bolezen, možganska kap) kot tudi pri nekaterih okvarah perifernega živčevja (npr. sindrom kavde ekvine, diabetična polinevropatija). Glavni

Poslano: 27. 3. 2023

Sprejeto: 30. 3. 2023

Avtor za dopisovanje/Corresponding author (AS): ana.saksida@ir-rs.si

simptomi NDC vključujejo zaprtje, drisko, nehotno uhajanje blata, napihnjenost in bolečine v trebuhu, ki se pojavljajo v različnih kombinacijah (1, 2).

Zavestna kontrola nad odvajanjem blata je pomembna pridobljena veščina, ki nam kot posameznikom omogoča brezskrbno in neodvisno vključevanje v življenje v skupnosti. NDC pa ima zaradi pomanjkljive kontrole nad nadzorom izločanja blata, kar lahko občasno vodi tudi do nezgod z epizodami nehotnega uhajanja, precejšen negativen vpliv na kakovost življenja. Vpliva namreč na znižano samopodobo, izogibanje socialnim stikom in posledično socialno izolacijo. Tudi pri posameznikih, ki že vzpostavijo učinkovit režim odvajanja in obvladovanja NDC, je le-ta lahko zahteven in zamuden, saj za odvajanje in anogenitalno nego lahko porabijo tudi 1–2 uri vsak dan, nekateri pa tudi večkrat dnevno. Skrb za odvajanje tako postane osrednja točka, okoli katere se vrtijo posameznikove ostale družbene obveznosti in tako močno vpliva na njegovo izobraževanje, delo in socialno življenje ter predstavlja velik izziv za ponovno vključitev v skupnost. Mnogi bolniki z NDC pri negi črevesa potrebujejo pomoč druge osebe, kar še poveča zadrego, izgubo dostojanstva in neodvisnosti, kar pogosto vodi tudi v pojav čustvenih težav, kot so tesnoba in depresija (3–5). Za bolnike je pomanjkljiva kontrola nad delovanjem črevesa pogosto bolj omejujoča, kot so nevrogena motnja delovanja mehurja, spolna disfunkcija, bolečine in utrujenost. Nekateri poročajo tudi o večjem vplivu na kakovost življenja, kot ga ima izguba zmožnosti hoje (6).

Ukrepi za obvladovanje NDC lahko vključujejo spremembo prehrane, življenjskega sloga, zdravila in tudi kirurške posege. Vendar pa je pomembno poudariti, da je zdravljenje potrebno prilagoditi vsakemu posamezniku posebej.

## Vzroki motenj delovanja črevesa

Glavna funkcija debelega črevesa je v grobem absorpcija vode in elektrolitov ter transport in shranjevanje blata do odvajanja ob primernem času in na primernem kraju. V resnici pa je normalno delovanje črevesa zapleten proces, odvisen od ustrezne zgradbe in oživčenja črevesa, primerne prehrane, hormonskega ravnovesja ter tudi vedenja posameznika. Črevo nadzirata dva med seboj povezana živčna sistema: intrinzični enterični sistem (Meissnerjev in Auerbachov pletež), ki se nahaja v sami steni črevesa, ter ekstrinzični sistem, ki ga sestavljata avtonomno in somatsko živčevje. Medtem ko lahko črevo zaradi intrinzičnega enteričnega živčnega sistema, ki neposredno vpliva na peristaltiko, sekrecijo in absorpcijo, do neke mere deluje avtonomno, pa mora, da dosežemo ustreznost, njegovo delovanje uravnati tudi avtonomno in osrednje živčevje (7). Tako parasimpatični kot simpatični živčni sistem modulirata delovanje gladkih mišic in sekretorne funkcije debelega črevesa posredno, preko vpliva na intrinzični enterični sistem. In sicer, aktivnost parasimpatičnega živčevja stimulira peristaltiko in sekrecijo ter sprošča notranje mišice zapiralke, medtem ko aktivnost simpatičnega živčevja deluje ravno nasprotno. Parasimpatično nitje za proksimalni del črevesa (do sredine prečnega debelega črevesa) poteka po vagusnem živcu, za distalni del pa po pelvičnih živcih, ki izvirajo

iz sakralnega pleteža (hrbtenjačna raven S2–S4). Simpatično nitje izvira iz celiakalnega, zgornjega in spodnjega mezenteričnega ganglija (hrbtenjačna raven Th5–L2). Somatsko nitje za hoten nadzor zunanje zapiralke zadnjika ter mišic medeničnega dna pa zagotavlja pudendalni živec, ki izvira iz Onufovega jedra v križničnih segmentih hrbtenjače (S2–S4) (8, 9).

Kontinenca za blato je odvisna od ustreznega delovanja nezavednih avtonomnih in zavestnih hotenih mehanizmov, ki se prenašajo po hrbtenjači, nadzorujejo in usklajujejo pa jih različni predeli v možganih, od katerih se najpogosteje omenjajo cingulatna skorja, inzula, talamus, somatosenzorna in prefrontalna možganska skorja (7, 10). Ob normalnem delovanju se blato sprva začasno shrani v esastem črevesu. Ko se ta napolni, blato potisne v danko. Ob tem se aktivirajo receptorji na nateg, ki preko pelvičnih živcev pošiljajo signale v hrbtenjačo. Ti impulzi aktivirajo parasimpatične nevrone, ki oživčujejo gladke mišice danke in debelega črevesa, kar povzroči kontrakcije gladkih mišic in potiskanje blata proti zadnjiku. Sočasno se senzorične zaznave prenašajo v možgane, kjer sprožijo potrebo po odvajanju blata; descendna parasimpatična aktivnost iz senzomotoričnih področij možganov povzroči sproščanje gladkih mišic notranje zapiralke zadnjika ter zavira kontrakcijo zunanje zapiralke zadnjika. Zavestna relaksacija zunanje zapiralke pa na koncu omogoči odvajanje blata. Okvara katerega koli od teh mehanizmov (senzoričnih ali hotenih motoričnih poti) vpliva na zavesten nadzor odvajanja blata in vodi v nevrogene motnje delovanja črevesa (2).

Klinična slika nevrogene motnje črevesa je odvisna od ravni in obsega nevrološke okvare. V grobem ločimo dve obliki nevrogene motnje, delitev pa je na ravni hrbtenjače, natančneje na ravni konusa (11, 12):

- Okvara nad ravnijo konusa (nad ravnijo križnične hrbtenjače) povzroči NDC s sindromom zgornjega motoričnega nevrona ali hiperrefleksno oz. spastično črevo. Značilno je upočasnjeno prehajanje črevesne vsebine ter hipertenzija in hiperrefleksija distalnega črevesa. Odsoten je hoten nadzor nad mišico zunanjo zapiralko zadnjika, ki ostane spastična in povzroča zadrževanje blata, zaradi česar je glavni simptom zaprtost. Sočasno pa ob ohranjenem refleksnem loku in zmanjšanem oz. odsotnem občutenju predela danke in zadnjika lahko prihaja do nehotnega uhajanja z refleksnim odvajanjem blata.
- Okvara v ravni konusa ali kavde ekvine pa povzroči NDC s sindromom spodnjega motoričnega nevrona, za katero je značilno izrazito upočasnjeno prehajanje črevesne vsebine (ohlapno črevo; peristaltika poteka zgolj zaradi delovanja intrinzičnega enteričnega živčnega sistema, je počasnejša in manj učinkovita), izguba hotenega nadzora nad zunanjo zapiralko zadnjika, ki je atonična, ter odsotnost refleksne aktivnosti anorektalnega predela. Posledica je zaprtost z napolnjeno danko in sočasno pogosto uhajanje blata ob atonični zapiralci zadnjika ter motnjah občutenja anorektalnega predela.



## Pogostost in klinični simptomi

Ocenjuje se, da na svetu živi približno 2,5 milijona ljudi z okvaro hrbtenjače, več kot 1,5 milijona z multiplo sklerozo, in približno 3 milijone z diagnozo Parkinsonove bolezni, vsako leto pa zabeležimo tudi preko 13,7 milijonov novih primerov možganske kapi. Nevrogene motnje delovanja črevesa prizadenejo velik del pacientov z nevrološkimi okvarami, posredno pa tudi njihove svojce in negovalce (13). O NDC poročajo skoraj vsi pacienti s kronično okvaro hrbtenjače; do 95 % jih navaja zaprtje, vsaj enkrat letno epizodo nehotnega uhajanja blata doživi več kot 75 %, dnevne težave z uhajanjem blata pa ima 5 % bolnikov (14, 15). Približno polovica pacientov z multiplo sklerozo ima težave zaradi zaprtja, pri 25 % pa se nehotno uhajanje blata pojavlja vsaj enkrat tedensko (16). Pacienti s Parkinsonovo boleznijo zaprtje navajajo v približno 40 % (17). Zaprtje se pojavlja pri 30-60 % preživelih po možganski kapi, v 18-40 % pa je prisotno nehotno uhajanje blata (18). Glede na to, da naj bi bil v splošni populaciji delež ljudi s težavami z zaprtjem približno 20 %, težave z nehotnim uhajanjem blata pa naj bi imelo manj kot 5 % ljudi, so motnje delovanja črevesa očitno mnogo pogostejše pri pacientih z nevrološkimi okvarami (19). Breme nevrogenih motenj delovanja črevesa je torej veliko, s podaljševanjem življenjske dobe in izboljšanjem preživetja pa je pričakovati, da se bo samo še povečevalo.

Najbolj jasno sliko hiperrefleksnega ali ohlapnega črevesa srečamo pri posameznikih s popolno okvaro hrbtenjače. Pri nepopolnih okvarah hrbtenjače, poškodbah konusa in številnih drugih osrednjih nevroloških stanjih pa preostala črevesna funkcija morda ni tako očitna, tako da se pogosto srečamo s kombinacijo simptomov hiperrefleksnega in ohlapnega črevesa (20). Pri pacientih z okvaro hrbtenjače nad ravniyo Th 6 se moramo zavedati tudi tveganja za pojav avtonomne disrefleksije, ki je lahko življenje ogrožajoče stanje. Nemalokrat jo povzročijo motnje v odvajanju blata, lahko pa jo sprožimo tudi z izvajanjem ukrepov za samo odvajanje (21).

Pri pacientih z multiplo sklerozo, pri katerih so lezije običajno prisotne v možganih ali hrbtenjači nad ravniyo konusa, se najpogosteje srečamo s sliko hiperrefleksnega črevesa. Vendar pa lahko lezije v možganih prispevajo tudi k spremembam na čustvenem in kognitivnem področju, kar dodatno prispeva k motnjam odvajanja blata. Poleg tega pa pri tem ne smemo zanemariti tudi vpliva utrujenosti, mišične šibkosti in zmanjšane zmožnosti gibanja (11, 22).

Tudi v primeru možganske kapi sama povezava med nevrološko okvaro in NDC ni povsem jasna. Predvideva se namreč, da so motnje odvajanja blata bolj povezane s stopnjo funkcionalne okvare (zmanjšana možnost gibanja, zmanjšan občutek poziva, kognitivni upad), odvisnostjo od tuje pomoči ter težavami pri komuniciranju kot pa neposredno s samo nevrološko okvaro (23).

Pri večini bolezni osrednjega živčevja intrinzični enterični živčni sistem ostane neprizadet, izjema je Parkinsonova bolezen, pri kateri naj bi prišlo tudi do izgube enteričnih motoričnih nevronov; prizadeto pa je tudi motorično jedro vagusnega živca, zaradi česar je upočasnjeno delovanje celotnih prebavil. Prisotna pa je

še distonija mišic medeničnega dna in zunanje zapiralke zadnjika, kar vodi v paradokso kontrakcijo med samim odvajanjem blata, hotena kontrakcija sfinktra pa je šibkejša (24, 25).

## Prepoznavanje motenj

Za opredelitev motenj ter ustrezno ukrepanje je ključnega pomena pridobitev temeljite anamneze pacienta in vseh njegovih negovalcev, ki jih morda ima. Pozornost je potrebno nameniti navadam, ki jih je pacient imel pri odvajanju blata pred samo boleznijo ali poškodbo. To je še posebej pomembno pri pacientih s Parkinsonovo boleznijo, ki o gastrointestinalnih težavah včasih poročajo že desetletja pred postavitvijo nevrološke diagnoze.

Sledi opredelitev trenutnih simptomov, vključno s pogostostjo odvajanja blata, konsistenco blata (za opis se uporablja Bristolska lestvica blata (*angl.* Bristol stool form scale, BSFS)), epizodami napenjanja, urgentnih pozivov, nehotnega uhajanja in zaprtja, z uporabljenimi manevri za pomoč pri odvajanju (digitalna anorektalna stimulacija ali ročna odstranitev blata iz danke), s časom, ki je potreben za odvajanje, z uporabo odvajal ali zdravil proti driski, potrebo po uporabi vložkov, plenice ali analnih čepkov (20, 26). Pri beleženju simptomov, izpostavljanju najpogostejših težav, ter morebitnih dejavnikov, ki vplivajo na delovanje črevesa, nam je lahko v veliko pomoč dnevnik odvajanja (običajno za 7 ali 14-dnevno obdobje). Poslužujemo se lahko tudi splošnih standardiziranih lestvic, kot sta Clevelandska lestvica zaprtja (*angl.* Cleveland constipation score) in Lestvica inkontinence Sv. Marka (*angl.* St. Mark's incontinence score) (27, 28). Posebej za paciente z nevrološkimi okvarami je bila razvita Lestvica nevrogene motnje delovanja črevesa, ki je zaenkrat veljavna za paciente z okvaro hrbtenjače ter otroke in mladostnike s spino bifido, uporablja se tudi za paciente z multiplo sklerozo, ne pa tudi za paciente s Parkinsonovo boleznijo (29-32).

Povprašati je potrebno tudi o simptomih in obolenjih, ki so lahko posledica NDC, kot so okužbe sečil, hemoroidi, bolečine v trebuhu, rektalne krvavitve, prolaps danke, analne razpoke in avtonomna disrefleksija, ter preveriti predpisana zdravila. Določena zdravila (npr. antiholinergiki, opiatni analgetiki, nesteroidna protivnetna zdravila, antibiotiki) namreč lahko prispevajo k motnjam delovanja črevesa. V anamnezo preteklih bolezni je treba vključiti vse morebitne pridružene ali pretekle gastrointestinalne težave, kot so sindrom razdražljivega črevesa, poškodbe anogenitalnega predela ob porodu, prolaps medeničnih organov ter kirurške posege v predelu prebavil, vključno s predelom okrog zadnjika. Vse to namreč lahko dodatno prispeva k simptomom NDC oz. vpliva na odločitve o postopkih zdravljenja (16, 26).

Za opredelitev motnje ter načrtovanje ukrepov je nujen natančen nevrološki pregled, ki mora vključevati tudi digitalni rektalni pregled za oceno tonusa zapiralke zadnjika v mirovanju, sposobnosti hotene kontrakcije zapiralke, ohranjenosti refleksnega loka, prisotnosti impaktiranega blata ter grobo oceno občutenja področja okrog zadnjika. Ob pregledu smo pozorni tudi na znake kroničnega zaprtja, in sicer analne razpoke, hemoroide, rektalno krvavitev in prolaps. Za dodatne preiskave (krvne preiskave,

dotatna slikovna diagnostika, endoskopske preiskave, anorektalna manometrija, nevrofiziološke preiskave) se odločamo glede na potrebe pri posameznem bolniku, vsekakor pa v primeru poslabšanja simptomov, nepojasnjene izgube telesne teže ali znakov okultne krvavitve (1, 26).

## Obnavna in zdravljenje pacientov

Glavni cilj zdravljenja NDC je zagotoviti ustrezno odvajanje blata, da preprečimo nehotno uhajanje in zaprtje, ter s tem povezane dodatne zaplete. Vzpostavljen režim odvajanja naj bi omogočal čim večjo samostojnost in neodvisnost posameznika. Z izbiro metode, ki skrajša čas, namenjen skrbi za odvajanje, bi imel čim manjši negativen vpliv na kakovost življenja posameznika. Kakovostnih raziskav, ki bi vključevale analizo učinkovitosti terapevtskih ukrepov pri obravnavi NDC oz. bi pri kateri od skupin pacientov posamezen ukrep priporočale bolj kot drugega, je malo. Objavljene raziskave so pogosto opazovalne ali pa vključujejo serije primerov (15, 33). Največ literature o tej temi je zaslediti pri pacientih z okvaro hrbtenjače. V preteklem letu so bile namreč objavljene Smernice za obravnavo NDC po okvari hrbtenjače, ki vsebujejo priporočila z visokim strokovnim konsenzom (34, 35).

Ne glede na vzrok in vrsto NDC pa se poudarja pomen multidisciplinarnega (raje interdisciplinarnega) individualno prilagojenega pristopa. Ključnega pomena je tako temeljito razumevanje pacientovih simptomov, njegovih potreb po socialni interakciji, delovnih obveznostih ter pomoči, ki jo potrebuje in jo ima na voljo. V proces odločanja glede sprejemljivega režima odvajanja je torej nujno vključiti pacienta (in negovalca). Informiranje pacienta (in negovalcev) je tudi bistvenega pomena za uspeh, saj je ključno zavedanje, da zdravljenje NDC ne sledi pravilu "ena velikost ustreza vsem" (*angl.* one size fits all). Lahko gre za dolgotrajen proces, ki vključuje poskuse in neuspehe, ob čemer obstaja tveganje, da lahko vsak poskus simptome še poslabša, v primeru zelenega učinka pa le-ta morda ne bo dolgotrajen (2, 16).

Zdravljenje naj bi se začelo z uporabo konservativnih metod, ki vključujejo prilagoditve prehrane, modulacijo konsistence blata, pospeševanje prehajanja blata skozi črevo in učinkovito refleksno ali mehansko izločanje blata iz danke. Če konservativni ukrepi ne zadostujejo za zadovoljivo odvajanje, pridejo v poštev bolj invazivne metode, kot so transanalno izpiranje, električno draženje sakralnih živcev oz. sprednjih sakralnih korenin ter kirurški posegi (formiranje stome). Ob tem je potrebno poudariti, da se pri nekaterih posameznikih, zaradi načina življenja, njihovih osebnih preferenc ali pridruženih stanj, že zgodaj lahko odločimo za bolj invazivne metode (13, 26).

## Konservativne metode

Začetna obravnavna NDC se osredinja predvsem na prilagoditve prehrane ter življenjskega sloga. Glavni cilj je vzpostavitev režima odvajanja blata, ki bo zadosten za preprečevanje nehotnega uhajanja blata in zaprtja, a hkrati ne prepogost; podaljšan čas, namenjen skrbi za odvajanje, namreč negativno vpliva na kakovost življenja. Pri posameznikih z izrazito upočasnjanim gibanjem črevesa ter ohlapno zunanjo zapiralko zadnjika, pri katerih obstaja visoka

verjetnost nehotnega uhajanja, je običajno potrebno vsakodnevno odvajanje, lahko tudi dvakrat dnevno. Pri tistih s klinično sliko refleksnega črevesa pa običajno zadostuje odvajanje enkrat dnevno ali celo vsak drugi dan. Ob tem pa je vedno potrebno upoštevati posameznikove navade glede odvajanja pred pojavom NDC (3).

Pomemben dejavnik pri zagotavljanju nadzora nad odvajanjem je modulacija konsistence blata, ki jo lahko ocenjujemo z uporabo 7-stopenjske Bristolske lestvice konsistence blata (BSFS) (36). Pacienti z ohlapnim črevesom bodo tako boljši nadzor dosegli v primeru kompaktno formiranega blata (BSFS 3), v primeru refleksnega črevesa pa je odvajanje učinkovitejše, če je blato mehko formirano (BSFS 4). Na konsistenco poskušamo vplivati s prilagoditvijo prehrane, predvsem z ustreznim vnosom vlaknin. Skrbeti pa je potrebno tudi za zadosten vnos tekočin, saj dehidracija sama lahko povzroči zaprtje. Če s samo prehrano ne uspemo doseči zelene konsistence blata, si lahko pomagamo z uporabo odvajal; odmerjati jih je treba glede na potrebe posameznika ter jih jemati redno, da zagotovimo čim bolj stalno in predvidljivo konsistenco blata (2).

Priporoča se tudi vzpostavitev rutine odvajanja v jutranjem času, ko je črevesna aktivnost normalno povečana, s pričetkom odvajanja pribl. 15-30 minut po zaužitju obroka, kar omogoči izkoriščanje gastrokoličnega refleksa za pomoč pri odvajanju. Kot pomoč pri prehodu blata skozi črevo se omenja tudi masaža trebuha s pestjo v smeri urinega kazalca, ki se lahko izvaja pred ali med samim odvajanjem (12, 26).

Ovisno od tipa NDC lahko odvajanje blata dosežemo z draženjem refleksne aktivnosti danke, z ročno odstranitvijo blata iz danke ali kombinacijo obojega. V primeru hiperrefleksnega črevesa lahko sprožimo anorektalni refleks in s tem odvajanje z digitalnim draženjem, uporabo rektalnih dražiteljev (svečke, mini klizme, klistirji) ali z električnim draženjem. Za učinkovito odvajanje zgolj uporaba rektalnih dražiteljev običajno ne zadostuje, ampak je potrebno tudi digitalno draženje. Pri tem orokavičen prst vstavimo v danko ter s krožnimi gibi v trajanju 15-20 sekund povzročimo refleksno aktivnost mišic danke ter sprostitve zunanje zapiralko zadnjika, kar omogoči izločanje blata. Postopek se lahko ponavlja na 5-10 minut, dokler odvajanje ni zaključeno. Za popolno izpraznitev danke je občasno potrebna še ročna odstranitev blata. Pri posameznikih z okvaro hrbtenjače nad ravni Th6 je pri uporabi teh manevrov potrebna posebna pazljivost, saj lahko sprožijo avtonomno disrefleksijo. Pri posameznikih z ohlapnim črevesom je za samo izpraznitve danke primerna le metoda ročne odstranitve blata iz danke, lahko s sočasno uporabo Valsalvinega manevra. Zaradi pogosto prisotnega nehotnega uhajanja blata pri teh pacientih se za preprečevanje iztekanja manjših količin blata lahko uporabljajo analni čepki, ki jih najboljše prenašajo bolniki s slabšim občutenjem anorektalnega predela (1, 34).

Za čim večjo samostojnost in neodvisnost bolnikov pri odvajanju so dobrodošli tudi pripomočki, kot so aplikatorji za vstavljanje svečk, prstni podaljški, digitalni stimulatorji in pripomočki za nego presredka. Ključnega pomena pa je tudi zagotavljanje zasebnosti in udobja, za kar so nemalokrat potrebne prilagoditve toaletnih prostorov (26).

## Transanalno izpiranje (TAI)

Pri transanalnem izpiranju praznjenje črevesa dosežemo z vnosom vode v danko in debelo črevo skozi zadnjik s pomočjo rektalnega katetra, kar povzroči refleksno praznjenje. Z izpiranjem učinkovito odstranimo blato iz danke, esastega črevesa in zadnjega dela debelega črevesa. Redno izvajanje TAI pomaga vzpostaviti nadzor nad delovanjem črevesa ter posamezniku omogoča nadzor nad tem, kdaj in kje poteka odvajanje. Metoda se je izkazala za uspešno tako pri preprečevanju zaprtja kot epizod nehotnega uhajanja. Učinkovito izpiranje debelega črevesa in danke namreč nabiranje novega blata odloži za približno dva dni, kar preprečuje uhajanje med izpiranju (37, 38).

Do določene mere se je metoda TAI pri obvladovanju NDC izkazala za primernejšo od konservativne obravnave, saj skrajša čas, potreben za odvajanje, zmanjša pojav nehotnega uhajanja ter s tem povezane zaplete (vnetja sečil, vnetja kože ob zadnjiku); tako vpliva na izboljšanje kakovosti življenja. Večina uporabnikov TAI dobro prenaša. Kot neželen učinek najpogosteje navajajo nelagodje in bolečine v trebuhu, hujši zapleti pa so redki. Tako kot pri digitalnem draženju ali uporabi klizem pa je pri pacientih z okvaro hrbtenjače nad ravno Th6 potrebno biti pozoren na pojav avtonomne disrefleksije (34, 39).

## Kirurške metode

### Električno draženje

Metode električnega draženja so poznane predvsem v obravnavi nevrogenih motenj delovanja mehurja. Ker pa so ob tem v nekaterih primerih poročali tudi o ugodnem sočasem učinku na delovanje črevesa, so jih pričeli uporabljati tudi pri zdravljenju NDC.

Draženje križničnih živcev je minimalno invaziven poseg, pri katerem z elektrodo, ki jo vstavimo skozi posteriorne forame, z nizko amplitudo kontinuirano dražimo križnične živce S2-S4. Dražljaj se prekine, kadar želimo omogočiti praznjenje mehurja in črevesa. Uporaba te metode naj bi ugodno vplivala na zmanjšanje nehotnega uhajanja blata, vendar pa metoda ne bo uspešna, če križnični živci niso ohranjeni oz. gre za popolno okvaro hrbtenjače (40).

Draženje sprednjih križničnih korenin je mnogo bolj invazivna metoda, saj sta za vstavitve elektrod potrebni laminektomija in dorzalna rizotomija. Elektrode tu namestimo na sprednje križnične korenine S2-S4, ki jih nato z namenom izpraznitve mehurja večkrat dnevno dražimo s kratkotrajnimi visokonapetostnimi impulzi. Ob tem sočasno pride do vzdraženja in posledično povečane aktivnosti debelega črevesa, kar občasno omogoči tudi odvajanje blata med samim draženjem, v splošnem pa ugodno vpliva na zmanjšanje zaprtja (41).

Metode električnega draženja se še vedno uporabljajo relativno redko. Poleg same dostopnosti metode se, vsaj pri pacientih z MS, zaradi pogostejših potreb po magnetno-resonančnem (MR) slikanju namreč pojavlja vprašanje o smiselnosti posega, saj bi

bila pred napotitvijo na MR potrebna odstranitev stimulatorja, ki pogosto še ni kompatibilen z MR preiskavo (16).

### Metoda antegradnega izpiranja

Uporaba metode antegradnega izpiranja se priporoča, kadar obstoječi režim odvajanja zahteva zelo veliko časa, če konservativne metode niso prinesle želenega uspeha ali v primeru ponavljajočih se obstrukcij črevesa. Gre za kirurško metodo, pri kateri distalni del lumna slepiča prišijemo na trebušno steno ter na ta način omogočimo dostop do proksimalnega dela debelega črevesa. Formirana apendiko-cekostoma služi za vnos katetra za antegradno izpiranje debelega črevesa. Metoda se uporablja predvsem pri otrocih s spino bifido, pri odraslih pa je uporaba redka (42, 43).

### Formiranje kolostome

Oblikovanje stome na splošno velja za zadnjo možnost, saj gre za invaziven poseg, ki ni enostavno reverzibilen. Vendar pa je ta način zdravljenja NDC lahko zelo uspešen in dobro sprejet, predvsem pri posameznikih z ohranjeno funkcijo zgornjih udov, pri katerih v klinični sliki prevladuje inkontinenca za blato. Formiranje stome je pri njih povezano z večjo samostojnostjo, krajšim časom, potrebnim za nego črevesa, ter posledično z izboljšano kakovostjo življenja. Potrebno pa se je zavedati, da so zapleti (vključno z izločanjem rektalne sluzi, paraličnim ileusom, peristomalno hernijo, pooperativnimi adhezijami in vnetji kože ob stomi) še vedno relativno pogosti in jih beležijo tudi pri več kot 30 % primerov. Poleg tega je za primerno praznjenje črevesa včasih potrebna uporaba odvajal oz. izpiranje stome. Levostranska kolostoma (sigmostoma) je indicirana pri posameznikih z nehotnim uhajanjem s hujšimi ranami okrog zadnjika, ob čemer mora biti ohranjena relativno dobra gibljivost debelega črevesa, da preprečimo zastajanje blata. Manj verjetnosti za zastajanje blata je v primeru desnostranske stome (cekostoma), vendar pa je v tem primeru izločeno blato bolj tekoče, zaradi česar je nega stome zahtevnejša, večje pa je tudi tveganje za puščanje stome (1, 34).

## ZAKLJUČEK

Nevrogena motnja delovanja črevesa pomembno zmanjša kakovost življenja posameznikov, ki jih prizadene. Kljub temu je kakovostnih raziskav na tem področju še vedno relativno malo, saj je skrb za praznjenje črevesa verjetno manj privlačna tema med raziskovalci in zdravniki, kar nas opozarja na to, da medicinska stroka včasih ne posveča dovolj pozornosti področjem, ki so zelo pomembna za paciente. Omogočiti pacientom (in njihovim negovalcem) učinkovito obvladovanje motenj delovanja črevesa mora tako predstavljati enega pomembnejših ciljev celostne rehabilitacije in dolgotrajne oskrbe. Trenutno dostopna literatura močno podpira individualiziran stopenjski multidisciplinaren pristop k načrtovanju ukrepov za obvladovanje nevrogene motnje črevesa, ki naj bodo prilagojeni klinični sliki in življenjskemu slogu posameznega pacienta.

## Literatura:

1. Hakim S, Gaglani T, Cash BD. Neurogenic bowel dysfunction: the impact of the central nervous system in constipation and fecal incontinence. *Gastroenterol Clin N Am.* 2022;51:93-105.
2. Coggrave M, Norton C. Neurogenic bowel. *Handb Clin Neurol.* 2013;110:221-8.
3. Coggrave M, Norton C, Wilson-Barnett J. Management of neurogenic bowel dysfunction in the community after spinal cord injury: a postal survey in the United Kingdom. *Spinal Cord.* 2009;47(4):323-33.
4. Dibley L, Coggrave M, McClurg D, Woodward S, Norton C. "It's just horrible": a qualitative study of patients' and carers' experiences of bowel dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2017;264(7):1354-61.
5. Anderson KD. Targeting recovery: priorities of the spinal cord-injured population. *J Neurotrauma.* 2004;21(10):1371-83.
6. Simpson LA, Eng JJ, Hsieh JTC, Wolfe DL. The health and life priorities of individuals with spinal cord injury: a systematic review. *J Neurotrauma.* 2012;29(8):1548-55.
7. Brookes SJ, Dinning PG, Gladman MA. Neuroanatomy and physiology of colorectal function and defaecation: from basic science to human clinical studies. *Neurogastroenterol Motil.* 2009; 21 Suppl 2:9-19.
8. Benarroch EE. Physiology and pathophysiology of the autonomic nervous system. *Continuum (Minneapolis).* 2020;26(1):12-24.
9. Goyal RK, Hirano I. The enteric nervous system. *N Engl J Med.* 1996;334(17):1106-15.
10. Rapps N, van Oudenhove L, Enck P, Aziz Q. Brain imaging of visceral functions in healthy volunteers and IBS patients. *J Psychosom Res.* 2008;64(6):599-604.
11. Johns JS, Krogh K, Ethans K, Chi J, Querée M, Eng JJ. Pharmacological management of neurogenic bowel dysfunction after spinal cord injury and multiple sclerosis: a systematic review and clinical implications. *J Clin Med.* 2021;10(4):882.
12. Qi Z, Middleton JW, Malcolm A. Bowel dysfunction in Spinal Cord Injury. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018; 20(10):47.
13. Musco S, Bazzocchi G, Martellucci J, Amato MP, Manassero A, Putignano D, et al. Treatments in neurogenic bowel dysfunctions: evidence reviews and clinical recommendations in adults. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020;56(6):741-55.
14. Glickman S, Kamm MA. Bowel dysfunction in spinal-cord-injury patients. *Lancet.* 1996; 347(9016):1651-3.
15. Coggrave M, Norton C, Cody JD. Management of faecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(1):CD002115.
16. Preziosi G, Gordon-Dixon A, Emmanuel A. Neurogenic bowel dysfunction in patients with multiple sclerosis: prevalence, impact, and management strategies. *Degener Neurol Neuro-muscul Dis.* 2018;8:79-90.
17. Krogh K, Ostergaard K, Sabroe S, Laurberg S. Clinical aspects of bowel symptoms in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2008;117(1):60-64.
18. Bizovičar N. Motnja odvajanja blata pri bolnikih po možganski kapi. *Rehabilitacija.* 2017; 16(2):59-67.
19. Menees SB, Almario CV, Spiegel BMR, Chey WD. Prevalence of and factors associated with fecal incontinence: results from a population-based survey. *Gastroenterology.* 2018; 154(6):1672-81.
20. Preziosi G, Emmanuel A. Neurogenic bowel dysfunction: pathophysiology, clinical manifestations and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;3(4):417-23.
21. Krassioukov A, Warburton DE, Teasell R, Eng JJ. A systematic review of the management of autonomic dysreflexia after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009;90(4):682-95.
22. Gulick EE. Neurogenic bowel dysfunction over the course of multiple sclerosis: a review. *Int J MS Care.* 2022;24(5):209-17.
23. Baztán JJ, Domenech JR, González M. New-onset fecal incontinence after stroke: risk factor or consequence of poor outcomes after rehabilitation? *Stroke.* 2003;34(8):101-2.
24. Cersosimo MG, Benarroch EE. Pathological correlates of gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2012;46(3):559-64.
25. Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17(1):10-5.
26. Emmanuel A. Neurogenic bowel dysfunction. *F1000Res.* 2019;8: F1000 Faculty Rev-1800.
27. Vaizey CJ, Carapeti E, Cahill JA, Kamm MA. Prospective comparison of faecal incontinence grading systems. *Gut.* 1999;44(1):77-80.
28. Agachan F, Chen T, Pfeifer J, Reissman P, Wexner SD. A constipation scoring system to simplify evaluation and management of constipated patients. *Dis Colon Rectum.* 1996; 39(6):681-5.
29. Preziosi G, Raptis DA, Storrie J, Raeburn A, Fowler CJ, Emmanuel A. Bowel biofeedback treatment in patients with multiple sclerosis and bowel symptoms. *Dis Colon Rectum.* 2011;54(9):1114-21.
30. Kelly MS, Hannan M, Cassidy B, Hidas G, Selby B, Khoury AE, et al. Development, reliability and validation of a neurogenic bowel dysfunction score in pediatric patients with spina bifida. *Neurourol Urodyn.* 2016;35(2):212-7.
31. Hubert K, Sideridis G, Sherlock R, Queally J, Rosoklija I, Kringle G, et al. Validation of a bowel dysfunction instrument for adolescents with spina bifida. *J Pediatr Urol.* 2015;11(4): 199:e1-7.
32. Krogh K, Christensen P, Sabroe S, Laurberg S. Neurogenic bowel dysfunction score. *Spinal Cord.* 2006;44(10):625-31.
33. Cotterill N, Madersbacher H, Wyndaele JJ, Apostolidis A, Drake MJ, Gajewski J, et al. Neurogenic bowel dysfunction: clinical management recommendations of the neurologic incontinence committee of the 9th International Consultation on Incontinence 2013. *Neurourol Urodyn.* 2018;37(1):46-53.
34. Johns J, Krogh K, Rodriguez GM, Eng J, Haller E, Heinen M, et al. Management of neurogenic bowel dysfunction in adults after spinal cord injury: clinical practice guideline for health care providers. *J Spinal Cord Med.* 2021;44(3):442-510.
35. Kurze I, Geng V, Böthig R. Guideline for the management of neurogenic bowel dysfunction in spinal cord injury/disease. *Spinal Cord.* 2022;60(5):435-43.
36. Heaton KW, Radvan J, Cripps H, Mountford RA, Braddon FEM, Hughes AO. Defecation frequency and timing, and stool form in the general population: a prospective study. *Gut.* 1992;33(6):818-24.
37. Hultling C. Neurogenic bowel management using transanal irrigation by persons with spinal cord injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2020;31(3):305-18.
38. Emmanuel A V, Krogh K, Bazzocchi G, Leroi AM, Bremers A, Leder D, et al. Consensus review of best practice of transanal irrigation in adults. *Spinal Cord.* 2013;51(10):732-8.
39. Boman E, Nylander M, Oja J, Olofsson B. Transanal irrigation for people with neurogenic bowel dysfunction: an integrative literature review. *Gastroenterol Nurs.* 2022;45(4):211-30.
40. Jarrett MED, Mowatt G, Glazener CMA, Fraser C, Nicholls RJ, Grant AM, et al. Systematic review of sacral nerve stim-

ulation for faecal incontinence and constipation. *Br J Surg.* 2004; 91(12):1559-69.

41. Rasmussen MM, Kutzenberger J, Krogh K, Zepke F, Bodin C, Domurath B, et al. Sacral anterior root stimulation improves bowel function in subjects with spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2015;53(4):297-301.
42. Mosiello G, Safder S, Marshall D, Rolle U, Benninga MA. Neurogenic bowel dysfunction in children and adolescents. *J Clin Med.* 2021;10(8):1669.
43. Furlan JC, Urbach DR, Fehlings MG. Optimal treatment for severe neurogenic bowel dysfunction after chronic spinal cord injury: a decision analysis. *Br J Surg.* 2007;94(9):1139-50.

# KRONIČNE NEVROLOŠKE BOLEZNI IN NEPLODNOST

## CHRONIC NEUROLOGICAL DISEASES AND INFERTILITY

prof. dr. Eda Vrtačnik Bokal, dr. med., višja svetnica

Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

### Povzetek

Kronične nevrološke bolezni so pogosto bolezni, ki se pojavljajo v reproduktivnem obdobju. Ker je zdravljenje vedno bolj uspešno in omogoča ljudem vedno boljše kakovost življenja, se pojavi tudi želja po starševstvu. Najpogosteje se to zgodi spontano, kadar pa po letu rednih nezaščitenih spolnih odnosov vsaj trikrat tedensko ne pride do nosečnosti, govorimo o neplodnem paru. Takrat je potrebno par napotiti k reproduktivnemu ginekologu, ki najprej izpelje diagnostične postopke; glede na izsledke se odloči za nadaljnje terapijske postopke z zdravili, s kirurškimi posegi ali s postopki asistiranе reprodukcije.

Pri zdravljenju neplodnih parov s kroničnimi nevrološkimi boleznimi moramo razmišljati v več smereh. Vedeti moramo, ali sama bolezen vpliva na zmanjšano ovarijsko rezervo in ali so zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje osnovne bolezni, gonadotoksična. Pomembno je, da s postopki asistiranе reprodukcije ne poslabšamo osnovne bolezni in da te postopke izvedemo v čim bolj optimalnih pogojih. Vsako zdravljenje neplodnih parov s kroničnimi boleznimi mora biti interdisciplinarno in individualno, saj je zaradi majhnega števila takšnih pacientov malo trdnih podatkov v literaturi, na katere bi se lahko popolnoma zanesli.

### Ključne besede:

multipla skleroza; tromboembolični zapleti; Huntingtonova bolezen; neplodnost

### Abstract

*Chronic neurological diseases often occur during the reproductive period. As treatment is increasingly successful and enables people to have an increasingly better quality of life, the desire for parenthood also appears. This most often happens spontaneously, but when pregnancy does not occur after a year of regular unprotected sex at least three times a week, we are talking about an infertile couple. In that case, it is necessary to refer the couple to a reproductive gynaecologist, who first carries out diagnostic procedures and, depending on the results, decides on further therapeutic procedures with drugs, surgical interventions or assisted reproduction procedures.*

*When treating infertile couples with chronic neurological diseases, we need to think in several directions. We need to know whether the disease itself affects the reduced ovarian reserve and whether the drugs used to treat the underlying disease are gonadotoxic. It is important that assisted reproduction procedures do not worsen the underlying disease and that these procedures are performed under the most optimal conditions. Any treatment of infertile couples with chronic diseases must be interdisciplinary and individual, because due to the small number of such patients, there is little solid data in the literature that can be fully relied upon.*

### Keywords:

*multiple sclerosis; thromboembolic disorders; Huntington's disease; infertility*

## MULTIPLA SKLEROZA

### Multipla skleroza v povezavi z neplodnostjo

Multipla skleroza (MS) je vnetna bolezen osrednjega živčevja, ki je pogosta v reproduktivnem obdobju. Incidenca je najvišja okoli

30. leta; razmerje žensk v primerjavi z moškimi je 3:1 (1). Kar 80 % žensk je diagnosticiranih med 20. in 45. letom starosti (2).

Bolezen lahko spremljajo motnje v hipotalamični hipofizni ovarijski osi, ki se odražijo v **nepravilnih menstruacijskih ciklusih** in jih spremlja zvišana serumska koncentracija prolaktina,

luteinizirajočega hormona (LH), folikle stimulirajočega hormona (FSH), celokupnega in prostega testosterona ter nižja serumska koncentracija estradiola (3).

Pri pacientkah z MS menarha nastopi kasneje, imajo manj dismenorej, kar posredno kaže na anovulatorne menstruacijske cikle z nižjo sintezo prostaglandinov (3).

Znano je, da imajo ženske z MS **manj otrok, kar je verjetno posledica socialnih vzrokov** zaradi manjših možnosti najti partnerja ali zaradi izogibanja nosečnosti zaradi fizičnih ali duševnih težav.

Nadalje je MS lahko povezana tudi z **zmanjšano ovarijsko rezervo**. Najboljši napovedovalec ovarijske rezerve je število antralnih foliklov, ki jih poštejemo s pomočjo ultrazvoka v kombinaciji s serumsko koncentracijo Anti-Mullerjevega hormona (AMH). Serumska koncentracija AMH se ne spreminja glede na različne faze menstruacijskega ciklusa (4). Serumska koncentracija AMH se zvišuje v času otroštva, doseže vrh v puberteti, nato ostane relativno stalna do 30. leta starosti in nato počasi upada do nedoločljivih vrednosti v menopavzi, kar kaže na počasno izginevanje foliklov (5).

Thone s sod. je v raziskavi potrdil, da je serumska koncentracija AMH nižja pri pacientkah z MS s ponavljajočimi zagoni boleznih (3). Nezdravljene pacientke imajo pomembno pogostejše zelo nizek AMH v primerjavi z zdravljenimi (3). Biološki mehanizem znižane ovarijske rezerve pri pacientkah z MS ni neposredno pojasnjen. Znano pa je, da je prezgodnje ovarijsko popuščanje (POP) pogostejše pri pacientkah z MS kot tudi pri različnih drugih avtoimunih boleznih. Lahko se konča tudi z ovarijsko odpovedjo (3).

Postavlja se vprašanje, ali je MS vzrok za neplodnost ali samo za zmanjševanje ovarijske rezerve, kar pa samo po sebi še ne pomeni neplodnosti za mlade ženske. Težava nastane z odlašanjem starševstva na kasnejša leta, saj je znano, da AMH s starostjo pada. Tako pridemo do POP prej kot v splošni populaciji zdravih žensk; reproduktivno obdobje je krajše in hitreje zaključeno. V takšnem primeru je potrebno razmišljati tudi o morebitnem shranjevanju genetskega materiala, če ocenimo nizko ovarijsko rezervo, pacientka pa nima partnerja in ji grozi POP.

## Vpliv zdravljenja na neplodnost

Malo je znanega, kako imunomodulatorji vplivajo na ovarijsko rezervo. Thone s sod. je izmeril nižjo serumsko koncentracijo AMH pri tistih ženskah z MS, ki niso bile zdravljene (3). To sovпада tudi z rezultati Guler-ja s sod., ki je ugotovil, da imajo zdrave, enako stare ženske enako serumsko koncentracijo AMH kot pacientke z MS, ki so zdravljene z imunomodulatorji. Omenjena raziskava je pokazala, da dolgotrajno zdravljenje z imunomodulatorji nima negativnega vpliva na ovarijsko rezervo (2).

Znano pa je, da na plodnost lahko negativno vpliva zdravljenje s ciklofosfamidom in visokimi odmerki kortikosteroidov (6).

## Vpliv tehnik asistirane reprodukcije na ponovne zagone boleznih

Postopki oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP) predstavljajo končno zdravljenje neplodnosti. Zunanjska oploditev (ZTO) je ena od tehnik OBMP, pri kateri do oploditve pride zunaj telesa, v pogojih in vitro.

Postopke zunanjske oploditve izvajamo zaradi različnih vzrokov neplodnosti (tubarnege, endokrinološkega in moškega vzroka ter endometrioz), ne pa zaradi same boleznih MS. Torej neplodnost in MS sovpadata zgolj naključno. Multipla skleroza sama po sebi po vsej verjetnosti ne povzroča neplodnosti. Čeprav je težko natančno ovrednotiti, kako postopki asistirane reprodukcije vplivajo na osnovno bolezen, se zdi, da lahko vplivajo na ponovne zagone boleznih, predvsem zaradi zunanjskega vnosa hormonov. Znano je, da imajo gonadoliberini (GnRH) in spolni hormoni pomembno vlogo v imunski patogenezi (7, 8).

Zunanjska oploditev zajema naslednje faze:

- kontrola števila in rasti jajčnih foliklov s pomočjo ultrazvočne preiskave,
- zorenje jajčnih celic z vnašanjem humanega horionskega gonadotropina (hCG) ali agonistov gonadoliberinov pri protokolih kombinacije antagonistov gonadoliberinov in gonadotropinov,
- aspiracija jajčnih foliklov in izolacija jajčnih celic,
- priprava jajčnih celic in semena v laboratoriju za postopke OBMP,
- oploditev in nadzor rasti in razvoja zarodkov,
- prenos zarodkov (*angl.* embryo transfer – ET),
- hormonska podpora rumenemu telescu.

Za spodbujanje jajčnikov uporabljamo kombinacijo gonadotropinov in analogov gonadoliberinov. Agonisti gonadoliberinov imajo najprej agonistični vpliv s skokovitim povišanjem FSH in LH, nato pa gre za desenzibilizacijo receptorjev, ki nastopi v 10. do 14. dnevih po kontinuiranem vnosu agonista gonadoliberina (9).

V nasprotju z agonisti, antagonistov gonadoliberinov takoj in neposredno zavirajo sproščanje gonadotropinov s kompetitivno vezavo na hipofizne GnRH receptorje (10). Prednost omenjenega protokola je možnost preprečitve hiperstimulacije jajčnikov.

Do sedaj opravljene raziskave kažejo na poslabšanje boleznih po postopkih asistirane reprodukcije (11). Največja raziskava je bila opravljena v Franciji (12). V 11-letnem obdobju so obravnavali 32 žensk z MS, pri katerih so opravili 70 postopkov zunanjske oploditve; pri 48 so uporabili kombinacijo gonadotropinov in agonistov gonadoliberinov, pri 19 pa kombinacijo gonadotropinov in antagonistov gonadoliberinov. Pomembno zvečanje letnih ponovitev boleznih so zabeležili v 3-mesečnem obdobju po opravljenih postopkih zunanjske oploditve v primerjavi s 3-mesečnim in enoletnim obdobjem pred postopki. Zvečanje letnih ponovitev boleznih je bilo povezano z uporabo agonistov gonadoliberinov in žensk, pri katerih postopki niso bili uspešni.

Povezavo z neuspešnimi postopki pa je možno razložiti s padcem spolnih hormonov, kar je enako kot po porodu, ko so tudi pogostejše ponovitve bolezni (13). Drugi razlog je lahko stres, ki je tudi sicer potencialno možen vzrok za pogostejše ponovitve bolezni (14, 15).

### Trombembolični zapleti po spodbujanju jajčnikov

Nosečnost, poporodno obdobje in jemanje oralne hormonske kontracepcije so pogosti vzroki, ki vplivajo na možganske trombembolične spremembe. Dodatni dejavnik tveganja predstavlja trombofilija zaradi pomanjkanja antitrombina III, proteina C in proteina S, mutacije Leidenegovega faktorja in antifosfolipidnega sindroma. Vzroke lahko najdemo tudi v lokalnih okužbah, kot so: otitis, mastoiditis, sinusitis in meningitis (16). V primeru pozitivne anamneze za trombembolične zaplete je potrebno pri pacientkah, ki vstopajo v postopke zunajtelesne oploditve, uvesti antikoagulantno profilaktično terapijo z nizko molekularnimi heparini, s katerimi pričnemo sočasno z gonadotropini za spodbujanje jajčnikov. Štiriindvajset ur pred načrtovano aspiracijo foliklov s profilaktično antikoagulantno terapijo prenehamo in nato nadaljujemo 12 ur po aspiraciji.

Pacientke, pri katerih vnašamo gonadotropine za spodbujanje jajčnikov, imajo povečano tveganje za trombembolične zaplete. Hiperkoagulabilno stanje zaradi visokih serumskih koncentracij estradiola in hemokonzentracije po spodbujanju jajčnikov in še zlasti, če pride do razvoja sindroma hiperstimulacije jajčnikov (OHSS), lahko povzroči sprožitev trombembolizmov (17). Za preprečevanje trombemboličnih zapletov je najpomembnejše, da preprečujemo nastanek OHSS, ki nastopi po vnosu humanih horionskih gonadotropinov (hCG) za zorenje jajčnih celic. V zadnjem obdobju je na tem področju dosežen napredek že z uvedbo protokola spodbujanja jajčnikov s kombinacijo gonadotropinov in antagonistov gonadoliberinov, ki že sam po sebi zmanjšuje število OHSS v primerjavi s kombinacijo z agonisti gonadoliberinov. Dodatno pa lahko preprečimo OHSS, da namesto hCG za zorenje jajčnih celic uporabimo agoniste gonadoliberinov, kar protokol z antagonistami gonadoliberinov omogoča, zarodke zamrzemo in jih nato prenesemo v naslednjih spontanah menstruacijskih ciklikih (18).

### Huntingtonova bolezen

Huntingtonova bolezen je progresivna nevrodegenerativna motnja, ki resno vpliva na kakovost življenja bolnikov in njihovih družin. Klinični znaki so progresivna motorična prizadetost s horejo, duševne motnje, kognitivni upad, osebnostne spremembe in depresija. Povprečna starost, ko se bolezen pojavi, je 35 do 44 let, mediani čas preživetja pa 15 do 18 let po pojavu.

Gre za monogensko bolezen; s postopki predimplantacijskega testiranja lahko preprečimo prenos bolezni na potomce. Znanje zunajtelesne oploditve nam v omenjenem primeru služi zgolj kot orodje. Ko z oploditvijo jajčnih celic pridemo do zarodkov, jih gojimo do stopnje blastociste in nato na teh zarodkih opravimo biopsijo trofoektoderma ter genetsko testiranje. Na ta način lahko prenesemo le zdrave zarodke, bolne pa zavržemo (19–21).

### ZAKLJUČKI

1. Pacientke z multiplo sklerozo verjetno nimajo zmanjšane plodnosti, večja pa je verjetnost za zmanjšano ovarijsko rezervo.
2. Pacientke po postopkih asistirane reprodukcije imajo povečano število zagonov bolezni v enem letu. Pacientke smo dolžni informirati o poslabšanju bolezni po postopkih asistirane reprodukcije.
3. Poslabšanje bolezni je povezano s prenehanjem zdravljenja z imunomodulatorji, s stresnimi situacijami v povezavi z neplodnostjo in z imunološkimi spremembami.
4. Primernejša in varnejša je uporaba spodbujanja jajčnikov v kombinaciji gonadotropinov in antagonistov gonadoliberinov.
5. Za preprečevanje trombemboličnih zapletov je potrebno poznavanje dejavnikov tveganja, preden pričnemo s spodbujanjem jajčnikov.
6. Prenos Huntingtonove bolezni na potomce lahko preprečimo s predimplantacijskim genetskim testiranjem.

### Literatura:

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372:1502-17.
2. Guler ZB, Oktay K. Ovarian reserve assesment in patients with multiple sclerosis. *Fertil Steril*. 2010;4:S98.
3. Thone J, Kollar S, Nosome D, Ellirichmann G, et al. Serum anti- Mullerian hormone levels in reproductive-age women with relapsing remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2015;21:41-45.
4. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. 2014;20:370-85.
5. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WH. A validated model of serum anti-Müllerian hormone from conception to menopause. *PLoS One*. 2011;6:e22024.
6. Ferrero S, Pretta S, Ragni N. Multiple sclerosis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;115:3-9.
7. Gonzales DA, Diaz BB, Rodrigues Perez Mdel C, Hernández AG, Chico BN, de León AC. Sex hormones and autoimmunity. *Immunol Lett*. 2010;133(1):6-13.
8. Jacobson JD, Nisula BC, Steinberg AD. Modulation of the expression of murine lupus by gonadotropin-releasing hormone analogs. *Endocrinology*. 1994;134:2516-23.
9. Fleming R, Haxton MJ, Hamilton MP, Conaghan CJ, Black WP, Yates RW, et al. Combined gonadotropin-releasing hormone analog and exogenous gonadotropins for ovulation induction in infertile women: efficacy related to ovarian function assessment. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;159:376–81.
10. Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, Broekmans F, Sterrenburg M, Smit J, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(5):CD001750.
11. Hellwig K, Correale J. Artificial reproductive techniques in multiple sclerosis. *Clin Immunol*. 2013;149:219-24.
12. Michel L, Foucher Y, Vukusic S, Confavreux C, de Sèze J, Brassat D, et al. Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:796-802.



13. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in multiple sclerosis group. *N Engl J Med.* 1998;339:285-91.
14. Mitsionis CI, Potagas C, Zervas I, Sfagos K. The effects of stressful life events on the course of multiple sclerosis: a review. *Int J Neurosci.* 2009;119(3):315-35.
15. Mohr DC, Hart SL, Julian L, Cox D, Pelletier D. Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *BMJ.* 2004;328:731.
16. Piazza G. Cerebral venous thrombosis. *Circulation.* 2012;125:1704-9.
17. Ou YC, Kao YL, Lai SL, Kung FT, Huang FJ, Chang SY, et al. Tromboembolism after ovarian stimulation: successful management of a women with superior sagittal sinus thrombosis after IVF and embryo transfer: case report. *Hum Reprod.* 2003;18:2375-81.
18. Dosouto C, Haahr T, Humaidan P. Gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) trigger - state of art. *Reprod Biol.* 2017;17(1):1-8.
19. Sermon K, De Rijcke M, Lissens W, De Vos A, Platteau P, Bonduelle M, et al. Preimplantation genetic diagnosis for Huntington's disease with exclusion testing. *Eu J Hum Genet.* 2002; 10(10):591-8.

# VODENJE NOSEČNOSTI PRI NOSEČNICAH S KRONIČNIMI NEVROLOŠKIMI OBOLENJI

## MANAGEMENT OF PREGNANCY IN PREGNANT WOMEN WITH CHRONIC NEUROLOGICAL DISEASES

asist. Mirjam Druškovič, dr. med.

Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

### Povzetek

Kronične nevrološke bolezni se razmeroma pogosto pojavijo ravno v ženskem rodnem obdobju. Kljub temu danes kronična nevrološka obolenja ne predstavljajo kontraindikacije za nosečnost, imajo pa lahko nosečnost, porod in poporodno obdobje pomemben vpliv na njihov potek. Prav tako lahko tudi kronična nevrološka obolenja pomembno vplivajo na nosečnost. Ženskam zato v tem primeru svetujemo načrtovano zanositev; pri čemer je pomembna prilagoditev terapije pred zanositvijo in redno multidisciplinarno spremljanje nosečnosti (porodničar, nevrolog, anesteziolog, babica, fizioterapevt). Nosečnice običajno spremljamo v ambulanti za patološko nosečnost, kjer ocenjujemo vpliv osnovne bolezni na nosečnico in plod (razvoj in rast ploda). Kronična nevrološka obolenja niso indikacija za carski rez, razen v posameznih primerih, kadar predstavlja vaginalni porod povečano tveganje za mater ali plod oziroma v primeru porodniških indikacij, pri katerih je vaginalni porod kontraindiciran.

### Ključne besede:

kronična nevrološka obolenja; nosečnost; multidisciplinarni tim; epilepsija; multipla skleroza

### Abstract

*During the childbearing period, women more often suffer from chronic neurological diseases. However, today these diseases do not represent a contraindication for pregnancy, yet pregnancy, childbirth and the postpartum period can have an impact on their course, as well as a chronic neurological disease can affect pregnancy. Women with chronic neurological diseases are therefore advised to plan pregnancy, adjust therapy before pregnancy and have regular multidisciplinary monitoring during pregnancy (obstetrician, neurologist, anaesthesiologist, midwife, physiotherapist). The pregnant woman is regularly monitored in the clinic for pathological pregnancy, where her condition, the growth and condition of the foetus are assessed. Chronic neurological diseases are generally not an indication for caesarean section, except in individual cases where vaginal delivery poses an increased risk for the mother, the foetus, or in the case of obstetric indications that there are contraindications for vaginal delivery. The most common chronic neurological diseases that are monitored before and during pregnancy, as well as during childbirth and the postpartum period, are epilepsy and multiple sclerosis.*

### Keywords:

*chronic neurological diseases; pregnancy; multidisciplinary team; epilepsy; multiple sclerosis*

### UVOD

Nevrološke bolezni zajemajo širok spekter stanj. Ženske v rodnem obdobju sodijo v starostno skupino, ki pogosteje zboleva za kroničnimi nevrološkimi bolezenimi, kot je npr. multipla skleroza. Večini nosečnic z nevrološkim obolenjem diagnozo bolezni

postavijo pred zanositvijo in so običajno že redno obravnavane pri nevrologu pred nosečnostjo.

V današnjem času kronična nevrološka obolenja ne predstavljajo kontraindikacije za nosečnost, vendar imajo lahko nosečnost, porod in poporodno obdobje pomemben vpliv na njihov potek,

zato je potrebno takšno nosečnost skrbno načrtovati in spremljati. Prav tako lahko kronično nevrološko obolenje vpliva na potek nosečnosti, stanje ploda in seveda porod. Nosečnico med nosečnostjo spremljata: nevrolog, ki se bo glede na klinično sliko in potek nevrološkega obolenja odločil za prilagoditev zdravljenja, ter porodničar, ki bo spremljal potek nosečnosti. V obravnavo nosečnic z nevrološkim obolenjem so po potrebi vključeni tudi fizioterapevt, genetik, anesteziolog, babica in psiholog.

Ženskam s kroničnim nevrološkim obolenjem svetujemo načrtovano zanositev. Načrtovanje nosečnosti je z zdravniškim timom najbolje začeti že pred zanositvijo, saj lahko tako bolj uspešno preprečimo ali predvidimo nekatera stanja, ki se lahko pojavijo v nosečnosti in jih na ta način bolje obvladujemo. V tem obdobju je zelo pomembna ustrezna prilagoditev obstoječega zdravljenja in razmislek o dodatku prehranskih dopolnil pred spočetjem (folna kislina), saj se s tem zmanjša tveganje za plod in zaplete pri nosečnici med nosečnostjo.

Nevrološka obolenja, ki jih spremljamo v nosečnosti, so:

- epilepsija,
- multipla skleroza,
- miastenia gravis,
- glavobol,
- možganska kap,
- poškodba hrbtenjače,
- v nosečnosti so pogoste tudi različne nevropatije:
  - o sindrom zapestnega prehoda,
  - o Bellova paraliza,
  - o meralgia paresthetica,
  - o poporodne kompresijske nevropatije.

Najpogostejši kronični nevrološki obolenji, ki ju spremljamo v nosečnosti in med porodom, sta epilepsija in multipla skleroza.

## Epilepsija

Epilepsija je najpogostejša nevrološka bolezen v nosečnosti z značilnimi tonično-kloničnimi krči, ki prizadene 0,3 % do 0,8 % vseh nosečnic. Vzrok za večino epilepsij je idiopatski, 30 % jih ima družinsko obremenitev. Večina nosečnic ima diagnozo epilepsija postavljeno pred nosečnostjo.

V nosečnosti se lahko pojavi sekundarna epilepsija kot posledica operacije na možganih, intrakranialnih lezij in antifosfolipidnega sindroma (1, 2).

## Multipla skleroza

Multipla skleroza (MS) je degenerativna in kronična avtoimuna bolezen, ki prizadene centralni živčni sistem (CŽS), pri kateri se v zgodnjih fazah bolezni razvijejo demielinizacija, vnetje in okvara aksonov. Običajno se multipla skleroza kaže kot aktivna intermitentna bolezen (recidivno-remitentna multipla skleroza), vendar se pri približno 15 % bolnikov multipla skleroza pojavi v progresivnem poteku (primarna progresivna multipla skleroza) (3). MS večinoma prizadene ženske v rodni dobi (20–40 let). Dokazi iz prelomne raziskave Nosečnost pri MS (PRIMS) pred desetletji

so zavrnilo prepričanja, da je nosečnost škodljiva za ženske z MS. Raziskava PRIMS je tudi pokazala povečano tveganje za recidive MS v prvih 3–4 mesecih po porodu, zlasti pri bolnicah z zelo aktivno MS pred spočetjem (4).

## Prednosečniško svetovanje pri kroničnih nevroloških obolenjih

Prednosečniško svetovanje je pogovor med zdravnikom specializiranim (nevrolonom, porodničarjem) o zanositvi, prilagoditvi terapije pred in ob zanositvi, o poteku nosečnosti in njenih zapletih, o porodu in poporodnem obdobju.

## Epilepsija

Vsi zdravniki, ki skrbijo za ženske z epilepsijo, morajo biti seznanjeni z ustreznimi informacijami o zanositvi, tveganji in potekom nosečnosti ob prvem predpisu ustreznih antiepileptikov. Svetovanje naj bo prilagojeno vsaki posamezni bolnici glede na njeno starost, stanje epilepsije in izpostavljenost antiepileptikom (5).

## Zdravljenje

Med nosečnostjo pride do fizioloških sprememb pri nosečnici, ki so lahko vzrok za spremembo koncentracije zdravila v krvi, kar poveča tveganje za epileptične napade. Konvulzije zaradi epileptičnega napada pri ženskah z epilepsijo predstavljajo tveganje za padce in tope poškodbe, hkrati pa predstavljajo tveganje za plod zaradi možnosti prehodne hipoksemije pri plodu (6).

Zato je v nosečnosti pogosto potrebna prilagoditev zdravljenja; nosečnica mora razumeti pomen rednega jemanja antiepileptičnih zdravil. Glede na njeno stanje, odsotnost napadov zadnji 2 leti, ji lahko nevrolog tudi zniža odmerek zdravil ali ji lahko celo svetuje ukinitve jemanja antiepileptikov.

## Prirojene anomalije ploda

Plodovi žensk z epilepsijo so izpostavljeni večjemu tveganju za prirojene anomalije ploda v primerjavi s plodovi žensk brez epilepsije, in sicer za približno 3-krat (8). Eden glavnih dejavnikov, ki prispevajo k temu, so teratogeni učinki antiepileptikov v prvem trimesečju (8), vendar največkrat v kombinaciji z drugimi endogenimi in eksogenimi dejavniki, kot npr. genetski dejavnik, nizka koncentracija folatov v serumu in drugo (9).

Najpogostejše so srčno-žilne anomalije, ki jim sledijo mišično-skeletne anomalije. Ugotovili so povečano tveganje za spino bifido pri dveh antiepileptičnih zdravilih: valproatu (razmerje obetov (RO) 12,7; 95-odstotni interval zaupanja (IZ) od 7,7 do 20,7) in pri karbamazepinu (RO 2,6; 95-odstotni IZ od 1,2 do 5,3) (10, 11).

Med nosečnostjo so potrebe po folatu 5- do 10-krat večje kot pri ženskah, ki niso noseče, ustrezna perikonceptijska raven folata pa je bistvenega pomena za strukturni in funkcionalni razvoj možganov ploda. Perikonceptijski folat je še posebej pomemben za ženske z epilepsijo, ki jemljejo antiepileptike, ki znižujejo raven folatov (12).

Svetuje se jemanje 5 mg folne kisline na dan vsaj 3 mesece pred načrtovano nosečnostjo. Zdravljenje s folno kislino pa nosečnica nadaljuje celotno nosečnost.

### **Multipla skleroza**

Priporočljivo je, da se bolnica z MS odloči za zanositev, ko je bolezen v mirovanju vsaj eno leto in je bolezen pod nadzorom z zdravilom, ki upočasnjuje bolezenski proces. Odsvetuje se zanositev v akutni fazi bolezni (13).

Bolnici je potrebno podati informacije o dednosti MS; čeprav MS ni dedna bolezen, obstaja genetska komponenta, ki otroke staršev z MS uvršča v skupino z nekoliko večjim tveganjem za razvoj MS (13).

Prav tako jo moramo seznaniti z nepredvidljivostjo poteka MS (14), vplivom MS na nosečnost in o možnem vplivu nosečnosti na MS (15) ter o potencialno teratogenem vplivu zdravil (8). V primeru, da ženska prejema zdravilo glatiramer acetat in INF- beta-1a subkutano ali INF-beta-1b subkutano, lahko z zdravljenjem nadaljuje tudi med nosečnostjo. Z ostalimi zdravili je potrebno med nosečnostjo prekiniti in se jih uvede po porodu po presoji nevrologa. Svetuje se ji počitek, skrb za zdravje, jemanje folne kisline.

### **Vodenje nosečnosti pri kroničnih nevroloških obolenjih**

Nosečnice s kroničnimi nevrološkimi obolenji spremljamo v ambulantni za patološko nosečnost (APN) z rednimi pregledi na štiri tedne oziroma glede na situacijo tudi bolj pogosto. Nosečnost vodimo v sodelovanju z nevrologom, ki spremlja osnovno kronično nevrološko obolenje nosečnice in prilagaja terapijo glede na klinično sliko nevrološkega obolenja.

Vsem nosečnicam svetujemo standardne presejalne teste za odkrivanje kromosomopatij pri plodu v prvem trimesečju (v prvi vrsti nuhalna svetlina z zgodnjo morfolgijo) in natančno ultrazvočno (UZ) preiskavo med 20. – 22. tednom nosečnosti – t.i. morfolgijo ploda. Z redno UZ preiskavo spremljamo rast in stanje ploda in opravljamo še presejanje za nosečniško sladkorno bolezen, gestacijsko hipertenzijo in preeklampsijo ter prezgodnji porod. Genetsko svetovanje v povezavi z nevrološkimi obolenji svetujemo parom v primeru, ko je zaradi genetske nagnjenosti v družini zvišano tveganje za rojstvo otroka z nevrogenetsko boleznijo ali ko gre za oceno teratogenosti zdravil, ki jih nismo uspeli pravočasno (pred zanositvijo) ukiniti ali pa jih zaradi narave bolezni nosečnica kljub tveganjem mora jemati (16).

### **Epilepsija**

Pri večini žensk z epilepsijo nosečnost mine brez zapletov in kar 90 % otrok, rojenih ženskam z epilepsijo, je zdravih. Vendar pa ženske z epilepsijo med nosečnostjo sodijo v skupino s povečanim tveganjem za zaplete v nosečnosti, kot so spontani splav,

gestacijska hipertenzija, preeklampsija, indukcija poroda, porod s carskim rezom in prezgodnji porod (17).

Poleg tega obstajajo določena tveganja za plod: mrtvorojenost, prezgodnji porod, majhna gestacijska starost ob porodu, nizka ocena po Apgarjevi po 5 minutah, neonatalna hipoglikemija, neonatalna okužba, sindrom dihalne stiske, velike prirojene anomalije pri plodu in vpliv na kognitivni in vedenjski razvoj otroka (18).

### **Preprečevanje epileptičnih napadov**

Za preprečevanje epileptičnih napadov v nosečnosti je pomembno zagotoviti, da nosečnica kljub nosečnosti nadaljuje z jemanjem antiepileptičnih zdravil, saj se s tem zmanjša verjetnost spremembe pogostosti epileptičnih napadov. Raziskave so pokazale, da je vzrok za večjo pojavnost napadov povezan s pogostejšim spominjanjem odmerka antiepileptikov. V primeru pogostih napadov se svetuje določitev koncentracije antiepileptičnih zdravil v krvi nosečnice (19).

### **Epilepsija in gestacijska hipertenzija/preeklampsija**

Zgodnje raziskave niso pokazale povečanega tveganja za razvoj preeklampsije med nosečnicami z epilepsijo. Vendar pa je metaanaliza iz leta 2015, ki je vključevala 17 raziskav, pokazala povečano tveganje za gestacijske hipertenzivne motnje (RO 1,37; 95-odstotni IZ 1,21 do 1,55) pri nosečnicah z epilepsijo (17).

Podobno so potrdili tudi z nacionalno kohortno raziskavo na Švedskem. Leta 2017 je bila pojavnost preeklampsije 4 % pri nosečnicah z epilepsijo v primerjavi z 2,8 % v kontrolni skupini (18). Izpostavljenost različnim antiepileptikom je bila povezana z različnimi izidi pojava gestacijskih hipertenzivnih motenj; lamotrigin (Lamictal) in levetiracetam (Keppra) nista povzročala nagnjenosti k blagi preeklampsiji, medtem ko je bil valproat (Na valproat) povezan s povečanim tveganjem za blago preeklampsijo (20).

### **Epilepsija in prezgodnji porod**

Tveganje za prezgodnji porod (tj. porod pred < 37 tednom nosečnosti) je pri ženskah z epilepsijo povečan, gre za iatrogeni prezgodnji porod (17), predvsem zaradi nenadzorovanih tonično-kloničnih krčev (21).

### **Multipla skleroza**

#### **Vpliv MS na nosečnost**

MS nima pomembnega vpliva na zanositev, nosečnost (ni povečanega tveganja za spontani splav ali mrtvorojenost), prezgodnji porod, razvoj ploda/prirojene napake (13).

#### **Vpliv nosečnosti na MS**

Nosečnost je povezana z zmanjšanjem možnosti za ponovitev epizode MS, in sicer je tveganje najmanjše v tretjem trimesečju,

nosečnost pa deluje podobno blagodejno kot večina visoko učinkovitih imunskih terapij MS (22).

Nosečnost lahko oteži (odloži) diagnozo še neodkrite MS, saj je lahko klinična slika MS podobna običajnim simptomom nosečnosti (23).

Kljub temu, da imajo nosečnice z MS manj ponovitev bolezni v nosečnosti, lahko nosečnost poslabša druge simptome MS, kot so utrujenost, zmanjšanje mobilnosti, težave s hojo (13). Povečana maternica povzroča pritisk na slabše delujoči mehur, poveča se pogostost uriniranja in vnetij sečil med nosečnostjo, v primerjavi z zdravimi nosečnicami. Med nosečnostjo lahko pride tudi do težav z vidom, vendar je potrebno izključiti tudi druge vzroke, ki lahko povzročijo motnje vida med nosečnostjo (npr. preeklampsija) (23).

Pri mnogih ženskah z blago do zmerno boleznijo je mogoče zdravljenje, ki je potencialno teratogeno, pred zanositvijo popolnoma prekiniti. Zato je skrbno načrtovanje nosečnosti še pomembnejše. Vendar se je potrebno zavedati, da lahko prekinitve zdravljenja povzroči povečano stopnjo ponovitev bolezni med porodom in po porodu, zlasti pri natalizumabu in fingolimodu. Odločitve morajo biti zato skrbno pretehtane glede na starost bolnice, resnost in pogostosti predhodnih epizod bolezni, aktivnosti glede na slikanja z magnetno resonanco (MR), napredovanje bolezni, morebitno invalidnosti in tveganja, ki jih prinaša prekinitve zdravljenja. Preprečevanje ponovitve bolezni mora biti glavni cilj, obenem pa moramo poskrbeti za skrbno načrtovanje zdravljenja v primeru ponovitve.

Bolnice je potrebno med nosečnostjo spremljati, posebno pojav možnih manifestacij aktivnosti MS, vključno z akutnimi napadi (relapsi), razvoj novih lezij MS (zlasti več kot ene) na MR možganov ali hrbtenice in morebitni pojav ali napredovanje trajne invalidnosti. Med nosečnostjo je smiselno zdraviti recidiv MS (znan tudi kot poslabšanje MS ali napad MS) (24).

## Porod in kronična nevrolška obolenja

Pred porodom nosečnica s kroničnim nevrolškim obolenjem opravi pregled na perinatalnem dnevnem centru (PDC), kjer v sodelovanju porodničarja, anesteziologa in babice pripravi optimalni načrt o poteku poroda in obporodni analgeziji. Kronična nevrolška obolenja načeloma niso indikacija za carski rez, razen v posameznih primerih, kadar predstavlja vaginalni porod povečano tveganje za mater ali plod ali v primeru porodniških indikacij, ki imajo kontraindikacije za vaginalni porod.

## Epilepsija

Tveganje za epileptični napad pri nosečnicah z epilepsijo se med porodom poveča za 1 do 2 %, zato se med porodom svetuje redno jemanje predpisane antiepileptične terapije. Diagnoza epilepsija ni indikacija za porod s carskim rezom ali prekinitve nosečnosti, zato je za optimalno potekajoč porod potrebna multidisciplinarna obravnava nosečnice z epilepsijo (porodničar, nevrolog, anesteziolog, babica). Napade med porodom je še vedno najboljše zdraviti s hitro delujočim benzodiazepinom (25).

Porodnica lahko prejme želeno protibolečinsko terapijo med porodom.

## Multipla skleroza

Porod pri nosečnicah z MS poteka podobno kot pri nosečnicah v splošni populaciji, razen v primeru hude invalidnosti. Ženske z visoko stopnjo invalidnosti, povezane z MS, so lahko izpostavljene povečanemu tveganju za porod s carskim rezom.

Dolžina bivanja v porodnišnici, delež izhodnih operacij pri vaginalnem porodu in delež porodov s carskim rezom se pri ženskah z multiplo sklerozo niso bistveno razlikovali kot pri ženskah brez MS (26).

Indikacija za izbiro ustrezne obporodne analgezije je porodniške narave.

Pri bolnicah z multiplo sklerozo je mogoče uporabiti tehnike epiduralne in enojne spinalne anestezije. Ni dokazov o škodljivosti epiduralne anestezije pri bolnicah z MS. Stopnje epiduralne anestezije so nižje pri bolnicah z multiplo sklerozo, vendar več raziskav kaže, da uporaba regionalne anestezije ni v korelaciji s stopnjo poporodnega recidiva ali napredovanja invalidnosti (27).

## Kronična nevrolška obolenja in poporodno obdobje

Poporodno obdobje je obdobje, ki traja od rojstva do 6 tednov po porodu. Gre za obdobje, ko je poporodna nega pomembna, porodnice pa se soočajo s številnimi izzivi, fizičnimi, socialnimi in psihičnimi, ki vplivajo na njeno počutje. Gre za ranljivo obdobje, ki ga spremlja pomankanje spanja, utrujenost, povečan stres in izzivi dojenja ter neustrezno jemanje predpisanih zdravil. Vse to lahko vpliva na poslabšanje kroničnih nevrolških obolenj.

## Epilepsija

Po porodu se svetuje dojenje, čeprav je delež žensk, za katere poročajo, da dojijo, manjši pri ženskah z epilepsijo kljub raziskavam, ki kažejo na varnost dojenja pri ženskah z epilepsijo (28). Pomanjkanje spanja in izpuščeno zdravilo v poporodnem obdobju povečujeta tveganje za epileptične napade; zato je treba porodnice spodbujati, da zaprosijo za pomoč družinskih članov pri hranjenju dojenčkov, kar jim omogoča, da imajo nekaj neprekinjenega spanca v daljšem intervalu. Poleg tega raziskave tudi kažejo, da so imele ženske z epilepsijo pogosteje poporodno depresijo (26,7 %) ali anksioznost (22,4 %) kot ženske brez epilepsije (18,9 % oziroma 14,8 %), kar je povezano z visoko pogostostjo napadov (29).

## Multipla skleroza

Bolnice po porodu se spodbuja k podpori družine in negovalcev za zmanjšanje stresa in pomanjkanja spanja, zlasti tiste z aktivnimi nevrolškimi simptomi.

V poporodnem obdobju, 1-6 mesecev po porodu, kar pri 20-30 % žensk pride do recidiva bolezni. Smiselno je, da se proti koncu nosečnosti pripravi poporodni načrt za spremljanje in ukrepanje v primeru poslabšanja (24). Glukokortikoidi so prvo zdravilo izbora zdravljenja poporodnih recidivov, in sicer metilprednizolon intravenozno, saj zelo malo prehaja v materino mleko (30). Omejeni retrospektivni podatki kažejo, da pulzno intravensko zdravljenje z glukokortikoidi zmanjša stopnjo ponovitve po porodu, vendar manjkajo visokokakovostni podatki. Raziskave niso pokazale koristi intravenskega imunoglobulina (IVIG) za preprečevanje ponovitve v poporodnem obdobju (31).

Več poročil je pokazalo, da je izključno dojenje povezano z zmanjšanjem stopenj recidivov MS po porodu. V dveh prospektivnih kohortnih raziskavah je bilo izključno dojenje vsaj dva meseca po porodu povezano z zmanjšano stopnjo ponovitev MS; biološki mehanizem te povezave še ni jasen, vendar avtorji sumijo, da je laktacijsko zaviranje menstruacije med izključnim dojenjem povzročilo zmanjšano tveganje za poporodne recidive (32).

Bolnice z MS imajo povečano tveganje za motnje razpoloženja in poporodno depresijo. Po porodu se svetuje kontrola pri nevrologu za oceno stanja (MR) in pogovor o zdravljenju.

## ZAKLJUČEK

Kronična nevrološka obolenja ne predstavljajo kontraindikacije za nosečnost. Vendar gre za vzajemen odnos med kroničnim nevrološkim obolenjem in nosečnostjo, pri katerem lahko drug na drugega vplivata. Za optimalni potek nosečnosti pri nosečnici s kroničnim nevrološkim obolenjem je potrebno oblikovanje multidisciplinarnega tima, ki opravi prednosečniško svetovanje, ustrezno vodi nosečnost, porod in poporodno obdobje. Pri večini nosečnic s kroničnim nevrološkim obolenjem nosečnost mine brez večjih zapletov z rojstvom zdravega otroka.

### Literatura:

1. Olafsson E, Hallgrímsson JT, Hauser WA, Ludvigsson P, Gudmundsson G. et al. Pregnancies of women with epilepsy: a population-based study in Iceland. *Epilepsia*. 1998;39(8):887-92.
2. Borthen I, Eide MG, Veiby G, Daltveit AK, Gilhus NE. Complications during pregnancy in women with epilepsy: population-based cohort study. *BJOG*. 2009;116(13):1736-42.
3. Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: epidemiologic, clinical, and therapeutic aspects. *Neuroimaging Clin N Am*. 2017;27:195-204.
4. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1998;339:285-91.
5. Li Y, Meador KJ. Epilepsy and Pregnancy. *Continuum (Minneapolis)*. 2022;28(1):34-54.
6. Sahoo S, Klein P. Maternal complex partial seizure associated with fetal distress. *Arch Neurol*. 2005;62(8):1304-5.

7. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res*. 2008;81(1):1-13.
8. Keni RR, Jose M, Sarma PS, Thomas SV. Teratogenicity of antiepileptic dual therapy: dose-dependent, drug-specific, or both? *Neurology*. 2018;90(9):e790-e6.
9. Campbell E, Devenney E, Morrow J, Russell A, Smithson WH, Parsons L, et al. Recurrence risk of congenital malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsia*. 2013;54(1):165-71.
10. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med*. 2010;362(23):2185-93.
11. Jentink J, Dolk H, Loane MA, Morris JK, Wellesley D, Garne E, et al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ*. 2010;341:c6581.
12. Reynolds EH. Antiepileptic drugs, folate and one carbon metabolism revisited. *Epilepsy Behav*. 2020;112:107336.
13. Amato MP, Bertolotto A, Brunelli R, Cavalla P, Goretti B. Management of pregnancy-related issues in multiple sclerosis patients: the need for an interdisciplinary approach. *Neurol Sci*. 2017;38(10):1849-58.
14. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343(13):938-52.
15. Rasmussen PV, Magyar M, Moberg JY, Bøgelund M, Jensen UFA, Madsen KG. Patient awareness about family planning represents a major knowledge gap in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;24:129-34.
16. Peterlin B. Genetsko svetovanje pri epilepsiji in drugih nevroloških boleznih. *Med Razgl*. 2005;44 Supl 3:19-22.
17. Viale L, Allotey J, Cheong-See F, Arroyo-Manzano D, Mccorry D, Bagary M, et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386(10006):1845-52.
18. Razaz N, Tomson T, Wikström AK, Cnattingius S. Association between pregnancy and perinatal outcomes among women with epilepsy. *JAMA Neurol*. 2017;74(8):983-91.
19. Pennell PB, French JA, May RC, Gerard E, Kalayjian L, Penovich P, et al. Changes in seizure frequency and antiepileptic therapy during pregnancy. *N Engl J Med*. 2020;383(26):2547-56.
20. Danielsson KC, Borthen I, Morken NH, Gilhus NE. Hypertensive pregnancy complications in women with epilepsy and antiepileptic drugs: a population-based cohort study of first pregnancies in Norway. *BMJ Open*. 2018;8(4):e020998.
21. Soontornpun A, Choovanichvong T, Tongsong T. Pregnancy outcomes among women with epilepsy: a retrospective cohort study. *Epilepsy Behav*. 2018;82:52-5.
22. Bove R, Gilmore W. Hormones and MS: risk factors, biomarkers, and therapeutic targets. *Mult Scler*. 2018;24(1):17-21.
23. Stuart M, Bergstrom L. Pregnancy and multiple sclerosis. *J Midwifery Womens Health*. 2011;56(1):41-7.
24. Bove RM, Houtchens MK. Pregnancy management in multiple sclerosis and other demyelinating diseases. *Continuum (Minneapolis)*. 2022;28(1):12-33.
25. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia*. 2013;54(9):1621-7.
26. Canibaño B, Deleu D, Mesraoua B, Melikyan G, Ibrahim F, Hanssens Y. Pregnancy-related issues in women with

- multiple sclerosis: an evidence-based review with practical recommendations. *J Drug Assess.* 2020;9(1):20-36.
27. Bove R, Alwan S, Friedman JM, Hellwig K, Houtchens M, Koren G, et al. Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2014;124(6):1157-68.
  28. Johnson EL, Burke AE, Wang A, Pennell PB. Unintended pregnancy, prenatal care, newborn outcomes, and breastfeeding in women with epilepsy. *Neurology.* 2018;91(11):e1031-e9.
  29. Bjork MH, Veiby G, Reiter SC, Berle JO, Deltvei AK, Spigset O, et al. Depression and anxiety in women with epilepsy during pregnancy and after delivery: a prospective population-based cohort study on frequency, risk factors, medication, and prognosis. *Epilepsia.* 2015;56(1):28-39.
  30. Boz C, Terzi M, Zengin Karahan S, Sen S, Sarac Y, Emrah Mavis M. Safety of IV pulse methylprednisolone therapy during breastfeeding in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018;24(9):1205-11.
  31. Rosa GR, O'Brien AT, Nogueira EAG, Carvalho VM, Paz SC, Fragoso YD. There is no benefit in the use of postnatal intravenous immunoglobulin for the prevention of relapses of multiple sclerosis: findings from a systematic review and meta-analysis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018;76(6):361-6.
  32. Langer-Gould A, Smith JB, Albers KB, Xiang AH, Wu J, Kerezsi EH, et al. Pregnancy-related relapses and breastfeeding in a contemporary multiple sclerosis cohort. *Neurology.* 2020;94(18):e1939-e49.

