

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris
C.Z.U.: 616.62-008.221-07-055.2(043.2)

IVANOV Mihaela

**DIAGNOSTICUL VEZICII URINARE HIPERACTIVE LA
FEMEI ȘI IMPACTUL SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV**

321.22 – UROLOGIE ȘI ANDROLOGIE

Teză de doctor în științe medicale

Chișinău, 2024

Teza a fost elaborată la Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, la baza clinică IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”.

Conducător

Ceban Emil,

dr. hab. șt. med., prof. univ., Membru corespondent al AȘM

Conducător prin cotutelă

Lacusta Victor,

dr. hab. șt. med., prof. univ., Academician al AȘM, Om Emerit

Membrii comisiei de îndrumare:

Bumbu Gheorghe,

prof. dr. h.c.

Tanase Adrian,

dr. hab. șt. med., prof. univ.

Banov Pavel,

dr. șt. med., conf. univ.

Susținerea va avea loc la 04.09.2024, ora 14:00 în incinta USMF „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205, în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 26.06.2024 (*proces verbal nr. 40*).

Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Ghicavii Vitalii,

dr. hab. șt. med., conf. univ.

Membrii:

Ceban Emil,

dr. hab. șt. med., prof. univ., Membru corespondent al AȘM

Lacusta Victor,

dr. hab. șt. med., prof. univ., Academician al AȘM, Om Emerit

Bernic Jana,

dr. hab. șt. med., prof. univ.

Referenți oficiali:

Piterschi Alexandru,

dr. șt. med.

Lisnic Vitalie,

dr. hab. șt. med., prof. univ.

Bumbu Gheorghe

prof. dr. h.c.

Autor

Ivanov Mihaela

©Ivanov Mihaela, 2024

CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR.....	8
INTRODUCERE	10
1. VEZICA URINARĂ HIPERACTIVĂ: ASPECTE TEORETICE, CLINICE ȘI DIAGNOSTICE.....	17
1.1. Etiologia și patogenia vezicii urinare hiperactive	17
1.2. Vezica urinară hiperactivă și disfuncțiile psihovegetative.....	29
2. MATERIALE ȘI METODE	43
2.1. Caracteristica generală, design-ul studiului, criterii de includere și excludere.....	43
2.2. Examenul urologic clinic și paraclinic.....	47
2.3. Evaluarea indicilor psihovegetativi și neurofiziologici	53
2.4. Prelucrarea matematico-statistică	57
3. INTERRELAȚIILE INDICILOR CLINICI UROLOGICI ȘI NEUROFIZIOLOGICI LA PACIENTE CU VEZICA URINARĂ HIPERACTIVĂ	59
3.1. Indicii urologici, psihoemoționali, activității reflectorii a trunchiului cerebral și calității vieții în funcție de activitatea vegetativă suprasegmentară la pacienți cu vezica urinară hiperactivă.....	59
3.2. Rezumatul capitolului 3	91
4. INDICII UROLOGICI LA FEMEI CU VEZICA URINARĂ HIPERACTIVĂ ÎN FUNCȚIE DE ACTIVITATEA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV SUPRASEGMENTAR	94
4.1. Activitatea sistemului nervos vegetativ suprasegmentar trofotrop/ergotrop și indicii clinici și paraclinici urologici la femei cu vezica urinară hiperactivă	94
4.2. Rezumatul capitolului 4	109
5. ASOCIEREA INDICILOR UROLOGICI ȘI NEUROFIZIOLOGICI CU VARIANTE DE ACTIVITATE SIMPATICĂ/PARASIMPATICĂ SUPRASEGMENTARĂ LA PACIENTE CU VEZICĂ URINARĂ HIPERACTIVĂ.....	111
5.1. Asocierea indicilor urologici, psihovegetativi, activității trunchiului cerebral și calității vieții cu diferite nivelele de activitate simpatică/parasimpatică suprasegmentară la pacienți cu vezica urinară hiperactivă	111
5.2. Rezumatul capitolului 5	120
6. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	122
CONCLUZII GENERALE.....	138
RECOMANDĂRI PRACTICE	140
BIBLIOGRAFIE	141
ANEXE	159

Anexa 1. Compararea expresiei indicilor clinici/paraclinici a vezicii urinare hiperactive la paciente cu vezica urinară hiperactivă versus femei sănătoase	159
Anexa 2. Caz clinic nr. 1. Varianta visceral urologic-trunchiular reflectorie.....	160
Anexa 3. Caz clinic nr. 2. Varianta urologic-viscerală	162
Anexa 4. Analiza comparativă a efectelor TDCS asupra trunchiului cerebral la paciente cu vezică urinară hiperactivă (caz clinic nr. 1 și nr. 2)	164
Anexa 5. Caz clinic nr. 3. Varianta visceral urologic-vegetativ suprasegmentară	165
Anexa 6. Caz clinic nr. 4. Varianta urologic-viscerală	167
Anexa 7. Analiza comparativă a efectelor TDCS asupra insulei la paciente cu vezică urinară hiperactivă (caz clinic nr. 3 și nr. 4).....	169
Anexa 8. Calendarul micțional pentru 24h	170
Anexa 9. Chestionarul simptomelor vezicii urinare hiperactive (ICIQ-OAB)	171
Anexa 10. Instrumentul de apreciere a anxietății GAD-7.....	172
Anexa 11. Figuri descriptive ale indicilor urologici, psihovegetativi, activității trunchiului cerebral și calității vieții în funcție de variantele de asociere a activității parasimpatice/simpatice suprasegmentare	173
Anexa 12. Implementarea rezultatelor cercetărilor științifice.....	182
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘTIINȚIFICE	192
Declarația privind asumarea răspunderii	201
CV-UL AUTORULUI	202

ADNOTARE

Ivanov Mihaela

„Diagnosticul vezicii urinare hiperactive la femei și impactul sistemului nervos vegetativ” Teză de doctor în științe medicale, Chișinău 2024

Structura tezei. Textul tezei este expus pe 140 pagini text de bază, procesate la calculator, fiind constituită din: lista abrevierilor, introducere, 6 capitole, concluzii generale, recomandări practice, bibliografia din 278 surse și 12 anexe. Materialul ilustrativ include 3 tabele, 31 figuri și 1 formulă.

Cuvinte-cheie: vezica urinară hiperactivă, diagnostic, urodinamica, dereglări psihoemoționale, indici vegetativi suprasegmentari, trunchi cerebral.

Domeniul de studiu: 321.22 – Urologie și andrologie.

Scopul lucrării: analiza manifestărilor clinice și urodinamice a vezicii urinare hiperactive la femei și completarea cu indicii activității sistemului nervos vegetativ suprasegmentar, activității reflectorii a trunchiului cerebral, cu elaborarea algoritmului complex de diagnostic.

Obiectivele cercetării: analiza particularităților urologice clinice și paraclinice la femei cu vezica urinară hiperactivă. Evidențierea frecvenței de manifestare a variantelor de disfuncție vegetativă suprasegmentară la pacienți cu vezica urinară hiperactivă. Studierea interrelației indicilor urologici clinici și urodinamici, psihovegetativi, activității trunchiului cerebral și calității vieții cu activitatea vegetativă suprasegmentară la pacienți cu vezica urinară hiperactivă. Studierea variantelor de asociere a manifestărilor vezicii urinare hiperactive cu nivelele de activitate simpatică/parasimpatică suprasegmentară. Elaborarea criteriilor urologic-neurofiziologice și algoritmului complex pentru optimizarea diagnosticului personalizat al vezicii urinare hiperactive.

Noutatea și originalitatea științifică. În premieră diagnosticul personalizat al vezicii urinare hiperactive, s-a realizat în baza integrării manifestărilor urologice clinice/urodinamice cu disfuncțiile clinice vegetative, procesele de reglare vegetativă suprasegmentară simpatică/parasimpatică și activitatea reflectorie a trunchiului cerebral. S-a stabilit că dereglările urologice mai severe sunt asociate preponderent cu sporirea activității reflectorie a trunchiului cerebral și proceselor de reglare ergotropă. Pentru prima dată a fost demonstrat că polimorfismul clinic/paraclinic al vezicii urinare hiperactive este în funcție de implicarea diferențiată a sistemului simpatic/parasimpatic suprasegmentar și activitatea reflectorie a trunchiului cerebral.

Importanța practică. Diagnosticul personalizat al pacienților cu vezica urinară hiperactivă se poate realiza prin asocierea manifestărilor urologice cu disfuncțiile psihovegetative, activității reflectorii a trunchiului cerebral și indicii calității vieții. În premieră a fost propusă tehnologie de examinare diagnostică a pacienților cu vezica urinară hiperactivă, care include trei nivele: 1) urologic-visceral; 2) vegetativ suprasegmentar/psihovegetativ; 3) trunchiular reflector. Conceptul implicării sistemului vegetativ suprasegmentar și activității reflectorii a trunchiului cerebral permite o abordare terapeutică inovativă.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele cercetărilor științifice au fost implementate în procesul de cercetare, activitate metodologică și clinică în Clinica de urologie cu cabinet endourologic al Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, în procesul didactic de instruire la Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală a USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

АННОТАЦИЯ

Иванов Михаела

„Диагностика гиперактивного мочевого пузыря у женщин и влияние вегетативной нервной системы”

Докторская диссертация в области медицинских наук, Кишинев, 2024

Структура диссертации. Основной текст, обработанный на компьютере, составляет 140 страниц и включает: список сокращений, введение, 6 глав, общие выводы, практические рекомендации, список из 278 библиографических источников и 12 приложений. Иллюстративный материал включает 3 таблицы, 31 рисунок и 1 формулу.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, диагностика, уродинамика, психоэмоциональные нарушения, надсегментарные вегетативные показатели, ствол головного мозга. **Область изучения:** 323.01 – Урология и андрология.

Цель работы: анализ клинических и уродинамических проявлений гиперактивного мочевого пузыря у женщин и дополнение данными о показателях активности надсегментарной вегетативной системы, рефлекторной активности ствола головного мозга, с разработкой комплексного алгоритма диагностики.

Научно-исследовательские цели: анализ особенностей клинической и параклинической урологической патологии у женщин с гиперактивным мочевым пузырем. Определение частоты проявления вариантов надсегментарной вегетативной дисфункции у пациенток с гиперактивным мочевым пузырем. Изучение взаимосвязи клинических и уродинамических урологических показателей, психовегетативных показателей, активности ствола головного мозга и качества жизни у пациенток с гиперактивным мочевым пузырем. Исследование вариантов ассоциации проявлений гиперактивного мочевого пузыря с уровнями надсегментарной симпатической/парасимпатической активности. Разработка уро-нейрофизиологических критериев и комплексного алгоритма для оптимизации персонализированной диагностики гиперактивного мочевого пузыря.

Научная новизна и оригинальность. Впервые была предложена персонализированная диагностика гиперактивного мочевого пузыря на основе интеграции клинических/уродинамических проявлений с клиническими вегетативными дисфункциями, процессами надсегментарной симпатической/парасимпатической регуляции и рефлекторной активности ствола головного мозга. Было установлено, что более тяжелые урологические нарушения в основном ассоциируются с увеличением рефлекторной активности ствола головного мозга и процессами эрготропной регуляции. Впервые было показано, что клинический и параклинический полиморфизм гиперактивного мочевого пузыря зависит от дифференцированной вовлеченности надсегментарной симпатической/парасимпатической системы и рефлекторной активности ствола головного мозга.

Практическая важность: Персонализированная диагностика пациентов с гиперактивным мочевым пузырем может быть осуществлена путем ассоциации урологических проявлений с психовегетативными расстройствами, рефлекторной активностью ствола головного мозга и показателями качества жизни. Впервые была предложена технология диагностического обследования пациентов с гиперактивным мочевым пузырем, включающая три уровня: 1) урологический-висцеральный; 2) надсегментарный /психовегетативный; 3) рефлекторный стволотвой. Концепция вовлечения надсегментарной вегетативной системы и рефлекторной активности ствола головного мозга позволяет инновационный терапевтический подход.

Внедрение научных результатов. Результаты научных исследований были внедрены в исследовательский процесс, методологическую и клиническую деятельность в Клинике урологии с эндоурологическим кабинетом Республиканской клинической больницы им. Тимофея Мошнеага, в дидактическом учебном процессе на кафедре урологии и хирургической нефрологии ГУМФ «Николае Тестемицану» в Республике Молдова.

ANNOTATION

Ivanov Mihaela

„Diagnosis of overactive bladder in women and the impact of the autonomic nervous system”

Doctoral thesis in medical sciences, Chişinău, 2024

Thesis structure. The thesis text is presented on 140 pages of main text, processed on a computer, consisting of: a list of abbreviations, an introduction, 6 chapters, general conclusions, practical recommendations, a bibliography from 278 sources and 12 annexes. The illustrative material includes 3 tables, 31 figures, and 1 formula. **Keywords:** overactive bladder, diagnosis, urodynamics, psychoemotional disorders, suprasegmental vegetative indices, brainstem.

Field of study: 321.22 – Urology and andrology.

The aim of the work: to analyse the clinical and urodynamic manifestations of overactive bladder in women and to complement with indices of suprasegmental autonomic nervous system activity, and brainstem reflex activity, with the development of a complex diagnostic algorithm.

Research objectives: to analyse the clinical and paraclinical urological features in women with overactive bladder. To highlight the frequency of manifestation of suprasegmental vegetative dysfunction variants in patients with overactive bladder. To study the interrelation of clinical and urodynamic urological indices, psychovegetative indices, brainstem activity, and quality of life with suprasegmental vegetative activity in patients with overactive bladder. To study the variants of association of overactive bladder manifestations with levels of suprasegmental sympathetic/parasympathetic activity. To develop urological-neurophysiological criteria and a complex algorithm for optimising the personalised diagnosis of overactive bladder.

Scientific novelty and originality. For the first time, personalized diagnosis of overactive bladder has been achieved based on the integration of clinical/urodynamic urological manifestations with clinical vegetative dysfunctions, suprasegmental sympathetic/parasympathetic vegetative regulation processes, and the reflex activity of the brainstem. It has been established that more severe urological disorders are predominantly associated with increased reflex activity of the brainstem and ergotropic regulation processes. For the first time, it has been demonstrated that the clinical/paraclinical polymorphism of overactive bladder depends on the differentiated involvement of the suprasegmental sympathetic/parasympathetic system and the reflex activity of the brainstem.

Practical importance. Personalised diagnosis of patients with overactive bladder can be achieved by associating urological manifestations with psychovegetative dysfunctions, brainstem reflex activity, and quality of life indices. For the first time, a diagnostic examination technology for patients with overactive bladder has been proposed, which includes three levels: 1) urological-visceral; 2) suprasegmental vegetative/psychovegetative; 3) brainstem reflex. The concept of involving the suprasegmental vegetative system and the reflex activity of the brainstem allows for an innovative therapeutic approach.

Implementation of scientific results. The scientific research results have been implemented in the research process, methodological and clinical activities at the Urology Department with the endourological office of the „Timofei Moşneaga” Republican Clinical Hospital, and in the teaching process at the Department of Urology and Surgical Nephrology of „Nicolae Testemiţanu” USMF.

LISTA ABREVIERILOR

A1	Intensitatea răspunsului trofotrop (parasimpatic)
A2	Intensitatea răspunsului ergotrop (simpatic)
CDV	Chestionarul distoniei vegetative
CFV	Capacitatea funcțională a vezicii urinare
DO	Detrusor hiperactiv (<i>detrusor overactivity</i>)
ERTC	Excitabilitatea reflectorie a trunchiului cerebral
FDV	Prima dorință de urinare (<i>First desire to voiding</i>)
FSV	Prima senzație de urinare (<i>First sensation of voiding</i>)
FSV _{WT}	Prima senzație de urinare - proba cu apă (<i>First sensation of voiding – water test</i>)
GAD-7	Chestionar anxietate generalizată (<i>General anxiety disorder-7</i>)
GAM	Model aditiv generalizat (<i>Generalized Additive Model</i>)
HRQoL-OABq	Scala calității vieții la pacienți cu OAB (<i>Health related quality of life scale</i>)
ICIQ-OAB	Chestionarul <i>International Consultation on Incontinence Questionnaire - Overactive Bladder</i>
ICNV	Indicele capacității funcționale nocturne ale vezicii urinare
IN	Indicele nocturiei
IPN	Indicele poliuriei nocturne
IU _{UFM}	Indexul urinării (uroflowmetrie)
MCC	Capacitatea cistometrică maximă a vezicii urinare (<i>Maximum cystometric bladder capacity</i>)
NAMN	Numărul actual al micțiunilor nocturne
NM24	Numărul micțiunilor/24 ore
NMD	Numărul micțiunilor diurne
NMN	Numărul micțiunilor nocturne
NPMN	Numărul presupus al micțiunilor nocturne
OABSS	Chestionarul simptomelor vezicii urinare hiperactive (<i>Overactive Bladder Symptom Score</i>)
PEV _c	Potențialul evocat vegetativ cutanat
PIP1	Presiunea izovolumetrică proiectată (<i>Projected isovolumetric pressure</i>)
PPBC	Percepția pacientului privind starea vezicii urinare (<i>The Patient Perception</i>)

	<i>of Bladder Gondition)</i>
PPIUS	Percepția intensității urgenței micționale (<i>Patient Perception of Intensity of Urgency Scale</i>)
PVR	Volumul reziduului urinar postmicțional (<i>Post void residual volume</i>)
SDV	Dorința puternică de urinare (<i>Strong desire to voiding</i>)
SNV	Sistemul nervos vegetativ
SR-BD _{Durata}	Durata de reținere a urinei (<i>Sensation-related bladder diary</i>)
SSAS	Scala amplificării somatosensorie (<i>Somatosensory amplification scale</i>)
TUFS	Indicele total al urgenței micționale (<i>Total Urgency anŃ Frequency Scale</i>)
TDCS	Stimulare trancraniană directă cu curent continuu
UCIQ-S	Chestionarul severității urgenței micționale (<i>Urgency Severity and Impact Questionnaire</i>)
UDS	Investigația de urodinamică (<i>Urodynamics</i>)
UI	Incontinență urinară (<i>urinary incontinence</i>)
USP-OAB	Chestionarul <i>Urinary Symptom Profile – OAB</i>
UPA-BSR	Ipoteza urologic psihovegetativ-trunchiular reflector (<i>Urologic psycho-autonomic brain stem reflectory hypothesis</i>)
VLA24	Volumul de lichide administrat/24h
VSI	Indicele sensibilității viscerale asociate anxietății
VTU24	Volum total urinat/24h
VTUN	Volum total urinat nocturn
VUH	Vezica urinară hiperactivă

INTRODUCERE

Actualitatea temei cercetate. Vezica urinară hiperactivă (VUH) se caracterizează prin prezența simptomelor tractului urinar inferior ca urgență micțională, nocturie, frecvență urinară diurnă, cu sau fără incontinență urinară imperioasă [1,2].

VUH intră în componența a 10 celor mai răspândite maladii de pe globul pământesc [3]. Prevalența vezicii urinare hiperactive în populația generală oscilează de la 8% până la 16,9% [2,4,5]. Prevalența VUH la femei este mai înaltă decât la bărbați (33,7% femei vs. 14,6% bărbați) [2,6]. Aspectele diagnostice și managementului terapeutic al vezicii urinare hiperactive variază în funcție de genul pacientului [2,7,8].

La baza diagnosticului a vezicii urinare hiperactive stau chestionarele clinice și investigațiile urodinamice propuse de *European Association of Urology* și *American Urological Association / The Society of Urodynamics and Female Urology* [9,10]. Pacienții cu VUH au un dezechilibru vegetativ și psihovegetativ [11]. În prezent se studiază conceptul PUD (*psychogenic urinary dysfunction*) – dereglări urologice însoțite cu manifestări psihovegetative determinate de disfuncția diferitor centre cerebrale vegetative [2,12]. La pacienții cu vezica urinară hiperactivă sunt prezente o serie de dereglări psihovegetative, care agravează starea pacientului și creează dificultăți pentru un tratament eficient. În viziunea modernă dereglările psihoemoționale, în special anxietatea este privită ca un semn de disfuncție vegetativă suprasegmentară, deoarece structurile cerebrale implicate în geneza acestor dereglări, intră în componența *rețelei autonome cerebrale*. Un studiul timp de 10 ani pe 16.253 femei a demonstrat că prezența anterioară a anxietății crește probabilitatea apariției în 50% cazuri a incontinenței urinare, iar preexistența incontinenței urinare poate duce la apariția și intensificarea anxietății [2,13]. Aproape jumătate (48%) din pacienții cu vezica urinară hiperactivă au dereglări psihovegetative anxioase [14,15].

O importanță deosebită dereglările psihovegetative au la pacienții de sex feminin, fiind mai vulnerabile la acțiunea factorilor psiho-traumatizanți [2,16]. Interrelația dintre vezica urinară hiperactivă și starea psihoemoțională este complexă și studiată insuficient: factorii psihoemoționali pot contribui la apariția/agravarea vezicii urinare hiperactive, iar prezența acestei afecțiuni poate fi asociată cu apariția sau intensificarea tulburărilor psihoemoționale [2,17].

La femei, tulburările psihovegetative sunt corelate cu caracteristici specifice tractului urinar inferior, cum ar fi dezvoltarea mai slabă a sfincterului uretral extern, variații în expresia receptorilor neurotransmițători în vezica urinară și uretră implicați în actul de micțiune, etc

[2,18].

O problemă nesoluționată este interrelația proceselor de reglare vegetativă suprasegmentară și dereglărilor psihovegetative cu hiperactivitatea detrusorului (DO), incidența căruia este estimată de la 22% până la 58,4% la femei cu VUH [2,19–22].

La femei cu vezica urinară hiperactivă dereglările urologice influențează considerabil calitatea vieții, iar asocierea dereglărilor psihovegetative agravează aceste manifestări. În acest aspect nu se cunoaște în ce măsură calitatea vieții este influențată de componenta urologică versus dereglările psihovegetative [14].

Actualmente se cercetează posibilitatea elaborării unor criterii obiective de diagnostic a vezicii urinare hiperactive bazate pe patogeniza acestei maladii. În etiopatogenia vezicii urinare hiperactive, de rând cu alte mecanisme, procesele de reglare vegetativă ocupă locul central [23]. Cercetările din ultimii ani reflectă importanța indicilor vegetativi în diagnosticul vezicii urinare hiperactive, accentul fiind pe dereglările psihovegetative și diferite investigații instrumentale (variabilitatea ritmului cardiac, pupilometria, etc) [24,25]. Blanc et al. au fost primii autori care au sugerat că disfuncția subclinică a sistemului nervos vegetativ poate fi un factor cauzal al vezicii urinare hiperactive idiopatice [26]. O variantă nouă de diagnostic a funcțiilor vegetative prezintă potențialele evocate vegetative, care oferă posibilitatea de a determina cantitativ și calitativ funcțiile vegetative suprasegmentare implicate în patogeniza vezicii urinare hiperactive [27]. Primele publicații în acest domeniu au elucidat importanța diagnostică a acestor potențiale la pacienții cu vezica urinară hiperactivă [28].

Geneza potențialelor vegetative evocate suprasegmentare este determinată de activitatea structurilor cerebrale, care sunt implicate atât în apariția dereglărilor urologice, cât și a disfuncțiilor vegetative și psihovegetative la pacienții cu VUH [29].

Procesele de reglare vegetativă suprasegmentară și disfuncțiile psihovegetative creează condiții de facilitare/inhibare a funcțiilor vezico-sfincteriene, influențând polimorfismul clinic și severitatea dereglărilor la pacienții cu vezica urinară hiperactivă [11].

La pacienții cu VUH există o interacțiune strânsă între dereglările urologice și psihovegetative cu activitatea centrelor de micțiune localizate la diferite nivele ale sistemului nervos [30–33]. Actualmente se realizează primele investigațiile privind activitatea reflectorie a trunchiului cerebral, unde sunt proiectate centrele de micțiune (*pontine micturion center* - PMC). Elaborarea criteriilor diagnostice în această direcție este o sarcină actuală în practica urologică. O metodă obiectivă de studiere a activității reflectorii a trunchiului cerebral este analiza reflexului de clipire [34]. Se postulează ipoteza referitor la rolul formației reticulate a trunchiului cerebral în reglarea funcțiilor vezico-sfincteriene [35,36].

Diagnosticul vezicii urinare hiperactive rămâne a fi o problemă actuală și studiată insuficient. Analiza surselor bibliografice moderne de specialitate reflectă *necesitatea elaborării unor noi criterii de diagnostic al vezicii urinare hiperactive, care ar facilita evidențierea polimorfismului clinic și gradului de severitate a dereglărilor* prin includerea indicilor urologici clinici/urodinamici, psihovegetativi și activității reflectorii a trunchiului cerebral [2,35,37]. Validarea clinică în această direcție ar putea optimiza diagnosticul și managementul terapeutic al vezicii urinare hiperactive.

Ipoteza de lucru

Diagnosticul tradițional al vezicii urinare hiperactive bazat pe criteriile clinice/paraclinice urologice, necesită completarea cu indici psihovegetativi și activității trunchiului cerebral, care ar permite optimizarea diagnosticului personalizat al vezicii urinare hiperactive (ipoteza urologic-cerebrală).

Scopul lucrării: analiza manifestărilor clinice și urodinamice a vezicii urinare hiperactive la femei și completarea cu indicii activității sistemului nervos vegetativ suprasegmentar, activității reflectorii a trunchiului cerebral, cu elaborarea algoritmului complex de diagnostic.

Obiectivele cercetării

1. Analiza particularităților urologice clinice și paraclinice la femei cu vezica urinară hiperactivă.
2. Evidențierea frecvenței de manifestare a variantelor de disfuncție vegetativă suprasegmentară la paciente cu vezica urinară hiperactivă.
3. Studiarea interrelației indicilor urologici clinici și urodinamici, psihovegetativi, activității trunchiului cerebral și calității vieții cu activitatea vegetativă suprasegmentară la paciente cu vezica urinară hiperactivă.
4. Studiarea variantelor de asociere a manifestărilor vezicii urinare hiperactive cu nivelele de activitate simpatică/parasimpatică suprasegmentară.
5. Elaborarea criteriilor urologic-neurofiziologice și algoritmului complex pentru optimizarea diagnosticului personalizat al vezicii urinare hiperactive.

Metodologia cercetării științifice

Metodologia de cercetare s-a axat pe conceptele contemporane:

1. Conceptul etiopatogeniei complexe a vezicii urinare hiperactive [17,38–40]:
 - impactul factorilor psihoemoționali și stresogeni;
 - activitatea complexului vezico-sfincterian;
 - modificarea nervilor periferici vegetativi și somatici;

- reglarea neurogenă segmentară și suprasegmentară a funcțiilor vezico-sfincteriene.
2. Conceptul polimorfismului clinic al vezicii urinare hiperactive [41–44]:
- manifestările dereglărilor urologice sunt în funcție de mai mulți factori (vârstă, sex etc);
 - vezica urinară hiperactivă este asociată de dereglări în diferite sisteme ale organismului (psihoeemoțional, vegetative sistemice etc).
3. Calitatea vieții la paciențele cu vezica urinară hiperactivă, influențată de mai mulți factori (severitatea și durata dereglărilor urologice, psihovegetative etc) [45–48].

Noutatea și originalitatea științifică

1. În premieră se propune ipoteza integrativă de diagnostic al vezicii urinare hiperactive, realizată în baza manifestărilor urologice clinice/urodinamice, dereglărilor clinice vegetative sistemice, proceselor de reglare vegetativă suprasegmentară, activității reflectorii a trunchiului cerebral și indicilor calității vieții (*ipoteza urologică psihovegetativ-trunchiular reflectorie*).

2. S-a stabilit că activitatea vegetativă suprasegmentară simpatică are o influență mai semnificativă asupra manifestărilor urologice clinice/paraclinice.

3. Pentru prima dată a fost demonstrat că polimorfismul clinic/paraclinic al vezicii urinare hiperactive este în funcție de implicarea diferențiată a sistemului simpatic/parasimpatic suprasegmentar și activitatea reflectorie a trunchiului cerebral.

4. Pentru prima dată a fost stabilit că la paciențele cu vezica urinară hiperactivă calitatea vieții este afectată de severitatea dereglărilor urologice, psihovegetative sistemice în asociere cu disfuncția proceselor de reglare vegetativă suprasegmentară.

5. Diagnosticul vezicii urinare hiperactive în baza *ipotezei urologice psihovegetativ-trunchiular reflectorie* oferă posibilități noi în tratamentul etiopatogen al afecțiunii (influența direcționată asupra centrelor rețelei autonome cerebrale, centrelor de micțiune etc).

Importanța practică

1. Diagnosticul personalizat al pacienților cu vezica urinară hiperactivă se poate realiza prin asocierea manifestărilor urologice cu disfuncțiile psihovegetative, activității reflectorii a trunchiului cerebral și indicii activității vieții.

2. În premieră a fost implementată tehnologie de examinare diagnostică a pacienților cu vezica urinară hiperactivă, care include trei nivele: 1) urologic-visceral; 2) vegetativ suprasegmentar/psihovegetativ; 3) trunchiular reflector.

3. Structura manifestărilor clinice și expresia indicilor urodinamici la pacienții cu vezica urinară hiperactivă este în funcție de modificările funcționale cantitative (gradul de expresie) și calitative (simpatic/parasimpatic) a sistemului vegetativ suprasegmentar.

4. La pacienți cu vezica urinară hiperactivă dereglările urologice în asociere cu disfuncțiile

vegetative suprasegmentare au un impact esențial asupra indicii calității vieții, cu predominarea modificărilor în domeniile *Deranjament* și *Îngrijorare*.

5. Evidențierea particularităților de activitate a sistemului vegetativ suprasegmentar și activității reflectorii a trunchiului cerebral oferă posibilități noi în tratamentul etiopatogen al vezicii urinare hiperactive (rețeaua vegetativă centrală, centrele de micțiune).

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele cercetărilor științifice au fost implementate în procesul de cercetare, activitate metodologică și clinică în Secția de urologie cu cabinet endourologic al Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, în procesul didactic la Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală a USMF „Nicolae Testemițanu” (Act de implementare nr. 2 din 24.01.2024, Act de implementare nr 3 din 24.01.2024).

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele au fost prezentate prin 12 participări active la foruri științifice naționale și internaționale, printre care: Conferința științifică anuală ”Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, excelență și performanță”. Zilele Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (2020, Chișinău, Republica Moldova; 2021, Chișinău, Republica Moldova; 2022, Chișinău, Republica Moldova; 2023, Chișinău, Republica Moldova); Congresul Medical Internațional MedEspera (2020, Chișinău, Republica Moldova; 2022, Chișinău, Republica Moldova); Al XXXVIII-lea Congres Național de Urologie, ROMURO (2022, București, România); Congresul The 37th Balkan Medical Week. The perspectives of Balkan Medicine in the post-COVID-19 era (2023, Chișinău, Republica Moldova); The 8th Congress on Urology, Dialysis and Kidney Transplant from the Republic of Moldova with International Participation „New horizons in Urology” (2023, Chișinău, Republica Moldova); Conferința internațională 6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. Proceedings of ICNBME-2023 (2023, Chișinău, Republica Moldova); 49th Geneva International Exhibition of Inventions 17-21 April 2024 (2024, Geneva, Elveția – Gold Medal); European Exhibition of creativity and innovation „Euroinvent”. 16th Edition. 8 June 2024 (Gold medal), Iași, România.

Aprobarea temei tezei a avut loc în cadrul ședinței Consiliului Științific a USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (proces verbal nr. 3/5.11 din 06.06.2021). Avizul pozitiv al Comitetului de Etică a Cercetării pentru realizarea studiului în cadrul ședinței din 23.04.2021. Rezultatele au fost aprobate la ședința Catedrei de urologie și nefrologie chirurgicală a USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (proces verbal nr. 7 din 16.04.2024) și la ședința Seminarului Științific de Profil 321.22 - Urologie și Andrologie (proces verbal nr. 6 din 22.05.2024).

Publicații la tema tezei. Materialele de bază ale tezei au fost publicate în 36 lucrări

științifice, inclusiv 13 prezentări/postere la diferite manifestări științifice naționale și internaționale (conferințe, congrese, simpozioane), 4 articole în reviste de profil recenzate naționale (categoria B), 3 articole în reviste de profil recenzate internaționale, 6 comunicări rezumative publicate în materialele congreselor și conferințelor internaționale, 4 teze ale comunicărilor științifice naționale, 1 publicație fără coautori, 2 acte de invenție, 4 acte de drept de autor.

Volumul și structura tezei. Textul tezei este expus pe 140 pagini text de bază, procesate la calculator, fiind constituită din: lista abrevierilor, introducere, 6 capitole, concluzii generale, recomandări practice, bibliografia din 278 surse și 12 anexe. Materialul ilustrativ include 3 tabele, 31 figuri și 1 formulă.

Cuvinte-cheie: vezica urinară hiperactivă, diagnostic, urodinamica, potențiale evocate vegetative, dereglări psihovegetative, reflex de clipire.

În compartimentul **Introducere** este abordată actualitatea și importanța temei prin evidențierea conceptelor moderne de abordare a diagnosticului vezicii urinare hiperactive. Sunt descrise scopul și obiectivele tezei, noutatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică și semnificația practică, implementarea rezultatelor științifice, aprobarea rezultatelor.

În **Capitolul 1**, se relatează informația contemporană prezentată în literatura de specialitate autohtonă și străină, referitoare la problema de cercetare privind clasificarea, epidemiologia, etiologia, patogenia vezicii urinare hiperactive, tabloul clinic și aspectele moderne privind diagnosticul interdisciplinar al patologiei.

Capitolul 2 prezintă *design*-ul cercetării, caracteristica generală a eșantionului de studiu, descrierea metodelor clinice de investigare a pacienților (simptomele, calendarul micțional, chestionare recomandate de *European Association of Urology* și *American Urological Association / The Society of Urodynamics and Female Urology*, indicii psihoemoționali, domeniile calității vieții) și paraclinice urologice (uroflowmetria, cistometria de umplere, studiul debit-presiune) și neurofiziologice (potențiale evocate vegetative cutanate, reflexul de clipire). Sunt descrise metodele de procesare statistică utilizate pentru analiza datelor obținute.

Capitolul 3 include expunerea rezultatelor proprii referitor la expresia indicilor clinici și paraclinici urologici, stării psihovegetative, excitabilității trunchiului cerebral și impactului asupra calității vieții la pacienți cu vezica urinară hiperactivă în funcție de dereglările sistemului nervos vegetativ suprasegmentar. A fost realizată o analiză matematico-statistică a impactului indicilor activității vegetative suprasegmentare (A1 – parasimpatic, A2 – simpatic) asupra indicilor clinici a vezicii urinare hiperactive. Ulterior, am analizat interrelațiile dintre indicii activității vegetative suprasegmentare (A1 – parasimpatic, A2 – simpatic) cu indicii clinici ai

vezicii urinare hiperactive în cadrul grupului de femei cu vezicii urinare hiperactive per grupuri de indici în baza corelațiilor non-parametrice Spearman și a modelelor GAM (modele aditive generalizate).

Capitolul 4 include investigarea impactului a diferite nivele de activitate vegetativă suprasegmentară parasimpatică (trofotropă) și simpatică (ergotropă) asupra indicilor clinici urologici, psihovegetativi, calității vieții și excitabilității reflectorii a trunchiului cerebral. A fost realizată o analiză matematico-statistică cu utilizarea testului statistic *Kruskal-Wallis*, o metodă neparametrică, pentru a discerne efectele a două variabile categoriale (nivelul de activitate vegetativă trofotropă și ergotropă) asupra variabilelor continue obținute la examenul clinic și paraclinic (indici urologici și neurofiziologici). În caz de asociere/impact cu semnificație statistică s-a aplicat testul *post-hoc Conover-Iman* pentru a observa în care subgrup sunt prezentate valori mediane semnificativ statistic diferite.

Capitolul 5 include investigarea impactului a diferite combinații (diferite variante de asociere) a nivelelor de activitate vegetativă suprasegmentară (simpatică/parasimpatică) la pacienți cu VUH. Investigarea acestui obiectiv, s-a realizat prin aplicarea testului statistic *Kruskal-Wallis* și analizei *post-hoc după Conover-Iman* pentru comparații în perechi a subgrupurilor cu diferite variante de asociere a activității simpatice/parasimpatice suprasegmentare: trofotrop optim-ergotrop optim (TO-EO); trofotrop optim-ergotrop sporit (TO-ES); trofotrop sporit-ergotrop optim (TS-EO); trofotrop sporit-ergotrop sporit (TS-ES).

Capitolul 6 include analiza rezultatelor obținute în capitolele anterioare, prin prisma comparării cu datele din literatura de specialitate și a identificării potențialului algoritmul de diagnostic ținut la pacienți cu vezica urinară hiperactivă, în dependență de nivelul afectat al activității sistemului nervos vegetativ suprasegmentar și activității reflectorie a trunchiului cerebral. Se argumentează algoritmul nou de diagnostic personalizat al vezicii urinare hiperactive la 3 nivele: urologic-visceral, vegetativ suprasegmentar/psihovegetativ, trunchiular reflector. Se argumentează un concept nou *urologic psihovegetativ-trunchiular reflector*.

În **Concluzii generale și recomandări practice** sunt generalizate constatările și concluziile de bază ale cercetării, sunt formulate recomandările principale privind aplicarea metodelor de diagnostic ținute nivelului de afectarea la pacienților cu vezica urinară hiperactivă.

1. VEZICA URINARĂ HIPERACTIVĂ: ASPECTE TEORETICE, CLINICE ȘI DIAGNOSTICE

1.1. Etiologia și patogenia vezicii urinare hiperactive

Vezica urinară hiperactivă (*overactive bladder* - VUH) include o gamă largă de simptome cu o etiologie foarte diversă [2,49–51]. Atunci când vorbim despre VUH, ne întrebăm ce afecțiuni sunt legate de apariția acestei stări fiziopatologice a vezicii urinare. VUH intră în componența a 10 celor mai răspândite maladii de pe globul pământesc [3]. Pe globul pământesc 22 de milioane de oameni suferă de VUH, iar unele simptome ale VUH se întâlnesc aproximativ la 100 milioane persoane [52].

VUH este o afecțiune, care generează costuri anuale aproximativ de 12 miliarde de dolari și aceste costuri va crește odată cu îmbătrânirea populației [53]. În Europa, costul direct al VUH este de la 269 până la 706 euro per pacient pe an [54].

Actualmente se studiază factorii de risc ale VUH. S-a dovedit că aportul limitat de cofeină (sub 200 mg/zi) și consumul de alimente sărate și picante joacă un rol, iar dieta are o influență semnificativă (în sensul reducerea consumului de fructe/legume și creșterea aportului de carne), având un efect important asupra tranzitului intestinal normal. Pacienții cu diabet și un indice de masă corporală peste 25 prezintă tendința de a manifesta simptome de vezică urinară hiperactivă. Există o asociere între sindromul metabolic și vezica urinară hiperactivă, conexiunea fiind susținută de mai multe studii [2,55]. Obezitatea este recunoscută ca fiind un factor de risc modificabil pentru atât incontinența urinară, cât și pentru nocturie. Prezența excesului de greutate poate determina o creștere a presiunii abdominale în timpul efortului fizic sau a defecației, ceea ce poate, la rândul său, să sporească presiunea asupra vezicii urinare și mobilitatea uretrală, contribuind la apariția vezicii urinare hiperactive [2,41]. În cazul persoanelor obeze, secreția de leptină are un impact negativ asupra sporirii activității sistemului nervos vegetativ simpatic noradrenergic cu dereglări ale micțiunii [2,56].

Vârsta înaintată, nivelul precar de educație și consumul excesiv de alcool sunt factori de risc potențiali asociați cu vezica urinară hiperactivă. Fumatul reprezintă un factor de risc pentru apariția simptomului de urgență urinară. Studiile demonstrează faptul că fumătorii activi prezintă un risc crescut de 1,44 ori mai mare de a dezvolta VUH. Mecanismele potențiale legate de apariția VUH la fumători includ un efect hormonal antiestrogenic asupra vezicii urinare și uretrei, precum și contracții declanșate de nicotină asupra detrusorului. Infecțiile urogenitale sunt, de asemenea, factori de risc frecvent identificați [2,57–59].

Vârsta joacă un rol important în evoluția VUH, deoarece există multiple modificări

asociate cu procesul de îmbătrânire, care afectează funcțiile vezicii urinare. Avansarea în vârstă de obicei reduce aportul de sânge către vezica urinară și poate declanșa disfuncții endoteliale vasculare, care pot conduce la ateroscleroză și hipertensiune arterială. Boala arterială ocluzivă poate induce o ischemie cronică a vezicii urinare, hiperactivitatea acesteia și modificări structurale ale pereților vezicii urinare [2,60].

Diverse modificări morfologice la nivelul vezicii urinare sunt asociate cu procesul natural de îmbătrânire, precum diminuarea capacității vezicii urinare și creșterea senzației de plenitudine a vezicii urinare. Îmbătrânirea este asociată, de asemenea, cu o diminuare a activării regiunilor cerebrale implicate în controlul continenței (insula, cortexul cingulat anterior și cortexul prefrontal), ceea ce poate amplifica senzațiile de plenitudine a vezicii urinare sau urgență micțională. De asemenea, modificările la nivelul de neurotransmițătorilor vezicii urinare, creșterea nivelurilor factorilor proinflamatori și a stresului oxidativ contribuie la simptomele de vezică urinară hiperactivă în rândul populației mai în vârstă [2,61].

Alcoolul are un impact negativ asupra vezicii urinare și poate contribui la apariția și agravarea simptomelor VUH. Acesta acționează ca un diuretic, crescând producția de urină și inducând distensia vezicii urinare, subțierea peretelui acesteia, putând duce la apariția simptomelor VUH, precum urgența micțională și frecvența urinară. De asemenea, alcoolul poate irita vezica urinară, intensificând simptomele VUH [2,62].

Cercetările experimentale recente indică faptul că etanolul poate fi neurotoxic și să inhibe procesele de recuperare neuronală în culturile hipocampale organotipice, ceea ce poate influența prin inhibare a dorinței de micțiune și a sensibilității vezicii urinare [2,62,63].

Atât fumătorii activi, cât și cei care au renunțat la fumat pot fi expuși riscului să dezvolte VUH, prin apariția simptomelor de urgență micțională și a incontinenței urinare de urgență în comparație cu nefumătorii, cu predilecție femeile de vârstă tânără [2,60].

Fumatul poate influența apariția vezicii urinare hiperactive prin mai multe mecanisme. În primul rând, fumatul poate provoca ateroscleroză, o afecțiune în care arterele devin înguste și rigide din cauza acumulării de depozite grase. Această afecțiune poate reduce fluxul de sânge la nivelul vezicii urinare, conducând la hiperoxigenare, inflamație și hiperactivitate vezicală. În al doilea rând, fumatul poate afecta sensibilitatea receptorilor nervoși la nivelul vezicii urinare, crescând astfel senzația de urgență și de nevoie imperioasă de a urina. De asemenea, substanțele chimice din fumul de țigară pot provoca inflamație și stres oxidativ în vezică, contribuind astfel la apariția simptomelor de vezică urinară hiperactivă [60].

În perioada postmenopauzală, se întâlnesc simptome ale vezicii urinare hiperactive, fiind determinate de schimbările nivelurilor de estrogen, care au un rol important în reglarea activității

tractului urinar inferior [2,64]. Estrogenul, hormon steroid cheie în reglarea diverselor funcții fiziologice la femei, inclusiv a celor de la nivelul tractului urinar inferior, ce acționează prin intermediul receptorilor de estrogen, prezenți în mușchiul neted al vezicii urinare și uretrei, cât și în mucoasa urotelială a vezicii urinare. Estrogenii influențează eliberarea acetilcolinei și activitatea kinazei miogene a mușchiului detrusorului (Rho-kinaza) [2,65,66].

O conexiune bine stabilită există între VUH și sindromul genitourinar menopauzal, definit în 2014, care include simptome genitale (uscăciune, mâncărime și arsură vaginală), simptome urinare (incontinență și infecții urinare recurente) și simptome sexuale (scăderea libidoului, reducerea lubrifierii și dispareunia), toate acestea având capacitatea de a afecta calitatea vieții femeilor [2,42,67–71]. Femeile aflate în postmenopauză sunt adesea susceptibile de a avea o capacitate cistometrică redusă a vezicii urinare, o contractilitate deficitară a detrusorului și un debit urinar scăzut, factori care le predispun la manifestarea simptomelor VUH [2,7,72].

În baza analizei literaturii și experienței proprii factorii de risc ale VUH pot fi prezentate sumar ca genetici și dobândiți [64]. Studiile genetice în cazul VUH au evidențiat o supraexpresie a anumitor gene miRNA în țesuturile vezicii urinare, sugerându-se că acestea ar putea fi utilizate ca biomarkeri diagnostici și ca potențiale ținte terapeutice în tratamentul VUH [73]. Cei dobândiți pot fi categorisiți ca fiind de natură exogenă (toxine, alimente, traume, infecții etc) și endogene (maladii somato-viscerale, statutul hormonal – metabolic etc). În funcție de nivelul afectării factorii de risc se pot clasifica în mai multe grupe (factori de risc direcționați): nivel vezico-uretral (traumele vezico-uretrale, tumorile vezicii urinare, intervențiile chirurgicale vezico-uretrale, cistita interstițială, infecțiile căilor urinare inferioare, obstrucțiile infravezicale, afecțiunile colului vezicii urinare, litiaza urinară etc), nivel nervos periferic – nervi somatici/vegetativi (leziuni iatrogene a nervilor bazinului mic, polineuropatii etc), nivel spinal (spina bifida, fracturile coloanei vertebrale, procesele degenerative, tumorile coloanei vertebrale, prolapsul discurilor intervertebrale, stenoza canalului vertebral în regiunea lombară, herpesul regiunii lombo-sacrale, mielita etc), nivel cerebral – structural (maladiile cerebro-vasculare, ictus, boala Alzheimer, Parkinson, degenerarea cortico-bazală, traumele cerebrale, scleroza multiplă etc), nivel cerebral – funcțional (stresul cronic, psihoemoțional, anxietate, depresie, nevroze, boli psihice, dereglări cognitive etc). O parte a factorilor de risc sunt considerate ca fiind factori generali (genetic, vârsta, sexul, tabagismul, cofeina, alimentația, alcoolismul, obezitatea, diabetul zaharat, disfuncțiile hormonale, perimenopauza, hipertensiunea arterială, arterioscleroza etc), care contribuie la apariția VUH în diferite variante clinice [41,42,44,56–58,74].

Studiile științifice au arătat că în 40% din cazuri nu s-a identificat cauza specifică a VUH,

aceasta fiind clasificată drept idiopatică [2,64,75].

Actualmente există mai multe teorii a patogeniei VUH: miogenă; neurogenă; urotelială; uretrogenă [76].

Prima teorie este legată de mușchi: modificările în celulele detrusorului sunt cauza producerii unei contracții involuntare și că o denervare parțială a detrusorului ar putea crește potențialul excitator dintre celulele musculare, modificând astfel proprietățile mușchiului. O contracție care are loc în orice parte a detrusorului s-ar răspândi prin întregul mușchi [16,77–79].

Controlul micțiunii și depozitării urinei depinde de activitatea mușchiului neted din vezică și mușchiul striat din sfincterul extern, mediat de un control neuronal complex localizat în creier, măduva spinării și ganglioni periferici [33,80,81]. Drake și colab. [82] au propus ulterior că DO poate rezulta din modificări histologice ale detrusorului, conducând la cuplarea electrică anormală a celulelor musculare netede, astfel încât micro-mișcările fiziologice să devină sincronizate cu contracția involuntară activă al detrusorului [51].

Mușchiul detrusor se relaxează în timpul umplerii vezicii urinare pentru a se acomoda creșterii volumului la o presiune scăzută. Între timp, mecanismul sfincterului rămâne strâns închis sub controlul sistemului nervos autonom și somatic prin intermediul nervilor hipogastrici și pudendali [33,80].

Conform clasificării Asociației Europene a Urologilor 2011 se evidențiază 8 variante clinico-patogene ale disfuncției detrusor-uretrale: detrusor hiperactiv – sfincter uretral hiperactiv; detrusor hiperactiv – sfincter uretral hipoactiv; detrusor hiperactiv – sfincter uretral normoactiv; detrusor hipoactiv – sfincter uretral hiperactiv; detrusor hipoactiv – sfincter uretral hipoactiv; detrusor hipoactiv – sfincter uretral normoactiv; detrusor normoactiv – sfincter uretral hiperactiv; detrusor normoactiv – sfincter uretral hipoactiv [83,84].

Transmiterea non-colinergică mediată de ATP via receptorii purinergici din mușchiul detrusor pot contribui, de asemenea, la contracțiile vezicii urinare în timpul ciclului de micțiune [24,85].

Nervul pudendal determină contracția sfincterului uretral extern prin intermediul receptorilor nicotinici; fibrele parasimpatice produc contracția mușchiului detrusor prin acțiunea asupra receptorilor M3; iar inervația simpatică inhibă contracția detrusorului prin receptori β_3 și contracția sfincterului uretral intern prin activarea receptorilor α_1 [86]. Neuropatia nervului pudendal este în mare parte unul dintre factorii care stă la baza patogenezei VUH [87,88].

Se consideră că tensiunea peretelui mușchiului detrusor este un factor esențial pentru patogenia VUH [89,90]. Fibrele nervoase aferente sensibile la tensiune în peretele vezicii urinare contribuie probabil la senzațiile de urgență micțională asociate cu VUH [33,90].

Ciclul urinar este influențat de o corelare precis reglată între sistemele nervoase simpatic și parasimpatic, care acționează prin eliberarea neurotransmițătorilor și facilitează mecanismele de contracție și relaxare ale mușchiului detrusor. Acetilcolina (ACh) este principalul neurotransmițător parasimpatic care, stimulând receptorii muscarinici, generează contracția mușchiului detrusor [2,24,91]. ATP-ul este stocat și eliberat împreună cu ACh, promovând contractilitatea prin activarea receptorilor purinergici [2,24,92].

Pacienții în vârstă de 65 de ani și mai mult, secretă aproximativ de trei ori mai mult ACh decât persoanele mai tinere, datorată extinderii, ceea ce poate contribui la hiperactivitate detrusorului [2,7].

Prezența a mai multor afecțiuni cronice asociate cu procesul de îmbătrânire poate duce la modificări patologice în mușchiul detrusor și poate favoriza apariția simptomelor VUH. De exemplu, la diabetici, hiperglicemia poate genera stres oxidativ, deteriorând mușchiului detrusor și inervația vezicii urinare [2,7,93,94].

Un alt mecanism implicat este ischemia vezicii urinare, adesea indusă de ateroscleroză la persoanele în vârstă, care poate provoca leziuni ale mușchiului detrusor și determina hiperactivitatea detrusorului [2,7]. Cercetările din ultimii ani susțin ipoteza conform căreia VUH poate fi mai degrabă o stare de hipersensitivitate decât de hiperactivitate a detrusorului [2,21].

În cadrul studiilor s-a demonstrat că uroteliul nu este doar o barieră pasivă, ci îndeplinește și funcții secretorii, eliminând diferiți neuromediatorii care influențează activitatea mușchiului detrusor. Un mecanism puțin elucidat este reprezentat de modificările fibrelor nervoase la nivelul uroteliului. Uroteliul prezintă un rol specific în patogeneza VUH – studiile experimentale au arătat că stresul psihoemoțional, care afectează sever mecanismele neurogene și miogene, nu modifică semnificativ eliberarea de acetilcolină și ATP în uroteliu. De asemenea, uroteliul reacționează la stimuli mecanici și chimici [2,95].

Modificările de sensibilitate și interacțiunile dintre uroteliu cu miocitele conduc la apariția contracțiilor anormale ale mușchiului detrusor [2,64,96,97].

Numeroase dovezi sugerează că creșterea semnalizării aferente rezultată din disfuncția urotelială/suburotelială poate contribui la contracțiile mușchiului detrusor [2,96].

Contracțiile independente de controlul neurogen al vezicii urinare, propriu-zis al mușchiului detrusor, pot fi declanșate în urma eliberării a mediatorilor inflamatorii, eliberați din uroteliu, rezultând simptome ca urgență urinară și frecvență micțională [2,7].

Un mecanism studiat insuficient este determinat de factorul infecțios. Lumenul vezicii urinare conține numeroase bacterii. Infecția bacteriană a uroteliului induce apoptoza celulelor uroteliale, eliberarea de citokine care pot sensibiliza neuronii aferenți ai vezicii urinare.

Concomitent în timpul întinderii vezicii urinare, se eliberează o serie de neurotransmițători, inclusiv ATP, care pot activa fibrele aferente ale vezicii urinare. ATP-ul extracelular eliberat de bacterii (*Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*) poate crește sensibilitatea vezicii urinare și poate facilita influxul de calciu cu apariția hipercontractilității detrusorului, rezultând simptome de VUH [98].

Alterarea uroteliului conduce nu numai la deteriorarea funcției de barieră fizică, dar și perturbarea proceselor de detecție și eliberare a multor neurotransmițători și neuromodulatori (ATP, acetilcolina, oxid nitric, prostoglandina E2, neurochinina A, mediatori proinflamatori etc). Toate aceste modificări inflamatorii de lungă durată conduc la apariția hipersensitivității neuronale specifice pentru VUH sau declanșarea hiperactivității mușchiului detrusor: sensitizare indusă de alterarea inflamatorie al uroteliului [99].

Rezultatele unui sondaj din 5.204 adulți din SUA au demonstrat că prezența unei infecții ale tractului urinar a fost asociată cu VUH [8]. Se adună dovezi că o infecție bacteriană cronică ar putea fi cofactor sau subtip de VUH sau poate exacerba simptomele VUH [100]. Există dovezi că markerii proinflamatori sistemici (proteinele reactive C-serice și citokine IL-1 β , IL-6, IL-8) au valori crescute în VUH în comparație cu grupul control [101].

În timp ce deteriorarea primară al tonusului uretral a fost susținută ca o posibilă cauză a VUH, conceptul de instabilitate al sfincterului uretral (variația presiunii uretrale în timpul umplerii vezicii urinare) a fost propus ca un alt mecanism de urgență determinată de uretra, care se poate datora unei lipse al controlului neurogen pudendal sau central [102].

Teoria neurogenă, se explică prin prezența unor disfuncții/afecțiuni cerebrale sau ale măduvei spinării ce pot declanșa hiperactivitatea detrusorului. Inhibarea micțiunii are loc în centrele situate la nivelul puntei rostrale, încât o leziune/disfuncție cerebrală la acest nivel poate induce o hiperactivitate a detrusorului. O vătămare a măduvei spinării poate induce hiperactivitatea detrusorului prin disfuncția mecanismelor de reglare neurogenă somatică și vegetativă [16,77–79].

VUH poate să apară în afectarea sau disfuncția la diferite nivele ale sistemului nervos central: nivelul supraspinal (centrele de micțiune, *n. Barrington* etc); nivelul suprasacral; nivelul sacral [83].

Funcția vezicii urinare sănătoase este sub controlul coordonat al nervilor aferenți și eferenți integrați la mai multe niveluri, inclusiv local în vezică, periferic în zona ganglionilor și central în măduva spinării și creier [103,104]. Fibrele A δ mielinizate de calibru mic sunt responsabile de detectarea volumului vezicii urinare și a stării contractile a detrusorului [103,105]. Acești nervi mecano-sensibili constau dintr-o combinație de fibre cu prag mic și cu prag înalt care răspund la

modificările presiunii intravesicale, respectiv la volumul vezicii urinare și sunt importante pentru umplerea fiziologică normală, deoarece acestea reacționează continuu la gradul de distensie a peretelui vezicii urinare [103]. Aceste fibre A δ transmit senzații de plinătate a vezicii urinare spre măduva spinării la nivelul S2 – S4 și T11 – L2 [96,103,104]. Fibrele A δ sinapsează cu neuronii spinali care se proiectează spre centrii superiori ai creierului. Fibrele C nemielinizate de calibru mare sunt, de asemenea, prezente și de obicei răspund numai la activare de intensitate înaltă (cum ar fi distensia extremă, frigul, căldura sau substanțele chimice de iritare) și astfel sunt numite *tăcute*, deoarece nu participă la funcția fiziologică a vezicii [96,103,105]. Cu toate acestea, în baza studiilor clinice efectuate pe animale s-au stabilit stări patologice ale vezicii urinare, cum ar fi VUH, unde aceste fibre C *silențioase* pot deveni spontan active și hipersensibile [103,106], iar aceste modificări sunt mediate de neuroni de ordinul doi de la nivelul măduvei spinării [103,107,108].

VUH este privită actualmente ca o patologie neuro-urologică. Neuro-urologia - știință care a apărut la sfârșitul secolului XIX [109]. În anul 1899 B. Onuf-Onufrowicz a descris centrul spinal de micțiune numită în cinstea lui nucleul Onuf, care se află în segmentele S1-S3 și reglează tonusul mușchilor planșeului pelvin. În 1900 - 1914 a apărut o publicație a lui Barrington în care s-a demonstrat rolul centrelor medulare și *n. illyohypogastric* în reglarea micțiunii, iar în anul 1925 Barrinton a descris centrul de reglare a micțiunii în puntea Varolio (cunoscut ca *n. Barrington*) [30,64].

Actualmente patologia VUH se studiază cu accentul asupra centrelor de reglare a căilor urinare inferioare (Figura 1.1) [33]. Principalele centre cerebro-corticale sunt: proiecția corticală a nucleului Onuf, girus frontal inferior, girus cingular anterior, insula. Centrele de reglare subcorticale includ talamusul, hipotalamusul, nucleii paraventriculari, regiunea-L a nucleului Barrington (controlul nervilor simpatici la nivelul toracal al măduvei spinării), regiunea-M a nucleului Barrington (controlul centrului sacral al micțiunii), substanța cenușie periapeductală. Un centru de reglare foarte important și puțin studiat este cerebelul, în special cortexul cerebelar și vermisul [110].

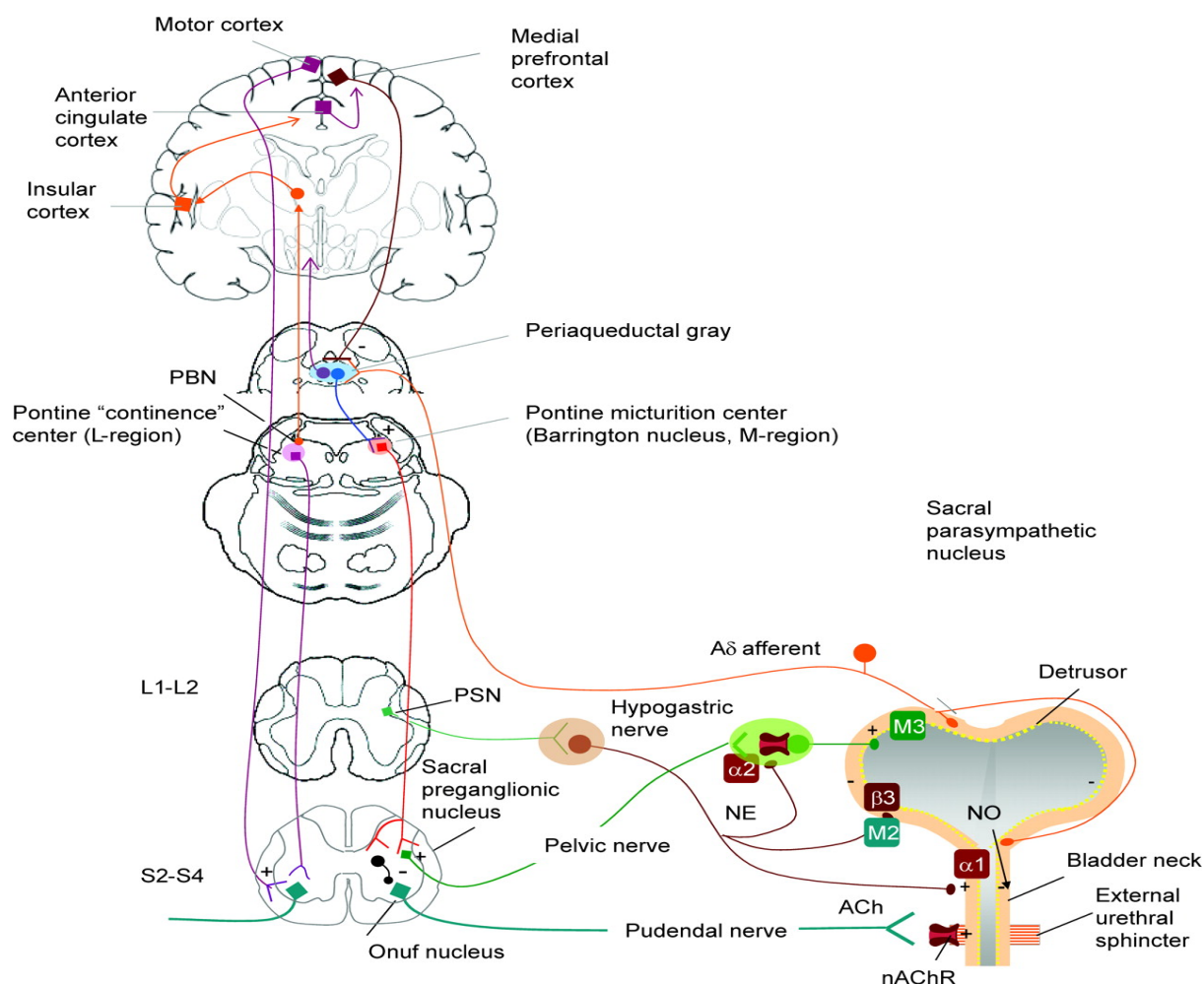


Figura 1.1. Controlul neurogen aferent-eferent al complexului vezico-uretral [33]

Micțiunea depinde de o rețea neuronală complexă situată la diferite niveluri ale sistemului nervos periferic și central (SNC). Aceasta implică sisteme autonome și somatice și este caracterizată de un model de activitate de tip întrerupător reglat de control involuntar și voluntar. În timpul umplerii vezicii urinare, reflexele de stocare sunt activate în măduva spinării. Acest sistem involuntar de stocare este reglat de un sistem involuntar de micțiune a trunchiului cerebral. Centrele trunchiului cerebral sunt compuse în principal din centrul pontin de micțiune (PMC), care este sub controlul zonei gri periapeductală (PAG). La rândul său, PAG-ul este reglat de o rețea corticală cu cortexul prefrontal (PFC) ca principal declanșator voluntar final. Alte zone subcortice, cum ar fi cerebelul, exercită influențe modulatorii directe sau indirecte asupra reflexului de micțiune. În timp ce rolul centrelor corticale (PFC, insula, cortexul cingular anterior, zona motorie suplimentară) și al centrelor trunchiului cerebral (PMC și PAG) este bine stabilit, circuitul cerebelar a fost studiat mai puțin [31,111]. Cerebelul participă la reglarea diverselor răspunsuri viscerale, inclusiv micțiunea. Cerebelul, și în special nucleul fastigial, participă la un program senzorial-motor visceral complex implicat în controlul reflexului de micțiune, poate inhiba reflexul de micțiune în timpul fazei de umplere. Există conexiuni directe

bidirecționale și conexiuni indirecte mediate de zonele autonome între hipotalamus și cerebel. Hipotalamusul este cunoscut ca un important centru autonom pentru reglarea funcțiilor viscerale, inclusiv micțiunea. În ansamblu, aceste conexiuni conferă cerebelului substraturile neuroanatomice pentru a fi un modulator și coordonator al integrării răspunsurilor somato-viscerale [31].

Dereglarea activității reflectorie a trunchiului cerebral a fost depistată la 93% pacienți cu VUH, însă lipsesc studiile care ar reflecta corelațiile acestor indici cu manifestările clinice, severitatea VUH. În trunchiul cerebral se află formația reticulară cu diferite centre de influență asupra micțiunii. Determinarea activității reflectorie a trunchiului cerebral reprezintă integral starea funcțională a centrelor micțiune. În acest aspect primele investigații la pacienții cu VUH au dat rezultate promițătoare. Reflexul de clipire include partea aferentă (fibrelor nervului trigemen), partea eferentă (fibrelor nervului facial), nucleele acestor nervi și neuronii formației reticulare a trunchiului cerebral [35].

În ultimii ani la pacienții cu VUH se studiază activitatea reflectorie a trunchiului cerebral. Aplicând reflexul de clipire, la pacienți cu VUH perioada latentă R2 a fost statistic semnificativ mai mare versus persoanele sănătoase, ceea ce reflectă modificarea patologică a activității formației reticulate a trunchiului cerebral. Se presupune că acest indice ar putea fi un criteriu important în monitorizarea pacienților cu VUH [35].

S-a constatat că în etiologia VUH idiopatică un rol important joacă activitatea neuronilor formației reticulare a trunchiului cerebral [35].

Experimental a demonstrat că *nucleus reticularis pontis oralis* inhibă activitatea *pontine micturition centre (PMC)* și *pontine urine storage center* și este considerat ca *pontine micturition inhibitory area*. *Nucleus reticularis pontis oralis* inhibă activitatea detrusorului și a sfîcterului uretral extern [112].

Formația reticulată are conexiuni complexe cu PMC, care la rândul lui include componenta medială (Mregion – o parte a *locus coeruleus*, inițiază micțiunea) și componenta laterală (Lregion – o parte a *locus subcoeruleus*, care inhibă micțiunea) [35].

În lezarea diferitor structuri corticale pot apărea diferite simptome ale VUH: girusul cingulat stâng reglează senzațiile emoționale ale chemărilor la urinare și poate provoca chemări imperioase urinare; girusul frontal inferior reglează impulsurile aferente din vezica urinară și poate provoca frecvență urinară diurnă (polakiurie); nucleul periventricular al hipotalamusului controlează frecvența urinară și poate fi cauza nocturiei; regiunea preoptică medială reglează diureza și prevalența diurezei diurne asupra celei nocturne, iar disfuncția poate provoca poliurie nocturnă; substanța periapeductală cenușie controlează activitatea *n. Barrington*, iar disfuncția ei

conduce la apariția incontinenței urinare de urgență; *n. Barrington* controlează centrele parasimpatice ale micțiunii, iar dereglarea poate provoca episoade de incontinență urinară de urgență și de incontinență urinară provocată de sunetul apei curgătoare [113].

Circuitele neuronale din vezica urinară și uretră, compuse din fibre somatice, simpatice și parasimpatice, reglează abilitățile tractului urinar inferior de depozitare și eliminare a urinei [24,114]. Continența și micțiunea sunt controlate de reflexele de stocare și micțiune (Figura 1.2) [115].

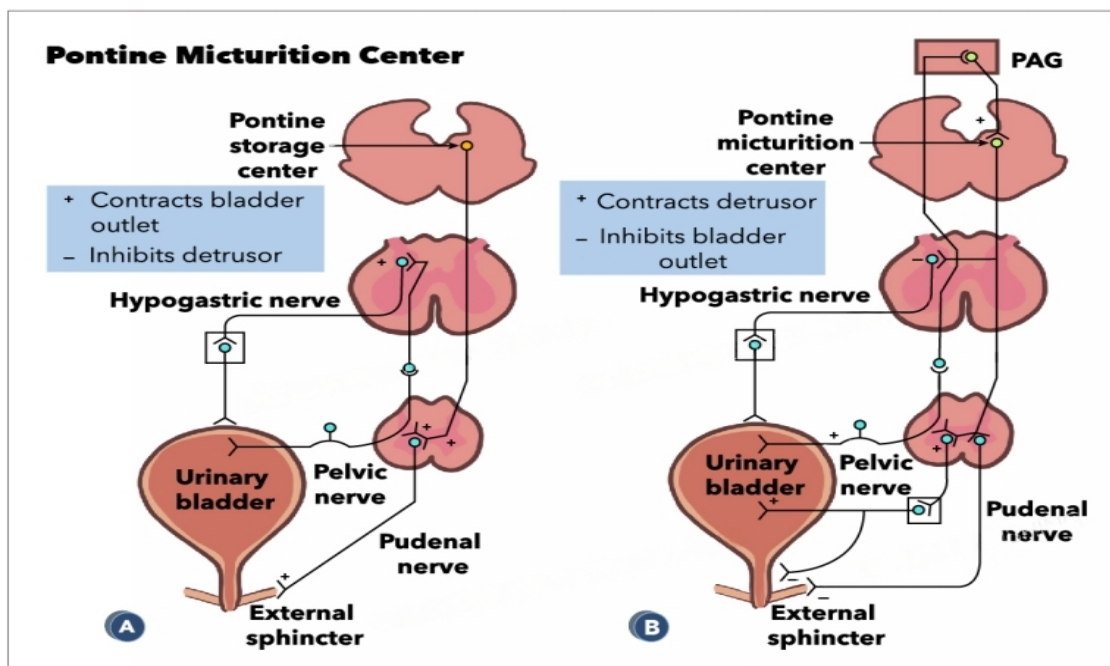


Figura 1.2. Circuitele neuronale care controlează continența și micțiunea. A: Reflexele de stocare. B: Reflexele de micțiune [115]

Pentru prima dată Barrington F.J.F. a descris reflexul uretral de micțiune: la irigarea uretrei prin curgerea apei apăreau o contracție a vezicii urinare în rezultatul activării fibrelor nervoase parasimpatice (reflexul uretro-vezical) [30,32]. Unul din simptomele disfuncției al acestui reflex este senzația de urgență micțională la trecerea din poziție de clinostatism în poziție de ședere sau ortostatism (semn caracteristic genezei uretrale). Însă la unii pacienți cu disfuncția acestui reflex pot lipsi paternele hiperactivității detrusorului în timpul examinării urodinamice. Pentru a evidenția VUH în aceste cazuri se necesită manevra Valsalva. Reflexul uretro-vezical deseori este dereglat la pacienții cu prolapsul organelor bazinului mic (după intervenții chirurgicale simptomele VUH pot dispărea) [86].

La baza multor cercetări clinico-experimentale în studiul VUH stă conceptul de sensibilizare centrală. Pacienții cu VUH răspund diferit la senzațiile vezicii urinare și sunt mai sensibili la semnalele corporale [116].

Sensitizarea centrală este un fenomen de creștere a reactivității neuronilor din sistemul nervos central la aferența normală sau sublimită [103], ceea ce corespunde unei stări de hipersensibilitate spinală mediată inițial de fibrele C și ulterior de mecanoreceptorii A β și A δ , care ar fi amplificată de potențarea heterosinaptică (sensibilizare periferică secundară). Conceptul de sensitizare centrală are aplicație clinică, în special pentru un diagnostic și tratament personalizat al VUH [117].

Studii recente demonstrează prezența asociației între VUH și multe alte afecțiuni (fibromialgie, sindrom de colon iritabil, artrită, hipertensiune arterială, diabetul zaharat, boli cardiovasculare, migrena, etc) în baza mecanismelor comune, bazate pe sensitizarea centrală [101].

Astfel, una dintre asocierile comune întâlnite este cea dintre VUH și patologia intestinală. Constipația este un simptom des întâlnit în rândul femeilor în vârstă și poate exacerba simptomele VUH din cauza conexiunilor neuronale suprapuse între intestin și vezică, exprimând efect de presiune generat de colonul sigmoid dilatat asupra vezicii urinare. Un studiu care a investigat corelația între severitatea simptomelor VUH și prezența constipației cronice la femeile cu vârsta peste 40 de ani a demonstrat că raportul femeilor cu constipație cronică care au prezentat simptome VUH a fost de 4 la 1 [2,7,118].

Unele cercetări sugerează că există relații reciproce între VUH și incontinența fecală sau constipația, însă cea mai frecvent menționată asociere cu VUH este sindromul de intestin iritabil. Atât VUH, cât și sindromul de intestin iritabil sunt caracterizate prin creșterea frecvenței de defecare ca rezultat al sensitizării crescute [2,64].

Reducerea simptomelor de urgență micțională, incontinență urinară de urgență, frecvență urinară sub influența aplicării anesteticilor locali (intravezicali), aplicarea neurotoxinelor și întreruperea nervilor aferenți vezico-uretrali este un argument în plus la teoria neurogenă [9].

Prezența în creier a multiplelor zone și centre de reglare a căilor urinare inferioare, disfuncția cărora pot provoca simptome ale VUH sugerează existența a mai multor fenotipuri de VUH, care necesită un diagnostic și tratament diferit [119].

În concluzie, etiologiei și patogeniei VUH la femei sunt asociate unele aspecte particulare în comparație cu bărbații: 1. Prevalența VUH la femei este mai înaltă decât la bărbați (în Suedia 33,7% femei vs. 14,6% bărbați) [2,6]. 2. Diferența în frecvența mai mare a VUH la femei poate fi explicată prin diferențele în sistemele de neurotransmițători, în special a 5-hidroxitriptaminei (5-HT). Nivelele reduse de 5-HT din creierul femeilor pot predispute la VUH, ducând la o scădere a mecanismelor inhibitorii vegetative asupra golirii vezicii urinare [2,97]. 3. Anatomia sistemului urogenital feminin poate influența funcționarea vezicii urinare și poate contribui la

apariția simptomelor VUH, deoarece colul vezicii urinare și uretra intră în contact cu țesutul conjunctiv al peretelui anterior al vaginului, permițând colului vezicii urinare să fie mobil, ceea ce poate influența asupra continenței urinare [2,120]. 4. Sensibilitatea vezicii urinare la femei este diferită față de cea a bărbaților din cauza unor răspunsuri reduse a nervilor aferenți a vezicii urinare, precum și a inducerii unei complianței mai mari a vezicii urinare, unei capacități maxime urinare și a unor niveluri crescute de presiune, sugerând o hipercontractilitate a detrusorului [2,121]. 5. VUH afectează persoane de diferite vârste, cu impact negativ mai pronunțat asupra femeilor tinere, influențând în mod sever calitatea vieții, activitățile sociale și mobilitatea acestor, datorate prezenței urgenței micționale și incontinenței urinare. 6. Calitatea vieții femeilor este afectată într-o măsură mai mare decât a bărbaților de simptomele VUH, care intervin în activitățile cotidiene, cum ar fi munca, viața socială și odihna. 7. Femeile cu VUH se confruntă cu un impact socio-economic mai semnificativ decât bărbații, statisticile demonstrând că 54% dintre femei nu se angajează în muncă, iar 21% au o productivitate scăzută la locul de muncă [2,122]. 8. În cazul femeilor, debutul VUH este legat de diverși factori, cum ar fi menopauza în 23,3% din cazuri, nașterea în 16,7% din cazuri, prolapsul organelor bazinului mic în 11,1% din cazuri, și infecția urinară în 8% din cazuri [2,59]. VUH la femei variază, fiind de aproximativ 20-30% în vârstă reproductivă, 30-40% în perimenopauză și aproximativ 30-50% după vârsta de 70 de ani [2,74]. 9. Nașterea poate contribui la apariția VUH prin provocarea unor leziuni neuromusculare ale sfincterului uretral. 10. Prolapsul organelor pelvine reprezintă un factor de risc independent pentru simptomele de VUH [2,59]. 11. Studiile demonstrează că VUH la femei este strâns legată de perioada de perimenopauză, iar scăderea nivelului de estrogen poate influența apariția VUH prin efecte precum subțierea mucoasei uretrale și vezicale, slăbirea mușchilor pelvieni și creșterea sensibilității receptorilor vezicali [2,57,120,123]. 12. În ceea ce privește constipația, aceasta este întâlnită mai rar la bărbați decât la femei, cu o prevalență de 15,3% comparativ cu 26,3%. Incontinența fecală afectează 16,7% dintre bărbați și 21,9% dintre femeile care suferă de VUH [2,118]. 13. O probabilitate mai ridică prezintă bărbații cu VUH umedă de a avea atât incontinență fecală, cât și constipație în comparație cu cei cu VUH uscată, cu o rată de 11,2% versus 4,7%. În cazul femeilor, nu s-a stabilit o diferență semnificativă între VUH umedă și uscată în ceea ce privește tulburările intestinale [2,123]. 14. De asemenea, femeile cu vârsta de peste 40 de ani și VUH prezintă o probabilitate semnificativ mai mare de a suferi de constipație cronică [2,118].

La femei patogenia VUH poate fi diferită de cea la bărbați, așadar modalitățile de tratament ar trebui analizate separat, adoptând o abordare multidisciplinară și implementând modificări în stilul de viață, terapii comportamentale combinate cu tratament medicamentos [2,19].

Combinarea terapiei comportamentale cu farmacoterapie pare să ofere rezultate promițătoare în cazul femeilor, în timp ce la bărbați este mai puțin eficace. Tratamentul combinat nu integrează componente comportamentale, cum ar fi antrenamentul musculaturii pelvine sau amânarea urinării, în terapia standard la bărbații cu VUH [124].

În cazul bărbaților, simptomele VUH sunt adesea ignorate și interpretate ca fiind rezultatul obstrucției infravezicale asociate cu patologia prostatei, fiind tratate cu medicamente precum alfa-blocante sau inhibitor ai 5-alfa-reductazei. În schimb, femeile tind să aibă simptome VUH considerate a fi mai mult legate de disfuncția vezicii urinare și sunt tratate cu medicamente antimuscarinice [125]. O preocupare specifică legată de utilizarea medicamentelor anticolinergice la bărbați este riscul potențial de retenție acută de urină, mai ales în cazul bărbaților cu VUH asociată cu obstrucție infravezicală. Studiile indică faptul că bărbații au un risc mai crescut de retenție urinară după tratamentul cu toxina botulinică tip A decât femeile [2,121]. În ceea ce privește satisfacția față de tratament pentru VUH, aceasta este raportată la 66,1% la bărbați și 65,9% la femei [2,46].

1.2. Vezica urinară hiperactivă și disfuncțiile psihovegetative

Reglarea tractului urinar inferior implică interacțiuni complexe între centrele și căile sistemului nervos vegetativ (SNV). Tulburările vegetative pot juca un rol semnificativ în declanșarea disfuncției vezicii urinare, manifestându-se printr-un spectru de simptome cum ar fi urgența urinară, ezitarea și golirea incompletă a vezicii urinare și incontinența urinară. O disfuncție a sistemului nervos simpatic poate fi asociată cu VUH idiopatică fără DO, în timp ce urgența senzorială ar putea fi legată de o disfuncție simpatică [2,23].

Potrivit definiției lui A.M. Vein (2003) și A.B. Danilov (2006), sindromul disfuncției vegetative este o perturbare a activității sistemului nervos vegetativ, cauzată de un dezechilibru între structurile ergotrope și trofotrope, ducând la o perturbare a funcțiilor, manifestată prin simptome permanente și paroxistice la nivel segmentar și suprasegmentar [126].

Un număr de boli neurodegenerative cu un component vegetativ clar sunt asociate cu simptome ale tractului urinar inferior. Diverse alte tulburări autonome, cum ar fi sindromul de tahicardie posturală [28] și insuficiența autonomă pură, au, de asemenea, disfuncții ale vezicii urinare asociate [86]. Acest lucru reflectă relația intimă dintre sistemul tractului urinar inferior și SNV.

Evaluarea funcției sistemului nervos vegetativ (SNV) cuprinde mai multe metode de diagnostic: răspunsul frecvenței cardiace la manevra Valsalva, testul ortostatic, evaluarea ratei variabilității ritmului cardiac, pupilometria, răspunsul simpatic cutanat, termoreglarea de transpirație etc [79,127,128].

Câțiva ani mai târziu, Choi et al. au confirmat ipoteza unui dezechilibru vegetativ asociat cu VUH [129].

Diferențele în funcționarea sistemului nervos autonom au fost identificate în rândul pacienților cu VUH, începând de la debutul senzației de urgență micțională și până la câteva minute după urinare. La acești pacienți, s-a observat un model dezorganizat de activitate nervoasă simpatică și parasimpatică în timpul și după procesul de urinare. Dezechilibrul între activitatea simpatică și parasimpatică a dus la o funcție necoordonată. Variațiile observate în activitatea simpatică pe durata umplerii vezicii urinare și hiperexcitabilitatea parasimpatică la femeile cu VUH pot contribui la senzația de urgență urinară chiar și după terminarea urinării [2,16,130]. Hubeaux et al. au furnizat informații suplimentare cu privire la dezechilibrul funcțional al sistemului nervos vegetativ prin analiza variabilității frecvenței cardiace în timpul cistometriei de umplere [2,131]. S-a stabilit o predominanță a activității parasimpatice când vezica urinară era goală, și o preponderență a activității simpatice la finalul umplerii vezicii urinare la femeile cu VUH. Aceeași echipă de cercetare a inițiat un alt studiu care a subliniat faptul că disfuncția simpatică ar putea fi mai pronunțată decât disfuncția parasimpatică la pacienții cu VUH, chiar dacă alte cercetări au evidențiat o asociere între VUH și o activare crescută a sistemului parasimpatic [2,64]. Rezultatele contradictorii necesită studii suplimentare.

Schematic, stimularea nervului hipogastric (simpatic) determină relaxarea detrusorului în timpul umplerii vezicii urinare, în timp ce contracția sfîcterului uretral intern (la nivelul colului vezicii urinare) și stimularea nervului pelvin (parasimpatic) duc la contracția detrusorului în timpul micțiunii [11].

Stimularea simpatică va stimula și $\alpha 1$ -adrenoceptorii din uretră pentru a asigura rezistența la ieșirea involuntară a urinei din vezica urinară și a preveni scurgerea ei [24,132]. Când este o limită de stocare atinsă, activitatea simpatică este încetată, iar acetilcolina eliberată din fibrele parasimpatice activează receptorii muscarinici, induce contracția mușchiului detrusor și are loc golirea vezicii urinare [24,133].

Trei aspecte diferite ale sistemului nervos periferic sunt implicate în reflexul de micțiune: sistemul parasimpatic, sistemul simpatic și sistemul somatic. Sistemul parasimpatic are originea la nivelul sacului din măduva spinării (S2-S4) și oferă o excitație a vezicii urinare prin eliberarea de acetilcolină din terminațiile nervoase postganglionare, care excită receptorii muscarinici (M2, M3) la nivelul mușchiului neted detrusor, inducând astfel la contracția vezicii urinare. Sistemul simpatic are originea în regiunea toraco-lombară (Th11-L2) și asigură inhibarea vezicii urinare, prin eliberare din terminațiile nervoase postganglionare a norepinefrinei, care excită receptorii $\beta 3$ din corpul detrusorului și duce la relaxarea vezicii

urinare. De asemenea, sistemul simpatic asigură o excitație a mușchiului neted uretral prin eliberare din terminațiile nervoase postganglionare a norepinefrinei care excită receptorii $\alpha 1$ din uretră rezultând închiderea uretrei. În faza de depozitare a urinei, în timp ce activitatea simpatică contribuie la relaxarea vezicii urinare, sistemul parasimpatic este fără activitate și nu apar contracții ale vezicii urinare, iar în timpul fazei de micțiune, activitatea simpatică scade, iar activitatea parasimpatică crește. Acestea duc la contracții ale vezicii urinare și micțiune [127,131,134,135].

Într-un studiu recent realizat pe adulți, Ates et al. au identificat un dezechilibru în activitatea sistemului nervos vegetativ, constatând o creștere a activității parasimpatice și o activitate simpatică normală la pacienți cu VUH [2,49,127]. În alte studii analiza ritmului cardiac a relevat prezența unui tip de disfuncție simpatică în 65% din cazuri la femeile cu VUH [2,127].

La pacienții cu VUH s-a constatat în 57% cazuri prezența vagotoniei cu diminuarea activității simpatice; în 37% cazuri - tonusul vagal normal cu diminuarea activității simpatice; în 6% cazuri – diminuarea slab-moderată a activității simpatice și activitate vagală normală. Aceste rezultate evidențiază în 94% cazuri predominarea activității sistemului vegetativ parasimpatic versus simpatic [136].

Cele mai frecvente simptome vegetative la femei cu VUH erau paliditatea/hiperemia feței (73%), senzație de frig la nivelul membrelor (50%), hiperhidroză (53,3%), palpitații (63,3%), dificultate respiratorie (46,7%), diaree/constipație (50%), vertij (36,7%), dereglarea somnului (76,7%) [28].

Examinarea reflexului pupilei la lumină este una dintre modalitățile de evaluare a echilibrului între sistemul simpatic și parasimpatic. S-au constatat o durată prelungită a contracției și o întârziere a dilatării pupilei, care au fost interpretate ca rezultat al unei creșteri a acțiunii parasimpatice. De fapt, cei mai robusți parametri pentru detectarea activității parasimpatice sunt amplitudinea și viteza de contracție [137].

La pacienții cu VUH se evidențiază diametrul mai mic al pupilei, perioada latentă mai lungă al contracției pupilei și durata mai lungă a contracției pupilei ceea ce reflectă sporirea activității parasimpatice a sistemului nervos vegetativ [25,51]. Noțiunea finală de vezică urinară hiperactivă a fost introdusă în anul 2002, totuși, înainte de aceasta, această afecțiune era cunoscută sub denumiri precum *nevroză a vezicii urinare*, *cistită psihosomatică* sau *vezică urinară iritată* [2,138].

Conform definiției furnizate de ICS, un singur simptom, cum ar fi senzația de urgență micțională sau nocturie, nu este considerat suficient pentru a îndeplini criteriile de diagnostic ale VUH [2,51,139,140].

Unii autori argumentează VUH ca fiind un complex de simptome, dar nu un sindrom separat, deoarece disfuncțiile sunt instabile, variabile ca structură ce se referă numai la porțiunea distală al sistemului urinar, segmentul vezica-uretral [141].

În 16.000 de interviuri cu adulți selectați alior din 6 țări europene s-au evidențiat în 17% cazuri diferite simptome ale VUH, frecvență micțională în 14% cazuri, urgență urinară în 9% cazuri și incontinență urinară de urgență în 6% cazuri [50].

Date similare au fost observate într-un studiu multicentric realizat în Spania care implică 1.754 pacienți cu vârsta cuprinsă între 40-92 ani care s-au adresat la un consult urologic datorită simptomelor de VUH. Cele mai frecvente simptome au fost urgența micțională (95,2%), nocturie (94,5%) și frecvența urinară (84,2%) [14].

În perioada de postmenopauză, femeile experimentează în mod obișnuit o varietate de simptome atribuite modificărilor hormonale, fiziologice și de acțiunea factorilor psihologici legate de vârstă [142].

Privarea de estrogen în perioada de postmenopauză joacă un rol important în apariția VUH. S-a demonstrat că femeile în menopauză frecvent au o capacitate mai mică a vezicii urinare, contractilitatea detrusorului afectată și rata redusă al fluxului urinar [68].

Până la 70% dintre femei asociază debutul simptomelor urinare cu sfârșitul menstruației lor, sugerând că insuficiența de estrogen poate fi cauza plauzibilă a apariției simptomelor. Nivelul scăzut de estrogen este responsabil de atrofia tractului urogenital și este asociat cu incontinență, frecvență urinară, nocturie, urgență și infecții recurente ale tractului urinar[143,144]. Deficiența de estrogen cauzează atrofie vulvovaginală, manifestată prin simptome precum dispareunia, iritarea și mâncărimea vulvară, sângerarea, uscăciunea vaginală și senzația de arsură. Aceste simptome pot fi însoțite de simptome urinare, inclusiv frecvență crescută a urinării, urgență, nocturie și incontinență [68].

Estrogenul îmbunătățește elasticitatea și puterea mușchilor din planșeul pelvin, ceea ce duce la îmbunătățirea controlului vezicii urinare și creșterea pragului senzorial al vezicii urinare, reducând astfel incontinența urinară. Incontinența urinară, la femei cu VUH în perioada de postmenopauză, include două tipuri principale, incontinența urinară de stres și incontinența urinară de urgență. În același timp estrogenul are capacitatea de a afecta direct funcția detrusorului și insuficiența estrogenului sa poate declanșa apariția simptomelor urinare. [144,145]

Simptomele VUH fac parte din sindromul genitourinar menopauzal, care include toate modificările din zona uro-genitală legate de modificările hormonale care apar la această vârstă. O caracteristică comună a acestor simptome este faptul că ele sunt progresive și se înrăutățesc

odată cu înaintarea în vârstă și trecerea timpului de la ultima perioadă menstruală [68].

Terapia cu estrogen poate ameliora simptomele VUH de urgență urinară și a incontinenței urinare la femeile aflate în perioada postmenopauzală, prin creșterea pragului senzorial al vezicii urinare, îmbunătățind sensibilitatea mușchiului neted uretral față de receptorii alfa-adrenergici, stimulând relaxarea mușchiului detrusor prin intermediul receptorilor beta-3 adrenergici și prin creșterea calității și structurii colagenului în zonele perivezicale și periuretrale [142].

O meta-analiză a examinat 10 studii de control randomizate și s-a constatat că terapia cu estrogen a fost superioară vs. placebo în ceea ce privește frecvența urinară, nocturua și incontinența urinară de urgență. Estrogenii vaginali au fost mai eficienți decât estrogenii sistemici în ceea ce privește urgența urinară. În concluzie, estrogenul poate ajuta la reducerea frecvenței urinare și la gestionarea VUH [142,146].

La pacienții cu VUH, pot fi prezente anumite combinații de simptome. VUH uscat se poate caracteriza prin asocierea simptomelor [147]:

- senzația de urgență micțională + frecvența urinării;
- senzația de urgență micțională + nocturua;
- senzația de urgență micțională + frecvența urinării + nocturua.

VUH umed se prezintă prin asocierea simptomelor [147]:

- senzația de urgență micțională + incontinența urinară de urgență;
- senzația de urgență micțională + incontinența urinară de urgență + nocturua;
- senzația de urgență micțională + incontinența urinară de urgență + frecvența urinării;
- senzația de urgență micțională + incontinența urinară de urgență + frecvența urinării + nocturua;
- senzația de urgență micțională + incontinența urinară mixtă;
- senzația de urgență micțională + incontinența urinară mixtă + frecvența urinării;
- senzația de urgență micțională + incontinența urinară mixtă + frecvența urinării + nocturua;
- senzația de urgență micțională + incontinența urinară mixtă + nocturua.

Urgența micțională, se manifestă ca o *dorință convingătoare, bruscă de urinare, care este greu de amânat*, fiind cea mai definitorie caracteristică a VUH, este asociată cu pierderea involuntară a urinei [1,148,149]. Baza diagnosticului de VUH este urgența: *senzația unui dorințe necontrolabile și bruscă de a urina care este dificil de amânat*, referindu-se la o senzație, diferită de senzația normală de plinătate a vezicii urinare. S-a sugerat că pacienții cu VUH experimentează senzații ale vezicii urinare într-un mod diferit față de indivizii sănătoși. De Wachter și colab. au arătat că senzațiile vezicii urinare în timpul umplerii fiziologice se dezvoltă semnificativ diferit la pacienții cu VUH în comparație cu voluntarii. Diferite mecanisme ar putea

explica această diferență, de exemplu: pacienții cu VUH sunt mai auto-conștienți și mai conștienți de senzațiile corpului, ceea ce ar putea duce la o percepție exagerată a urgenței [116].

Urgența micțională este adesea asociată cu contracții involuntare ale mușchiului detrusor din vezică (hiperactivitatea detrusorului) [139]. Urgența urinară este simptomul principal în diagnosticarea VUH și este strâns asociată cu dorința frecventă de a urina pe timpul zilei, nocturია și este principalul factor care determină incontinența urinară [150].

VUH nu ar fi diagnosticată fără prezența simptomului de urgență micțională. Cu toate acestea, poate fi diagnosticată fără incontinență urinară de urgență. Aproximativ două treimi dintre pacienții cu VUH nu experimentează scurgeri involuntare de urină, VUH în absența incontinenței urinare de urgență este denumită VUH uscată [151].

VUH *uscată* a fost definit ca fiind prezent în cazul în care au existat cel puțin 4 episoade de urgență micțională în ultimele 4 săptămâni, cu frecvența urinării de cel puțin 8 ori pe zi. VUH *umedă* a inclus aceleași criterii ca VUH *uscată*, cu adăugarea a cel puțin 3 episoade de incontinență urinară de urgență în ultimele 4 săptămâni [152].

Incontinența urinară de urgență este definită ca scurgerea involuntară a urinei, asociată cu o dorință convingătoare bruscă de urinare. Episoadele de incontinență pot fi măsurate în mod fiabil cu un calendar de micțiuni, iar cantitatea de scurgere a urinei poate fi măsurată prin numărul de tampoane [149].

Frecvența urinară poate fi măsurată în mod fiabil cu un calendar de micțiuni. Până la șapte episoade de micțiuni în timpul orelor de veghe sunt considerate în normă, dar acest număr este foarte variabil în funcție de orele de somn, aport de lichide, afecțiuni concomitente și alți factori [149].

Valorile normative pentru frecvența urinară de 24 de ore nu sunt universal acceptate. Frecvența urinară depinde evident de un număr mare de variabile (volumul de lichid ingerat, pierderile insensibile datorate transpirației și respirației, factorii climatici, capacitatea funcțională a vezicii urinare etc). În general, frecvența urinară de >8 episoade/24 de ore este considerată consecventă cu diagnosticul de VUH și reprezintă pragul de includere în multe studii ale VUH [150].

Nocturia este definită de ICS ca întreruperea somnului de odată sau de mai multe ori din cauza nevoii de micțiuni. Conform studiului efectuat de către Tikkinen K.A. et al. 2010 s-a stabilit că trei sau mai multe episoade de nocturie constituie deranj moderat sau major pentru pacienți. Ca și frecvența urinară de zi, nocturია este un simptom multifactorial care se datorează adesea factorilor non-VUH, reprezentând o afecțiune multifactorială cu mulți posibili factori etiologici contribuitori [149,153].

Nocturia și urgența micțională reprezintă cele mai comune simptome ale VUH, fiind întâlnite la 71,6% dintre bărbații și 91,5% dintre femei [2,154]. Nocturia este mai frecvent întâlnită decât frecvența urinară (înregistrându-se la 30,2% bărbați și 35,6% femei) și mai des decât incontinența urinară de urgență (înregistrându-se la 25,4% bărbați și 33,3% femei) [2,41].

Cea mai semnificativă cauză de nocturie la pacienții vârstnici este disconcordanță între volumul total urinat nocturn și capacitatea funcțională nocturnă a vezicii urinare. La bărbați și femei tinere factorul predominant este scăderea capacității vezicii urinare nocturne, în timp ce la pacienții vârstnici principala cauză a nocturiei este poliuria nocturnă [155].

Capacitatea funcțională nocturnă a vezicii urinare (CFNV) este definită ca cel mai mare volum urinat în timpul orelor de somn. Indicele CFNV este utilizat pentru a stabili gradul în care volumele urinate nocturne variază conform capacității funcționale a vezicii urinare [156].

Nocturia cu două sau mai multe ori pe noapte afectează o treime dintre bărbații și femeile cu vezică hiperactivă [154,157]. VUH adesea coexistă cu nocturie; totuși, există mulți indivizi cu nocturie izolată datorată poliuriei nocturne fără simptome diurne. Poliuria nocturnă este o afecțiune complet diferită de VUH și necesită terapie specifică [150].

Actualmente unii autori divizează manifestările clinice VUH în 3 categorii: 1) simptome ale fazei de umplere (frecvență urinară, nocturie – trezire noaptea din somn pentru a urina, imperiozitate micțională, incontinență urinară de urgență); 2) simptome ale fazei de micțiune (ezitare – dificultate de a iniția micțiunea, jetul urinar slab, jetul urinar întrerupt, urinare cu efort – efort muscular, în special abdominal pentru a urina, driblingul terminal – micțiune cu final prelungit); 3) simptome postmicționale (driblingul postmicțional, senzație de golire incompletă a vezicii urinare postmicțiune) [22,67,158–162].

Analizarea manifestărilor clinice necesită o abordare patogenetică, care are ca scop evidențierea mecanismelor subiacente ce generează aceste disfuncții. Perturbările legate de retenția de urină și procesul de micțiune pot fi influențate de disfuncția unor reflexe precum: reflexul simpatic detrusor-inhibitor (deteriorarea acestuia poate duce la creșterea frecvenței urinare); reflexul perineal inhibitor al detrusorului (afectarea acestui reflex poate determina imposibilitatea de a controla reținerea urinei față de imperiozitatea urinării); reflexul uretro-sfincterian (deteriorarea sa poate cauza incapacitatea de a opri micțiunea); reflexul detrusorului inhibitor al contracției uretrei (disfuncția acestui reflex poate conduce la incontinență urinară de urgență). Tratamentul disfuncțiilor acestor reflexe necesită o abordare individualizată bazată pe un diagnostic personalizat [2,24,132,163–165].

Calendarul micțional reprezintă un instrument de o importanță deosebită în evaluarea simptomelor asociate tractului urinar inferior [2,157,166]. Frecvența urinară, capacitatea

funcțională a vezicii urinare și volumul micțiunilor sunt elementele principale din calendar, care permit distingerea pacienților asimptomatici și a indivizilor cu VUH [157,167–169].

Calendarul micțional este considerat un instrument fundamental pentru analiza simptomelor manifestate la nivelul tractului urinar inferior, deoarece furnizează date obiective și cuantificabile care sunt utile pentru a analiza evoluția pacienților. El reprezintă modalitatea simplă și ieftină de a obține informații obiective cu privire la comportamentul pacientului în ceea ce privește urinarea în mediul său obișnuit. Frecvența raportată a urinării și numărul de episoade de incontinență înregistrate în calendarele micționale s-au dovedit a fi foarte reproductibile în cadrul unei analize test-retest [150].

Majoritatea calendarelor micționale includ volumul de lichide consumate, volumul de urină eliminată, episoadele de incontinență și de urgență, precum și tipurile de activități efectuate în timpul acestor episoade. Deși calendarele micționale de 72 de ore au arătat o fiabilitate excelentă, cele de 24 de ore sunt mai convenabile pentru pacient și par să furnizeze date valabile [150].

În evaluarea simptomelor, ar trebui obținută o istorie medicală detaliată, ginecologică și chirurgicală, analizând în mod specific posibilele cauze ale simptomelor pacientului. Pacientul ar trebui întrebat dacă are antecedente de boli cu transmitere sexuală și secreții vaginale sau uretrale. Istoricul menstrual și disfuncțiile intestinale ale pacientului ar trebui revizuite, deoarece s-a stabilit bine că disfuncțiile intestinale și ale vezicii urinare sunt strâns legate [150].

În mod tradițional, VUH este percepută ca o afecțiune specifică vezicii urinare, însă s-au obținut dovezi care demonstrează că pacienții cu VUH pot avea manifestări clinice sistemice (non-urolactice). Aproximativ o treime dintre pacienții cu VUH (31,4%) au raportat simptome sistemice răspândite pe mai multe sisteme de organe (neurologice, cardio-pulmonare, gastrointestinale, sexuale, musculo-scheletice, ginecologice etc), care pot fi explicate prin inervații încrucișate ale organelor și apariția sensibilizării centrale [101].

Diagnosticul disfuncțiilor VUH se construiește în principal pe chestionarelor specializate, care necesită un anumit nivel de procesare cognitivă. Acest aspect poate genera rezultate inexacte atunci când este utilizat în evaluarea pacienților afectați de diverse grade de disfuncții cognitive [2,170].

Dereglările cognitive au un impact important nu numai în procesul diagnosticului, dar și în tratamentul al VUH, deoarece remediile anticolinergice/antimuscarinice influențează nu numai sistemul vezico-uretral, dar și receptorii situați la nivelul SNC, implicați și în procesele cognitive. Aplicarea acestor remedii în special la persoane în vârstă și cu dereglări cognitive poate provoca multe efecte secundar cognitive [171,172].

Există o mare varietate de chestionare validate pentru studiul disfuncțiilor urinare [150]. Printre mai multe chestionare disponibile la nivel mondial, cu cea mai înaltă aplicabilitate sunt: ICIQ-VUH, VUH-SF, ICIQ-UI, ICIQ-VUHq [47,157,173–175]. Cu toate acestea, aceste chestionare nu ar trebui considerate ca instrumente pentru diagnosticarea definitivă a VUH, ele fiind concepute pentru a standardiza și compara datele în studiile clinice și pentru a aprecia obiectiv impactul simptomelor asupra calității vieții pacienților [157,176,177]. De asemenea, trebuie subliniat faptul că chestionarele trebuie să fie validate în limba de stat înainte de a fi aplicate [157].

Oportunitatea de utilizare a chestionarelor clinice privind sensibilizarea centrală în evaluarea pacienților cu VUH pentru elaborarea criteriilor de diagnostic și monitorizare a acestora este în curs de investigare. Capabilitatea de a identifica indivizii cu niveluri ridicate a sensibilizării ar putea avea implicații semnificative în identificarea variantelor clinice severe și generalizate a dereglărilor, precum și pentru prognosticul tratamentelor destinate pacienților cu VUH [2,103].

O problema esențială în ceea ce privește disfuncția vezicii urinare hiperactive constă în identificarea precoce a acesteia, pentru a evita expunerea pacientului la multiple investigații diagnostice. Cu toate acestea, deși acest principiu este simplu în teorie, implementarea sa în practica clinică poate fi problematică, având în vedere că majoritatea pacienților cu vezică urinară hiperactivă se prezintă târziu, când complicațiile s-au instalat deja [2,178].

Examinarea fizică poate evidenția afecțiunile medicale subiacente care pot contribui la manifestarea simptomelor VUH. Tehnici cum ar fi percuția sau palparea pot fi efectuată pentru investiga capacitatea de distensiei și golirii eficiente a vezicii urinare, sugerând o eventuală retenție urinară cronică [2,150]. În plus, o examinare detaliată a regiunii pelvine trebuie să includă evaluarea semnelor de atrofie, prolaps pelvin, forța musculară și eventuale anomalii anatomice ale planșeului pelvin, incluzând zona uretrală [2,179]. La femei, examinarea regiunii pelvine poate implica identificarea prolapsului organelor pelvine (cistocel, prolaps vaginal anterior, enterocel, rectocel și slăbirea perineală), hipermobilitatea uretrală, atrofie epitelială vaginală, uscăciune și rugozitate vaginală. De asemenea, se realizează un test de tuse (manevra Valsalva) pentru a evalua prezența incontinenței urinare de efort și se efectuează o examinare pelvină bimanuală pentru a detecta eventuale mase tumorale anexiale, uterine sau alte anomalii pelvine [2,150].

Infecțiile tractului urinar și afecțiunile urinare cronice ale vezicii urinare se pot prezenta ca simptom a VUH [179]. Analiza generală de urină este necesară pentru a exclude prezența infecției tractului urinar, glucozurie și hematurie, deoarece acestea pot da naștere unor simptome care s-ar putea confunda cu vezica urinară hiperactivă [81,100,180].

Examinarea microscopică și cultura urinei sunt standardul diagnostic, dar testul cu benzi de reactivi este o metodă sensibilă și mai ieftină de screening a urinei. Modificarea senzației vezicii urinare în timpul infecțiilor tractului urinar poate cauza simptome similare cu cele ale VUH. Tumorile tractului urinar inferior pot cauza de asemenea urgență micțională, frecvența și incontinența urinară de urgență [150].

Multe societăți de urologie au propus ghiduri pentru vezica urinară hiperactivă cu scopul de standardizare a diagnosticului [157]. Complexul de investigații paraclinice obligatorii includ: evaluarea debitului micțional, cistometria micțională, uroflowmetria, studiu debit-presiune, ultrasonografia (volumul reziduului urinar postmicțional - PVR) [178].

Investigațiile urodinamice sunt o evaluare funcțională al tractului urinar inferior, scopul fiind de a încerca să se reproducă simptomele și de a obține o explicație obiectivă pentru disfuncția urinară [181].

Testele de urodinamică pot dezvălui fiziopatologia sau cauza subiacentă a simptomelor tractului urinar inferior și ajută la luarea deciziilor unui tratament mai rațional. De asemenea, poate ajuta la reducerea intervențiilor chirurgicale inutile și economisirea costurilor (viitoare). În special atunci când diagnosticul clinic este incert, testele de urodinamică sunt recomandate pentru a oferi informații suplimentare care pot ajuta la definirea diagnosticului [182].

Investigația de urodinamică reprezintă o metodă neinvazivă și simplă de evaluare a simptomelor tractului urinar inferior [2,183]. Aceste teste evoluează funcționalitatea tractului urinar inferior, oferind date referitoare la disfuncțiile de umplere și golire ale vezicii urinare și punând în evidență eventuale patologii funcționale ale detrusorului sau ale sistemului sfincterian [2,184,185].

Uroflowmetria este cea mai frecventă formă de testare urodinamică. Uroflowmetria evaluează debitul urinar (Flow rate), debitul maxim urinar (Q_{max}), debitul mediu urinat (Q_{ave}), volumul urinat (VU), timpul de evacuare (Flow time), timpul până la atingerea debitului maxim, fluxul întrerupt. Pacienții cu detrusor hiperactiv au tendința de a avea o rată mare al fluxului cu un timp redus până la fluxul maxim, adesea mai puțin de 2 secunde [186].

Această examinare non-invazivă și relativ ieftină oferă informații obiective și cantitative, care ajută la înțelegerea simptomelor de stocare și de eliminare a urinei, completează și informațiile furnizate de calendarul micțional sau de către pacient [187].

Pentru evaluarea pacienților vezicii urinare hiperactive se recomandă o investigație vastă urodinamică și electro-fiziologică al planșeului pelvin [99]. Efectuarea examenului urodinamic este indicat și la pacienți refractari la tratamentele conservatoare ale VUH [157,188].

Obiectivul principal al cistometriei este de a reproduce simptomele pacientului și de a

corela acestea cu evenimente urodinamice sincrone [189]. Cistometria evidențiază funcția detrusorului și a uretrei în ambele faze (stocare, evacuare). Faza de stocare este analizată prin cistometria de umplere, iar faza de evacuare – prin cistometria micțională. Patru parametri caracterizează faza de stocare: presiunea intravezicală, presiunea intraabdominală, presiunea detrusorului, urmărirea pierderilor de urină [190].

În pofida contrazicerilor în legătură cu necesitatea realizării testelor urodinamice [2,191–193], mai mulți medici afirmă că acestea pot fi utile nu doar în evaluarea complianței și a senzațiilor vezicii urinare, în reproducerea simptomelor pacientului în timpul umplerii vezicii urinare, dar și în excluderea hiperactivității detrusorului [2,191,194]. Hiperactivitatea mușchiului detrusor poate fi stabilită cu certitudine numai prin intermediul testelor urodinamice [2,191,195].

Termenul de hiperactivitate a detrusorului (DO) este descris ca *o înregistrare urodinamică caracterizată prin contracții involuntare ale detrusorului în timpul fazei de umplere care pot fi spontane sau provocate* [2,51,196]. Deși DO a fost anterior asociată în mare măsură cu sindromul vezicii urinare hiperactive, diagnosticul DO stabilit în 50% dintre pacientele cu VUH a condus la cercetări suplimentare pentru a investiga posibile mecanisme alternative implicate în patofiziologia VUH, cum ar fi uroteliul, suburoteliul, uretra și sistemului nervos central [2,96,197].

Hiperactivitatea detrusorului se poate manifesta în 3 forme: forma motorie (creșterea presiunii detrusorului); forma senzorială (fără sporirea presiunii detrusorului); forma stres-indusă (creșterea presiunii detrusorului imediat după stres-test).

Este important să se sublinieze faptul că VUH și DO nu sunt sinonime, chiar dacă este larg acceptat că contracțiile involuntare ale vezicii urinare reprezintă patogenia primară a VUH la unii pacienți. Condițiile necesare pentru un studiu urodinamic diagnostic bine realizat sunt reproducerea simptomelor pacientului în timpul studiului. Absența hiperactivității detrusorului în timpul urodinamicii nu exclude VUH, iar prezența DO la o persoană în mod normal nu confirmă diagnosticul. Deși studiile urodinamice nu sunt necesare pentru diagnosticul sau managementul inițial al VUH, acestea au cu siguranță un rol în evaluarea simptomelor tractului urinar [150].

Pentru un diagnostic diferențiat poate fi utilă ecografia tractului urinar. În plus, permite măsurarea volumului rezidual post-micțional non-invaziv, și prin aceasta, indicând prezența obstrucției infravezicale sau a patologiei detrusorului [159]. Pacienții cu golire incompletă a vezicii urinare (retenție urinară cronică) pot prezenta simptome similar cu cele ale VUH, inclusiv frecvență urinară, urgență și nocturie, cu sau fără incontinență urinară [150].

A fost demonstrat că în 57,5% cazuri pacienții cu VUH nu sunt diagnosticați corect și sunt tratați de alte maladii. La general în procesul diagnosticului este necesar de a se lua în

considerare mai multe aspecte: modificările funcțiilor asociate cu acțiunea factorilor de risc de lungă durată; manifestările clinice asociate cu sistemul vezico-uretral propriu și dereglările somato-viscerale asociate lor; existența maladiilor asociate, care pot facilita apariția, menținerea și agravarea VUH; manifestările clinice asociate cu statutul psihoemoțional, hormonal – metabolic etc. Diagnosticul VUH necesită o abordare multidisciplinară (urolog, nefrolog, neurolog, psiholog, neurochirurg, farmacolog, fizioterapeut etc) [198].

Impactul vezicii urinare hiperactive este înalt în populația adultă, afectând în special relațiile sociale, profesionale și a stimei de sine. Toate aspectele ale calității vieții pot fi afectate, de la încrederea în sine până la domeniile psihologice, sociale, economice și activității sexuale [157,199,200]. Un studiu britanic care include bărbați și femei a demonstrat că 36% din pacienți au fost afectați de această tulburare *foarte mult* sau le-a afectat *semnificativ* viața [157,201]. În alt studiu randomizat, 61% dintre pacienți cu VUH au fost nesatisfăcuți sau foarte nemulțumiți de starea lor urinară actuală [157].

Într-un studiu realizat în SUA la pacienți cu VUH, de către Andersson și colab., s-a stabilit o reducere a calității vieți la pacienții cu nocturie (2+ urinări pe noapte), iar Desrozier și colab. au raportat că calitatea vieții a scăzut odată cu creșterea frecvenței urinării și prezenței incontinenței urinare de urgență [202]. Cel mai deranjant simptom la pacienții cu VUH, asociat cu un impact moderat/sever asupra calității vieții, îl reprezintă urgența urinară. Incontinența urinară, poate avea consecințe psihologice și sociale severe, cum ar fi refuzul de a părăsi domiciliul fără o cunoaștere prealabilă a accesului la toalete [203].

Aproximativ o treime dintre pacienții cu VUH au incontinență urinară de urgență, iar acest lucru pare să aibă un mare impact asupra HRQoL [204]. Într-un studiu la pacienți cu VUH de gravitate ușoară și medie și cu incontinență urinară de urgență, Herdman și colab. au stabilit scăderea nivelului calității vieții cauzat în 45-48% cazuri de durere/disconfort, în 46-48% de anxietate/depresie, în 35-36% de afectarea activităților obișnuite, în 34-36% de afectarea mobilității și în 14-17% cauzat de îngrijirea de sine [205,206].

În cazul pacienților diagnosticați cu VUH, problema legată de calitatea vieții rămâne neelucidată: nu există claritate în legătură cu modul în care dereglările urologice și cele asociate afectează calitatea vieții, cum se schimbă aceasta în cazul tulburărilor de control al urinării la diverse niveluri ale organismului (vezico-uretral, sistemul nervos periferic, sistemul nervos central), și care este impactul factorilor psihoemoționali, cognitivi, comportamentali etc. [2,23,45,46,207]. Studiile care vor identifica acțiunea simultană a factorilor care influențează negativ calitatea vieții sunt de o importanță deosebită pentru a dezvolta un plan de management complex destinat acestei categorii de pacienți.

La femei se observă o varietate mai mare de tulburări în comparație cu bărbații și o prevalență mai ridicată a simptomelor sugestive pentru sindromul vezicii urinare hiperactive (incontinența urinară în 13% cazuri la femei vs. 5,4% cazuri la bărbați, frecvența urinară mai mare de 8 micțiuni pe zi în 19% femei vs. 12% bărbați, urgență micțională în 32,6% femei vs. 15,8% bărbați) [2,4]. Nocturia este simptomul cel mai des întâlnit al VUH, fiind prezent la 71,6% dintre bărbați și 91,5% dintre femei, alături de urgența micțională [2,208]. În plus, nocturia are o frecvență mai mare decât frecvența micțională (30,2% bărbați și 35,6% femei) și incontinența urinară de urgență (25,4% bărbați și 33,3% femei) [2,41].

Vezica urinară hiperactivă la femei este adesea legată de o reducere a satisfacției sexuale cauzată de pierderile incontrolabile de urină în timpul actului sexual, de nevoia urgentă și frecventă de a urina asociată cu disconfortul sexual sau de efectele secundare ale tratamentului medicamentos pentru VUH, cum ar fi diminuarea libidoului și reducerea lubrifierii naturale [2,209]. O jumătate din femeile cu incontinență urinară (50%) raportează probleme sexuale și scăderea dorinței sexuale [2,210]. Odată cu creșterea greutății fătului crește și riscul de VUH asociat cu incontinență urinară, în timp ce nașterea prin cezariană poate reduce probabilitatea apariției incontinenței urinare la femeile cu VUH [2,41].

Evaluarea fizică variază în funcție de gen. Pentru femei, examinarea pelviană este esențială și crucială, în timp ce la bărbați, este obișnuit să se efectueze o examinare digitală rectală pentru a evalua starea prostatei, împreună cu examinarea penisului [2,211].

Investigațiile pentru diagnosticul VUH sunt similare atât pentru bărbați, cât și pentru femei, însă investigații suplimentare sunt necesare la bărbați pentru a exclude obstrucția infravezicală. La bărbați, deseori VUH și obstrucția vezicii urinare pot coexista, fiind mai afectați de simptomele VUH [121].

Testarea urodinamică este o investigație importantă în diagnosticul VUH. Deși nu este absolut necesară înainte de inițierea tratamentelor comportamental și medicamentos, poate ghida managementul pacienților cu simptome mixte, simptome neobișnuite sau pentru a confirma/infirma prezența DO la pacienții refractari la terapia de primă linie [211–215]. Incidența DO a fost de 75% la bărbați și 36,8% la femei. În comparație cu hiperactivitatea detrusorului la femei cu VUH, la bărbați poate fi asociată cu obstrucția infravezicală. La bărbați, simptomele de urgență și incontinență sunt semnificativ asociate cu prezența DO, iar la femei, incontinența urinară de urgență și nocturia a fost semnificativ asociată cu DO [19,216].

Astfel, în baza analizei literaturii de specialitate se pot evidenția următoarele particularități:

- Ipotezele teoretice a controlului vezicii urinare și sfîcterului în geneza VUH în prezent sunt bine argumentate, însă nu sunt suficient elaborate și implementate metode specifice pentru

obiectivizarea acestor procese (urodinamice, neurofiziologice, imune ș.a.). Problema esențială este elaborarea metodelor informative de diagnostic a VUH la diferite etape ale bolii, *cât mai precoce posibil*.

- Factorii de risc ale VUH pot fi și genetici și dobândiți; acțiunea patogenă a factorilor de risc se poate manifesta la diferite nivele: vezico-uretral, sistem nervos periferic, spinal, cerebral.
- Componenta centrală include atât centre de reglare a vezicii urinare și sfîncterului, cât și centrele psihovegetative care creează condiții de facilitare/inhibare a funcțiilor vezico-sfîncterine. Există o influență bidirecțională între tulburările psihovegetative și VUH cu mecanisme biologice comune (neurogene, hormonale, metabolice, etc).
- Cercetările experimentale demonstrează că disfuncția severă și subclinică a sistemului nervos vegetativ este un factor cauzal ale VUH idiopatic, ce creează necesitatea de elaborare a metodelor diagnostice eficiente pentru depistarea disfuncțiilor vegetative subclinice. Activitatea sistemului nervos vegetativ poate influența funcția tractului urinar cu apariția simptomelor VUH și fără prezența unor semne organice urogenitale de afectare.
- Datele din literatură reflectă insuficiența informației referitor la corelarea indicilor investigațiilor urodinamice cu starea psihoemoțională a pacientului și procesele de reglare vegetativă al tractului urinar, ceea ce împiedică abordarea complexă și personalizată a pacienților cu VUH în procesul diagnosticului.
- Cercetările moderne ale patogeniei VUH reflectă participarea diferitor structuri cerebrale (trunchiului cerebral, cerebelul, rețeaua autonomă centrală etc), însă nu sunt elaborate metode diagnostice pentru practica clinică urologică, care ar evidenția nivelul și severitatea de afectare a proceselor de reglare cerebrală al tractului urinar. Prezența în creier a multiplelor zone și centre de reglare a căilor urinare inferioare, disfuncția cărora pot provoca simptome ale VUH sugerează existența a mai multor fenotipuri de VUH, care necesită un diagnostic și tratament diferit.
- Calitatea vieții la pacienții cu VUH este influențată considerabil de dereglările urologice și, în diferită măsură, de dereglările asociate. Diagnosticul precoce al VUH și tratamentul adecvat poate limita considerabil influența negativă a dereglărilor urologice și psihovegetative asociate asupra indicilor calității vieții pacienților.
- Diagnosticul VUH și indicarea tratamentului adecvat se bazează pe investigațiile clinice și paraclinice în baza teoriilor moderne ale patogeniza acestei afecțiuni (miogenă, neurogenă, urotelială, uretrogenă).

2. MATERIALE ȘI METODE

2.1. Caracteristica generală, *design*-ul studiului, criterii de includere și excludere

Proiectul de cercetare a fost realizat în perioada anilor 2019-2024, în cadrul Catedrei de urologie și nefrologie chirurgicală a IP Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, șef catedră dr. hab. șt. med., prof. univ., Tanase Adrian.

Pentru realizarea obiectivelor s-a planificat un studiu transversal bazat pe materialele de examinare clinice și paraclinice a pacienților, care s-au adresat la cabinetul consultativ specializat al Policlinicii IMSP Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga” din Republica Moldova, pe investigațiile paraclinice urodinamice realizate în cadrul Centrului de Sănătate pentru Tineri „Neovita” și pe investigațiile clinico-neurofiziologice realizate în Clinica Universitară „Neuronova” (Chișinău). Investigațiile și procesul de analiză multidimensională a informației au fost ghidate de catedra de urologie și nefrologie chirurgicală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Diagnosticul vezicii urinare hiperactive a fost stabilit conform: recomandărilor *International Continence Society* (ICS); *guideline*-urilor internaționale *European Association of Urology* (EAU) „Simptomele tractului urinar inferior non-neurogene la femei” (2021); *American Urological Association (AUA) / The Society of Urodynamics and Female Urology (SUFU)* „Diagnosticul și tratamentul vezicii urinare hiperactive non-neurogene la adulți (2019), care includ: 1) colectarea anamnezei; 2) aplicarea chestionarelor clinice validate; 3) examinarea clinică urologică; 4) investigații de laborator (analiza generală de urină, urocultura); 5) examinarea paraclinică de urodinamică.

Numărul necesar de pacienți pentru cercetare (studiu transversal) a fost determinat prin utilizarea următoarei formule, recomandate în literatura de specialitate [217]:

$$n = (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times 2 \times \frac{P(1 - P)}{D^2} \quad (2.1)$$

Z_{α} – la o semnificația statistică de 95.0%, α are valoarea de 0.05, iar coeficientul $Z_{\alpha} = 1.96$

Z_{β} – la setarea convențională a puterii statistice la 95%, $Z_{\beta} = 1.645$

D – diferența pentru detectare (dimensiunea efectului – *effect size*) – diferența între grupuri ar trebui să fie 25% (0.25)

$P(1-P)$ – varianța estimată; conform datelor de literatură, prevalența OAB la femei este de 24%, astfel că varianța estimată este de $0.24 \times 0.76 = 0.1824$

Introducând datele în formula, am obținut:

$$n = (1.96 + 1.645)^2 \times 2 \times 0.1824 / (0.25)^2 = 75.85 \text{ persoane}$$

Astfel, în cadrul studiului, au fost înrolate 76 de femei sănătoase și 76 de femei cu VUH.

Criterii de includere în cercetare a pacienților cu vezica urinară hiperactivă:

1. Pacienți de sex feminin.
2. Paciente cu vârstă cuprinsă între 18-68 ani.
3. Acceptul prin semnarea consimțământului informat.
4. Diagnostic clinic urologic confirmat al vezicii urinare hiperactive conform criteriilor de diagnostic internaționale stabilite de către *International Continence Society*, *European Association of Urology* și *American Urological Association / The Society of Urodynamics and Female Urology*.
5. Paciente fără depresie sau cu depresie ușoară, evaluată în baza chestionarului pentru depresie (PHQ-9) – au fost incluse femeile cu indicele <9.
6. Paciente cu variabilitatea duratei ciclului menstrual în normă (calculată conform indicelui duratei fazei menstruale foliculare) [218].
7. Paciente fără simptomele severe ale menopauzei, evaluate conform Scalei de evaluare pentru menopauză (MRS) – au fost incluse femeile cu indicele <16 [219].
8. Paciente cooperante.

Criterii de excludere din cercetare a pacienților cu vezica urinară hiperactivă:

1. Incontinența urinară de stres ca simptom predominant la screening; paciente cu incontinență urinară de urgență moderată/severă (ICIQ-UI <5); obstrucție infravezicală (Q_{max} <12 mL/sec); paciente cu urina reziduală postmicțiune >100 ml determinată prin ultrasonografie; un volum total mediu zilnic de urină >3000 mL (consemnat într-un interval de 3 zile din calendarul micțional).
2. Intervențiile asupra tractului urinar, afecțiuni oncologice și inflamatorii ale organelor bazinului mic și tractului urinar; disfuncția neurogenă a vezicii urinare (afecțiuni cerebrale, patologii degenerative și demielinizate ale SNC, afecțiuni organice ale măduvei spinării etc), paciente cu maladii psihice; afecțiuni ginecologice în faza de acutizare; dereglări endocrine în faza de acutizare.
3. Femei gravide.

Criterii de includere în cercetare pentru lotul de persoane sănătoase:

1. Acceptul prin semnarea consimțământului informat.
2. Persoane de sex feminin.
3. Persoane cuprinsă între 18 – 65 ani.
4. Persoane fără afecțiuni în faza de acutizare.
5. Lipsa gravidității.

6. Persoane cooperante.

Vârsta medie a femeilor fără VUH a fost de 40.43 ± 10.38 , iar în lotul de studiu – 43.67 ± 12.82 , diferențele dintre grupe nefiind semnificative statistic conform medianelor ($W = 2515.500$, $p = 0.1702$). Locul de trai al femeilor sănătoase a fost de 39 (51.31%) în mediul rural și 37 (48.68%) în mediul urban, iar în lotul de studiu – 34 (44,73% – rural) și 42 (55.26% – urban), diferențele privind aceste frecvențe fiind statistic nesemnificative ($\chi^2 = 0.6546$, $p = 0.4185$, $p_{\text{Fisher}} = 0.5162$). În baza caracteristicilor individuale ale persoanelor înrolate în studiu, nu s-a observat lipsă de omogenitate după vârstă și loc de trai.

Conform scopului și obiectivelor propuse, a fost creat design-ul studiului și algoritmul investigațiilor (figura 2.1., 2.2.).

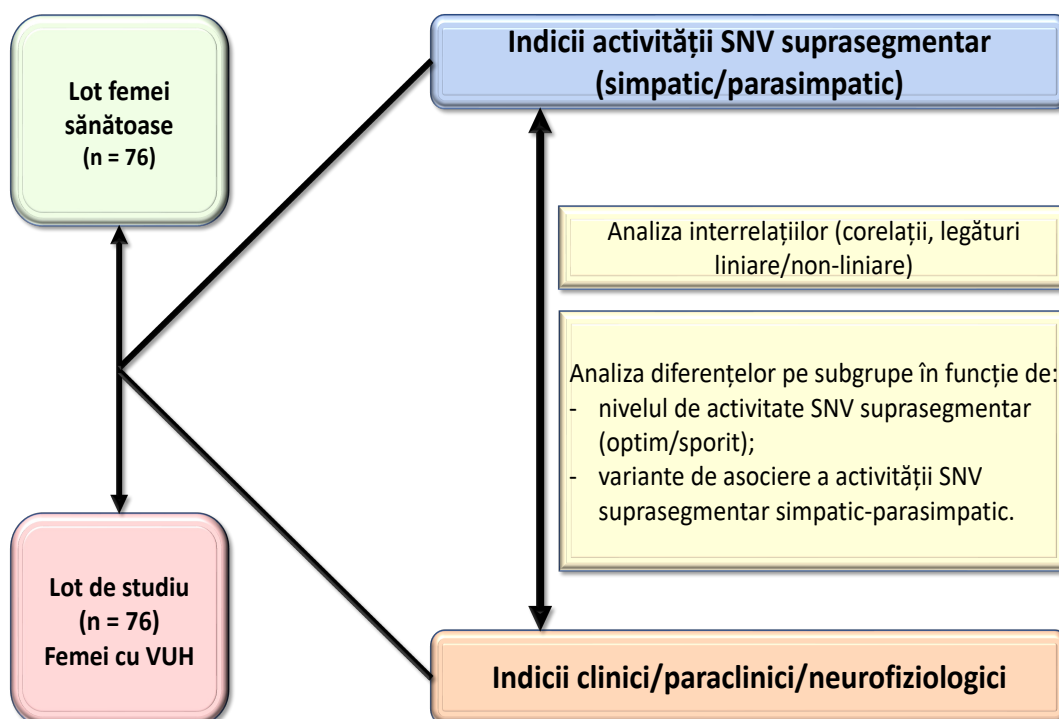


Figura 2.1. *Design-ul studiului*

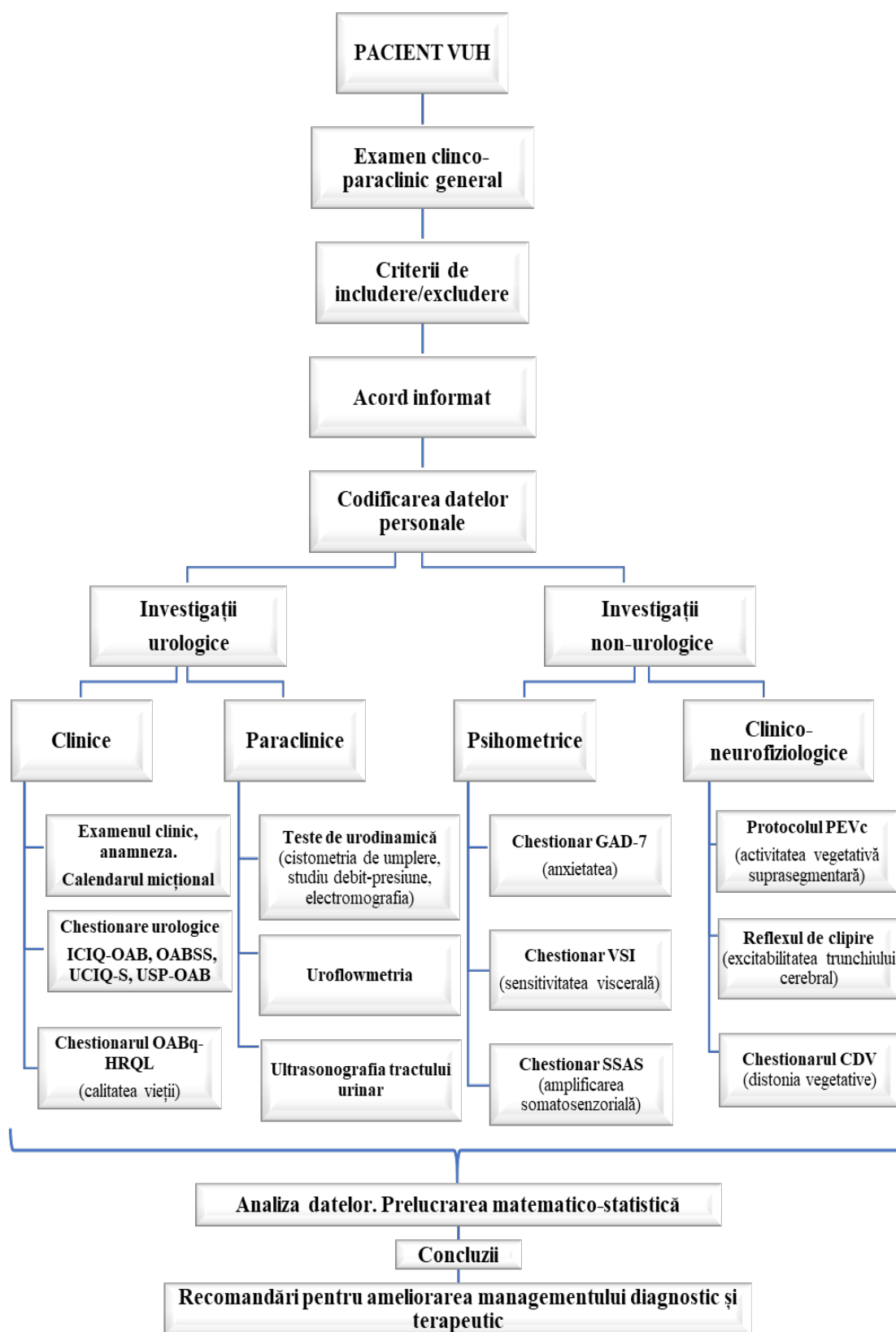


Figura 2.2. Algoritmul investigațiilor aplicate pacienților cu vezică urinară hiperactivă

Pentru realizarea scopului și obiectivelor de studiu propuse, s-a stabilit următorul algoritm de analiză a datelor colectate:

- 1) Evaluarea efectului general al indicilor de activitate vegetativă suprasegmentară (A1 – parasimpatică; A2 – simpatică) asupra indicilor clinici ai VUH – prin identificarea relațiilor liniare și non-liniare (corelații, modele GAM);
- 2) Investigarea expresiei indicilor clinici în funcție de nivelul activității SNV suprasegmentar trofotrop/ergotrop (optim/sporit) – evaluare comparativă (test Kruskal-Wallis, test *post-hoc* Conover-Iman);
- 3) Investigarea impactului asupra indicilor clinici a diferitor variante de asociere a activității SNV simpatic-parasimpatic – evaluarea comparativă (test Kruskal-Wallis, test *post-hoc* Conover-Iman).

2.2. Examenul urologic clinic și paraclinic

În vederea diagnosticării VUH, inițial s-a evaluat detaliat istoricul medical a pacientelor, obținând informații despre momentul apariției, evoluția și durata simptomelor. Au fost elucidate simptomele predominante ale simptomele tractului urinar inferior: urgența micțională, frecvența urinară, nocturua și incontinența urinară de urgență. În cazul în care era prezentă incontinența urinară, s-a stabilit tipul acesteia, deoarece poate coexista atât incontinența urinară de stres, cât și cea de urgență [220].

Evaluarea clinică obiectivă a inclus examenul abdomenului pentru a identifica prezența/absența unei vezici palpabile sau a maselor. De asemenea, a fost efectuat examenul ginecologic prin evaluarea vaginitei atrofice și a prolapsului organelor pelvine [169].

La vizita inițială, participantelor în studiu li s-a explicat pe larg calendarul micțional de către coordonatorii studiului. Fiabilitate înaltă al calendarului micțional, a permis evaluarea clinică a simptomelor VUH, în special pentru incontinența urinară, urgența și frecvența urinară. Paciente au completat calendarul micțional pentru 24 de ore (Anexa 8).

Indicatori evaluați din calendarul micțional au fost frecvența urinării diurne și nocturne, volumul lichid administrat în 24h (VLA24), volumul total urinat (VTU24) în 24h, volumul la fiecare urinare, volumul mediu de urină eliminat într-o perioadă de 24 de ore, volumul de urină diurn și nocturn (VTUN), prezența episoadelor de incontinență urinară.

Calendarul micțional s-a utilizat la fel pentru a determina indicele nocturiei (IN), care a fost egal cu raportul dintre volumului total de urină urinat noaptea și volumul maxim urinat pe parcursul la 24h. Dacă IN a fost mai mare de 1, atunci se considera că producția de urină nocturnă depășește capacitatea funcțională a vezicii urinare, care este o consecință a poliuriei nocturne sau a unei scăderi a capacității nocturne a vezicii urinare sau o combinație a ambelor

[155].

Evaluarea pacienților cu nocturie s-a efectuat prin completarea calendarului micțional prin evaluarea capacității funcționale nocturne a vezicii urinare (CFV) pe o perioadă de 24 de ore, ce a permis clasificarea nocturiei într-una din cele patru categorii de bază: poliurie globală, poliurie nocturnă, capacitate redusă a vezicii urinare și mixtă.

Cantitatea de urină produsă noaptea a fost cuantificată folosind indicele de poliurie nocturnă (IPN), care este calculat ca volumul total de urină nocturnă (VTUN) împărțit la volumul de urină pe 24 de ore. VTUN este definit ca volumul total urinat în timpul nopții, inclusiv volumul primei micțiuni din dimineața următoare.

S-a efectuat calculul capacității nocturne a vezicii urinare (ICNV). Reducerea capacității vezicii urinare nocturne poate fi diagnosticată prin ICNV, unde valorile peste zero indică faptul că nocturica apare la volume urinate mai mici decât volumul maxim urinat în 24 de ore [155].

Interpretarea scorului mediu a percepției pacientului a intensității urgenței micționale (PPIUS) s-a efectuat prin evaluarea fiecărei micțiuni de la 0 până la 4: 0 - Fără urgență. 1 - Urgență ușoară. 2 - Urgență moderată. 3 - Urgență severă. 4 - Incontinență de urgență [221].

Toți subiecții de studiu au completat calendarul micțional legat de gradul sensibilității vezicii urinare (SR-BDurata), timp de 24 h. Calendarul micțional conținea o scară analoagă vizuală (VAS) pentru a evalua senzația percepută de plinătate a vezicii urinare, variind de la vezica urinară goală la vezica urinară plină și o scară de 4 puncte pentru a evalua percepția de dorință / urgență: 0 - fără senzație de vezică urinară, 1 - urinarea poate fi amânată pentru mai mult de 30 de minute, 2 - urinarea poate fi amânată cel puțin 10 minute, 3 - trebuie să urineze acum. Gradul 3 este considerat *urgență micțională* [116].

Am determinat scorul total al urgenței micționale, numit și indicele total al urgenței și frecvenței urinare (TUFS). TUFS a fost derivat din datele calendarului micțional, în care pacienții își notează nivelul de urgență la fiecare urinare în conformitate cu PPIUS scara (0-4). TUSF se calculează ca media evaluărilor sumare ale intensității urgenței micționale în 24 de ore [222,223].

Chestionarele sunt instrumente esențiale de cuantificare în studiile științifice care evaluează pacienții cu VUH [224].

Chestionarul simptomelor vezicii urinare hiperactive (ICIQ-OAB) este un chestionar scurt, cu o sensibilitate psihometrică ridicată, pentru a evalua specific vezica urinară hiperactivă la pacienți (Anexa 9) [225].

Versiunea originală în limba engleză a ICIQ-OAB, a fost recent tradusă și validată în limba română, fiind considerat un chestionar simplu, scurt și autoadministrabil [225,226].

Chestionarul ICIQ-OAB investighează simptomele legate de micțiune asociate cu problemele vezicii urinare prin patru întrebări de bază: întrebarea 3a investighează prezența urinării frecvente, întrebarea 4a evaluează prezența nocturiei, iar întrebările 5a și 6a - prezența urgenței și a incontinenței urinare de urgență, respectiv. Cu cât valoarea este mai mare, cu atât afectarea este mai mare [227].

Un alt chestionar al simptomelor vezicii urinare hiperactive (OABSS) propus de Centrul Medical Japan Red Cross pentru a evalua deranjul cauzat de simptomele VUH din ultima săptămână. Chestionar a fost folosit tradus în limba română și validat [228].

Calculul scorului total al OABSS include suma scorurilor de la mai multe elemente, cum ar fi frecvențele diurne și nocturne, precum și urgența și incontinența de urgență. Scorul mai mare indică o VUH mai severă. Există 3 praguri în OABSS. Un scor total de 5 sau mai puțin este definit ca fiind ușor, un scor între 6-11 ca moderat, iar scorul total de 12 sau mai mult este considerat VUH severă [229].

Scorul OABSS este pe larg folosit pentru a identifica pacienții cu VUH, a evalua severitatea VUH și monitorizarea pacienților în dinamică [230,231].

Chestionarul privind severitatea și impactul simptomelor de urgență urinară (USIQ-S) evaluează simptomele de urgență independent de incontinența urinară de urgență. USIQ-S este un chestionar ușor de înțeles, cu o validitate adecvată pentru utilizare în cercetare și în practica clinică pentru a descrie severitatea bolii [232].

Chestionarul USIQ-S este tradus în limba română și validat. Scoruri mai mari indică simptome de urgență mai severe și un impact mai mare asupra calității vieții [231,232].

Profilul simptomelor urinare (USP-OAB) este un instrument excelent al prezenței și identificării tulburărilor urinare [233]. USP-OAB a fost, de asemenea, stabilit de a fi o unealtă validată și fiabilă pentru evaluarea simptomelor de urgență urinară. Punctul forte al acestui instrument este capacitatea sa de a marca senzația de urgență urinară pe o scală continuă cu diferite grade de severitate [232,234].

Chestionarul percepției pacientului privind starea vezicii urinare (PPBC) a fost elaborat pentru pacienții cu probleme urinare ca o evaluare globală a stării vezicii urinare, care evaluează impresia subiectivă a pacienților cu privire la problemele lor urinare actuale [210]. PPBC a demonstrat o fiabilitate re-test într-un mic eșantion de pacienți cu VUH [210].

Am aplicat chestionarul de evaluare al impactului asupra calității vieții a VUH (HRQoL - OABq). Acest chestionar este compus din 2 domenii: scala prescurtată de evaluare a simptomelor de deranjament al vezicii urinare hiperactive (OAB-q), ce constă din subscala simptom-deranjament (6 itemi) și Chestionarul de evaluare al impactului asupra calității vieții a

VUH (HRQoL) (25 itemi).

S-a evaluat fiecare dintre itemii de deranjare a simptomelor VUH pe o scară Likert de la 1 la 6 (1=nici unul, 6=foarte mult). Scorurile mai mari ale deranjului simptomelor VUH și scorurile mai scăzute ale HRQoL indică un impact mai mare [48].

Potrivit recomandărilor ale ICS din 2017, investigația urodinamică are o indicație general acceptată pentru evaluarea vezicii urinare hiperactive [1].

Pacienților li s-a cerut să întrerupă orice medicament care ar putea afecta actul de micțiune cu cel puțin 1 săptămână înainte de a participa la investigația de urodinamică.

Pentru că infecțiile tractului urinar pot fi confundate cu simptomele tractului urinar inferior din cadrul VUH, pacientelor s-au efectuat investigații de laborator: analiză generală de urină și urocultura (la necesitate) [98,100,235].

Pentru a exclude problemele de golire a vezicii urinare, pacientele au fost investigate ecografic și au fost efectuate măsurări asupra cantității de urină reziduală rămasă după micțiune, valorile de referință normale fiind de 7-10 ml [183].

Investigațiile urodinamice au fost efectuate în baza regulamentului de standardizare ICS [181]. Calitatea înregistrării a fost monitorizată pe tot parcursul investigării și au fost luate măsuri de remediere pentru orice problemă tehnică apărută în timpul testării.

Studiile urodinamice au inclus teste de uroflowmetrie, cistometrie de umplere, studiul debit-presiune în timpul actului de micțiune și electromiografia non-invazivă.

Uroflowmetria s-a realizat prin studierea fluxului urinar (*Wireless uroflowmeter Flowzig with bluetooth, Medica S.p.A., Italia*), împreună cu măsurarea volumului rezidual post-micțiune ecografic înainte și după investigație. Rezultatul obținut a fost considerat valid în cazul unei rate maxime de flux (Q_{max}) la un volum de urinare mai mare de 150 ml și mai mic de 400–500 ml, pentru evitarea întinderii excesive mușchiului detrusor și scăderea contractilității lui, creând, în consecință, un rezultat fals. Scannerul cu ultrasunete (*SANOLINE G40, BVI-3000, Siemens Medical Solution USA, Inc.*), a fost folosit pentru măsurarea volumului urinei reziduale postmicționale (PVR).

S-au evaluat indicii uroflowmetrici: debitul urinar maxim (Q_{max}), debitul urinar mediu (Q_{ave}), volumul urinat (VU), timpul de urinare, timpul până la atingerea Q_{max} . Indexul urinării (FI) s-a calculat ca debit urinar maxim împărțit la debit urinar mediu (Q_{max}/Q_{ave}), fiind interpretat ca marker potențial pentru confirmarea simptomelor VUH, cu cât FI este mai mic, cu atât este mai probabil prezența VUH (figura 2.3).



Figura 2.3. Uroflowmetrie. Detrusor hiperactiv idiopatic

Studiile urodinamice (UDS) *multi-channel* (*PICO SMART, Computerized sistem for urodynamics, Medica S.p.A., Italia*) au fost efectuate cu un program de software Windows 10 compatibil cu DICOM, HL7 ce conține aplicații în debitmetrie, cistometrie, cistometrie uretrală, studiu debit-presiune, electromiografie, cu efectuarea investigațiilor în poziție așezată (figura 2.4).

Toți pacienții au efectuat UDS cu două canale, care a implicat cistometria de umplere folosind un cateter uretral cu două lumeni de 6Fr (*2CYS-6L, Medica S.p.A., Italia*) și un cateter cu balon rectal 12 Fr (*2AR-12T, Medica S.p.A., Italia*) pentru a măsura presiunea abdominală. Ambele catetere au fost fixate cu bandă adezivă în siguranță în vecinătatea meatului uretral extern la 12 cm și respectiv la anus la 9 cm, pentru a evita deplasările accidentale. Balonul cateterului rectal a fost umflat până a fost prezentă o presiune pe software-ul computerului urodinamic, cu maxim 2 ml de soluție salină sterilă instilat. Apoi, acestea au fost conectate la sistemul urodinamic avansat (*PICO SMART, Medica S.p.A., Italia*). Fiecare transductor a fost setat la presiunea atmosferică zero înainte de fiecare investigație, cu pacientul în poziție șezândă, la nivelul vezicii urinare. Calitatea semnalului cateterelor a fost verificată de mai multe ori, prin testul cu tuse sau efort abdominal, înainte de începerea înregistrării, cu intervale regulate pe durata monitorizării și înainte de finalizarea procedurii. Soluția salină izotonică (sol. NaCl 0,9%) a fost infuzată cu o rată de 25 ml/min, pregătită la temperatura camerei pentru umplere.



Figura 2.4. Sistemul de Urodynamică multi-chanel *PICO SMART*, Computerized sistem for urodynamics, Medica S.p.A., Italia

Pacienților li s-a cerut să raporteze senzațiile lor vezicale la diferite niveluri de intensitate crescândă (prima senzație de umplere, dorința normală de a urina, dorința puternică de a urina și urgența) conform recomandărilor ICS. Volumul la care au apărut aceste senzații a fost înregistrat, iar umplerea a continuat până când pacientul a experimentat urgență. După ce vezica urinară a fost plină, s-a evaluat sensibilitatea vezicală prin măsurarea volumelor la prima senzație de a urina (ml), senzația normală de a urina (ml), senzația intensă de a urina (ml), imperiozitatea, durerea, capacitatea cistometrică maximă a vezicii urinare (ml), complianța vezicii urinare (ml/cm H₂O), testele de provocare (sunetul apei curgătoare) și permisiunea de a urina și plasate etichetele pentru a documenta aceste evenimente. La finele investigației, urmele de presiune și debit au fost analizate pentru a exclude prezența artefactelor.

Contrația involuntară a detrusorului în timpul examinării urodinamice a fost considerată relevantă dacă presiunea detrusorului a depășit 5 cmH₂O și a revenit la niveluri mai mici. Dacă pacienta a raportat o urgență de a urina, dar volumul de urină infuzată a fost <150 ml și s-a

înregistrat contracție fazică a detrusorului, aceasta a fost diagnosticată clinic cu VUH. DO a fost considerată prezentă dacă s-au observat contracții involuntare spontane fazice sau provocate ale detrusorului în timpul cistometriei de umplere. DO a fost descris ca fiind o hiperactivitate detrusoriană definit urodinamic ca un Q_{max} de >20 ml/s împreună cu un $P_{detQ_{max}}$ de >30 cmH₂O la UDS (figura 2.5).

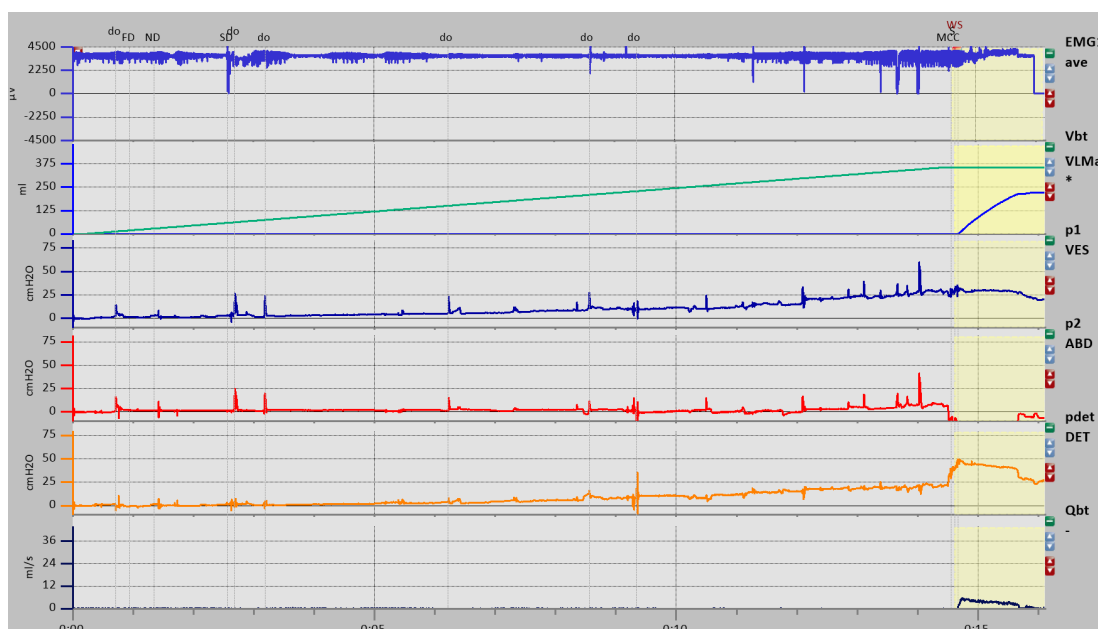


Figura 2.5. **Investigația de urodinamică. Vezica urinară hiperactivă cu detrusor hiperactiv**

La toate pacientele, care nu au dezvoltat hiperactivitate detrusoriană (creștere fazică a presiunii detrusorului >5 cmH₂O), s-au efectuat măsurări provocatoare suplimentare pentru a dezvălui orice hiperactivitate detrusoriană ascunsă (ascultarea apei curgătoare). Dacă pacienta a raportat o nevoie urgentă de a urina după infuzarea a 250 ml și nu s-a înregistrat nicio creștere a urmelor de presiune detrusoriană, atunci această constatarea a fost considerată normală.

Contractilitatea detrusorului a fost evaluată folosind Presiunea Isovolumetrică Proiectată (PIP1) la femei, calculată prin sumarea debitului urinar maxim (Q_{max}) + presiunea detrusorului la Q_{max} ($P_{detQ_{max}}$).

Monitorizarea s-a încheiat printr-un studiu debit-presiune în timpul micțiunii, atunci când pacientele au simțit o umplere severă a vezicii urinare și nu au putut întârzia urinarea, la atingerea capacității cistometrice maxime a vezicii urinare. Studiul debit-presiune a fost realizată cu un uroflowmetru fără fir bazat pe PC (Wireless uroflowmeter Flowzig with bluetooth, Medica S.p.A., Italia). După finalizarea testului de urodinamică, a fost măsurat volumul PVR.

2.3. Evaluarea indicilor psihovegetativi și neurofiziologici

Vezica urinară hiperactivă se caracterizează prin prezența multipleror dereglări psihoemoționale și psihovegetative [12], în special cu predominarea psihovegetative anxioase

[236,237].

Anxietatea generalizată a fost determinată prin aplicarea chestionarului GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder-7), elaborat de Spitzer et al. [39]. Pentru depistarea precoce a pacienților cu anxietate și determinarea nivelului anxietății, în cadrul Protocolului Clinic Național PCN-278 (Tulburări de Anxietate) se recomandă aplicarea a instrumentului GAD-7 (Anexa 10).

Pentru evaluarea anxietății specifice la pacienți s-a aplicat chestionarul sensibilității viscerale (VSI), fiind un instrument multidimensional validat, care evaluează senzațiile somatice specifice atacurilor de panică (de exemplu „devin neliniștită când merg într-un restaurant nou”), disconfortul cognitiv (de exemplu incapacitatea de a se concentra) și frica de disfuncția observabilă public. Este constituit din 15 întrebări situaționale care exprimă simptomele ca răspuns la evenimente din viață. Scorul total variază de la 0 (fără anxietate specifică) la 75 (cu anxietate specifică) [238].

Scala amplificării somatosensoriale (SSAS) s-a folosit în evaluarea sensibilității percepute la mai multe senzații corporale neplăcute, majoritatea dintre ele nefiind legate de VUH. Această scală are o consistență internă adecvată și o fiabilitate test-retest, sugerând că amplificarea poate fi o construcție unitară cu cel puțin un anumit grad de stabilitate în timp. Întrebările acoperă o gamă de senzații corporale incomode [116]. Scoruri mai mari indică niveluri mai mari de auto-conștientizare. Scorurile SSAS mai mari de 30 indica o condiție puternic somatizată; scorurile medii SSAS au fost de 24-29 [116].

Sensibilitatea complexului vezico-uretral a fost analizată și conform criteriilor clinice incluse în chestionarul autopercepției vezicii urinare (senzațiile vezicii urinare) și indicii calendarului micțional (gradul sensibilității vezicii urinare, scorul mediu percepției pacientului a intensității urgenței micționale).

Severitatea disfuncțiilor vegetative clinice a fost apreciată utilizând chestionarul pentru evidențierea distoniei vegetative (CDV) propusă de Вейн А.М. et al.. Chestionarul conține 11 întrebări, fiecare întrebare fiind apreciat cu un răspuns ”da” sau ”nu”, apreciate cu scoruri diferite (3-7). Conform acestui chestionar s-a apreciat *scoring*-ul [126].

Pentru realizarea obiectivelor propuse am utilizat metoda de determinare a potențialelor evocate vegetative cutanate [239]. Investigația potențialelor evocate vegetative cutanate (PEVc) ale creierului constă în înregistrarea răspunsurilor electrice ale creierului la semnale de natură exogenă, cum ar fi stimulii vizuali, auditivi și senzoriali, și de natură endogenă, care implică așteptarea, recunoașterea, luarea deciziilor și inițierea răspunsului motor. Potențialele evocate vegetative cutanate ale creierului reprezintă o metodă obiectivă, care permite aprecierea

cantitativă (amplitudinea undei simpatice și parasimpatice) și calitativă (prezența și raportul activității simpatice/parasimpatice).

În studiile din ultimii ani, pentru a investiga starea sistemului nervos vegetativ suprasegmentar, se utilizează PEVc [240].

PEVc reprezintă o metodă de înregistrare a modificărilor activității electrice în răspuns la stimularea electrică a pielii. Această metodă este utilizată pentru detectarea disfuncției sistemului nervos vegetativ suprasegmentar [241–243].

PEVc reprezintă un reflex format din trei elemente: aferent (legat de recepția informației), central (responsabil de prelucrarea informației) și eferent (legat de semnalul de răspuns emis) [240]. Avantajul acestei metode constă în siguranță și non-invazivitate.

Amplitudinea primei faze - A1 (mV) - este un indicator al funcției centrelor care controlează activitatea parasimpatică (trofotropă). A2 (mV) - amplitudinea celei de-a doua faze reflectă activitatea centrelor simpatice (ergotrope).

Investigațiile se realizau la două ore după masă, într-o încăpere liniștită, la o temperatură constantă, în poziție de ședere cu ochii deschiși, îndată după urinare (vezica urinară goală).

Electrodul pozitiv a fost plasat pe a doua falangă a degetului mijlociu, iar electrodul negativ a fost aplicat pe piele la nivelul spațiului al doilea interdigital la o distanță de trei centimetri față de pliul cutanat al articulațiilor metacarpo-falangiene. Electrocul de stimulare a fost aplicat pe degetul arătător al mâinii drepte. Înainte de începerea studiului, a fost selectată o valoare prag pentru intensitatea curentului. Pragul intensității curentului este definit ca deviația de la izolinie și senzația de "înțepătură" resimțită de pacientă.

Pragul subiectiv reprezintă starea de senzație a stimulului la care nu există deviație de la izolinie. Pragul obiectiv este asociat cu apariția deviației răspunsului de la izolinie. Stimularea a fost efectuată folosind o intensitate a curentului dublă sau triplă față de valoarea pragului. Pentru identificarea pragului de intensitate a curentului, s-a efectuat o singură stimulare cu creșterea amplitudinii de la 4 mA în sus. Au fost utilizate impulsuri electrice de formă rectangulară cu durată de 100-200 μ s. Stimulul repetat a fost efectuat la intervale de 60 de secunde. S-au efectuat nu mai mult de 5 stimulări care depășeau valoarea pragului dublu sau triplu (figura 2.6).

S-a constatat că în etiologia VUH idiopatică un rol important joacă activitatea neuronilor formației reticulare a trunchiului cerebral [35].

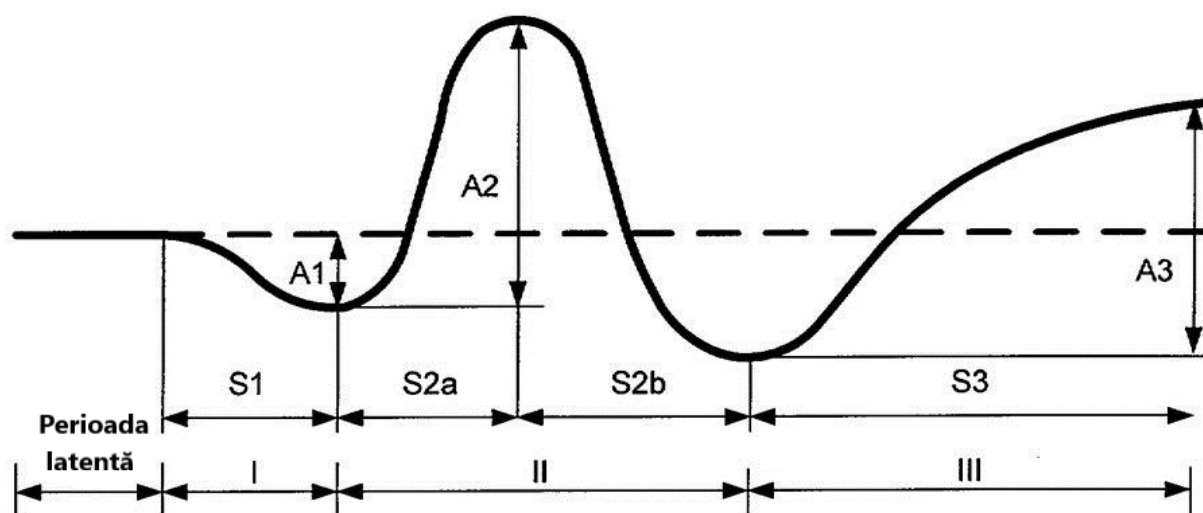


Figura 2.6. Indicii potențialului evocat vegetativ cutanat (PEVc) [240]

Dereglarea activității reflectorie a trunchiului cerebral a fost depistată la 93% pacienți cu VUH, însă lipsesc studiile care ar reflecta corelațiile acestor indici cu manifestările clinice, severitatea VUH. În trunchiul cerebral se află formația reticulară cu diferite centre de influență asupra micțiunii. Experimental s-a demonstrat că *nucleus reticularis pontis oralis* inhibă activitatea *pontine micturition centre (PMC)* și *pontine urine storage center* și este considerat ca *pontine micturition inhibitory area*. *Nucleus reticularis pontis oralis* inhibă activitatea detrusorului și a sfincterului uretral extern. [87] Determinarea activității reflectorie a trunchiului cerebral prin aplicarea reflexului de clipire, reprezintă integral starea funcțională a formației reticulate și respectiv reprezintă integral starea reflectoria a centrelor de micțiune [163]. Reflexul de clipire include partea aferentă (fibrelle nervului trigemen), partea eferentă (fibrelle nervului facial), nucleele acestor nervi și neuronii formației reticulare a trunchiului cerebral [34,244]. La general datele actuale reflectă ipoteza că VUH prezintă o disfuncție a formației reticulate [245].

Reflexul de clipire a fost înregistrat cu ajutorul unui electromiograf, "Neuro-MVP" (*Neuro-Soft*), folosind electrozi de suprafață în *musculus orbicularis oculi* în timpul stimulării electrice a primei ramuri a nervului trigemen în zona orificiului supraorbital, utilizând o schemă cu două canale care permite înregistrarea simultană a răspunsurilor de pe ambele părți. S-a determinat valorile prag a reflexului de clipire, stimularea a fost efectuată cu intensități de curent până la 10-15 mA. Durata impulsului de stimulare a fost de 1 ms. Intensitatea curentului a fost crescută treptat până la o valoare de 1,5-2 ori mai mare decât pragul, asigurând înregistrarea stabilă a răspunsurilor reflexelor la toți pacienții examinați. Pentru a evita deprinderea, stimularea a fost efectuată într-o ordine neregulată, cu o frecvență de 0,08 - 0,1 Hz. Investigațiile se realizau după micțiune (vezica urinară goală).

Pentru aprecierea integrativă a nivelului de excitabilitate reflectorie a trunchiului cerebral,

am determinat coeficientul excitabilității trunchiului cerebral în baza reflexului de clipire: $ERTC = Ds/Ls \times Dd/Ld$, [246] unde Ds - durata răspunsului undei R2 pe stânga; Ls - latența undei R2 pe stânga; Dd - durata răspunsului undei R2 pe dreapta; Ld - latența undei R2 pe dreapta.

Valorile ERTC au fost apreciate conform recomandărilor [247]:

- $ERTC > 1,3$ - excitabilitatea reflectorie înaltă a trunchiului cerebral.
- $ERTC = 0,7 - 1,29$ - excitabilitate reflectorie moderată (normală) a trunchiului cerebral.
- $ERTC \leq 0,69$ - excitabilitate reflectorie diminuată a trunchiului cerebral.

La persoanele sănătoase în majoritatea cazurilor (mai des de 90%) se determină varianta moderată de excitabilitate reflectorie a trunchiului cerebral.

2.4. Prelucrarea matematico-statistică

În cadrul studiului, datele colectate de la subiecți au fost introduse în fișiere tabulare în format *.xlsx (Microsoft Excel, SUA) și *.sav (IBM SPSS v. 27, SUA). Prelucrarea statistică a datelor a fost realizată în programele specializate de analiză statistică IBM SPSS v.27 (SUA), R Studio (R Project, SUA) și MedCalc (MedCalc, Belgia). În cadrul bazei de date, au fost prezente variabile de tip continuu (indici clinici și paraclinici, scoruri totale ale chestionarelor), ordinale (răspunsuri la itemii chestionarelor) și categoriale (bazate pe interpretarea variabilelor continue). Variabilele continue au fost verificate privind normalitatea distribuției prin intermediul testului Shapiro-Wilk. Selecția testelor statistice aplicate a fost în corespundere cu particularitățile datelor și a dimensiunii eșantionului.

Compararea frecvențelor observate în categorii discrete între două sau mai multe grupuri independente a fost realizat prin intermediul testului χ^2 (cu aplicarea corecției de continuitate, pentru ajustare), cu raportarea probabilității (p), probabilității în baza testului exact Fisher (în cazul tabelelor de contingență 2x2). De asemenea, după caz (tabele 2x2), s-a calculat raportul șanselor (*odds ratio*), fiind prezentat și intervalul de încredere (95%). Variabilele continue au fost prezentate prin statistici descriptive (mediana, media, deviația standardă, eroarea medie standard, interval intercvartilic, coeficienți de variație – CFV), iar diferențele dintre valoarea acestora în diferite grupuri independente, a fost testată în baza medianelor, prin intermediul testelor non-parametrice Mann Whitney U, Kruskal-Wallis și testului post-hoc Conover Iman. La prezentarea rezultatelor testelor Mann-Whitney s-a raportat valoarea testului (W) și probabilitatea (p). În cazul testului Kruskal-Wallis, s-a raportat valoarea testului (χ^2), gradelor de libertate (df – *degrees of freedom*), dimensiunii de efect (ϵ^2 - epsilon-pătrat) și probabilității (p). Interpretarea dimensiunii de efect (ϵ^2 - epsilon-pătrat) s-a realizat în baza următoarelor valori de referință: $\epsilon^2 \approx 0.01$ (mică), $\epsilon^2 \approx 0.06$ (medie), $\epsilon^2 \approx 0.14$ (mare) [248].

Compararea coeficienților de variație (CFV) în grupuri independente, s-a realizat în baza

metodei după Forkman, cu raportarea probabilității (p), valorii testului statistic (F) și intervalului de încredere ($\hat{I}_{95\%}$) [248].

Pentru evaluarea inter-relațiilor dintre variabilele continue, s-a utilizat analiza corelațională non-parametrică (corelații de tip Spearman), cu raportarea valorii corelației (ρ), probabilității (p), intervalului de încredere ($\hat{I}_{95\%}$) în baza *bootstrapping*-ului (1000 de iterații), dimensiunii de efect (z după Fisher). Interpretarea puterii corelațiilor Spearman (ρ) s-a realizat în baza recomandărilor după Dancey și Reidy (2004), astfel: foarte puternică ($\rho \geq 0.70$), puternică (0.40-0.69), moderată (0.30-0.39), slabă (0.20-0.29), lipsă sau neglijabil (0.01-0.19) (Dancey, 2004). În afară de analiza corelațională, s-au aplicat modele generalizate aditive (GAM – *generalized additive model*) pentru identificarea relațiilor liniare/non-liniare dintre variabilele dependente și independente, metoda reprezentând o combinație a regresiei liniare non-parametrice cu tehnicile statistice care utilizează termeni de netezire (*smooth terms*). Pentru rezultatele GAM, au fost raportate EDF (*effective degrees of freedom*, un EDF = 1 sau EDF $\sim$ 1 indicând o relație liniară), valoarea testului (F), interceptarea (valoarea așteptată a variabilei dependente atunci când variabile independente are valoarea 0), eroarea standard (ES), valoarea testului t (indică dacă parametrul diferă semnificativ de zero), probabilitatea privind interceptarea (p), cât și indicatori privind potrivirea modelului – R^2_{adj} (R -pătrat ajustat, reprezentând puterea explicativă a modelului prin estimarea nepărtinită a varianței explicate de model) și devianța explicată (indică proporția din devianța totală explicată de modelul GAM, fiind un indicator al variabilității datelor). Interpretarea puterii explicative a modelului (R^2_{adj}) s-a realizat în baza următoarelor valori de referință: 0-0.3 (slabă), 0.3-0.7 (moderată), >0.7 (întă). Interpretarea devianței explicate s-a realizat în baza următoarelor valori de referință: $<10\%$ (slabă), 10-50% (moderată), $>50\%$ (întă). Sinteza rezultatelor analizei inter-relațiilor dintre variabile dependente și independente s-a bazat pe listarea corelațiilor și modelelor GAM semnificative statistic, calculul mediei aritmetice privind puterea medie a corelațiilor și a puterii medii explicative (în baza devianței explicate) [249,250].

Reprezentarea grafică (*plotting*) a fost executată în software specializat (R-Studio) corespundere cu necesitățile de investigație, fiind realizate: grafice specializate pentru GAM (de tip combinat, cu normalizarea variabilelor pentru rescalare și expunere concomitent în grafic), grafice de distribuție a datelor (*distribution plots*), hartă termică (*heat map*) a corelațiilor, diagrame cutie cu mustăți (*boxplot*) diagrame cu bare (*bar plot*).

Valoarea $p < 0.05$ a fost considerată ca de referință, pentru constatarea prezenței semnificației statistice.

3. INTERRELAȚIILE INDICILOR CLINICI UROLOGICI ȘI NEUROFIZIOLOGICI LA PACIENTE CU VEZICA URINARĂ HIPERACTIVĂ

3.1. Indicii urologici, psihoemoționali, activității reflectorii a trunchiului cerebral și calității vieții în funcție de activitatea vegetativă suprasegmentară la pacienți cu vezică urinară hiperactivă

Actualmente această boală este privită nu doar din punct de vedere urologic. În literatură se discută dacă VUH este o patologie urologică sau a sistemului nervos vegetativ [25].

În viziunile moderne privind etiopatogeniei VUH, sistemul nervos vegetativ joacă un rol primordial. A fost stabilit că activitatea SNV simpatic este responsabil pentru depozitarea urinei, iar activitatea sistemului nervos parasimpatic (implicat în principal în golirea vezicii urinare) [251]. Pe de altă parte, activitatea sistemului nervos vegetativ joacă un rol esențial în excitabilitatea detrusorului, în procesele metabolice și trofice ale complexului vezico-uretral și în realizarea multiplelor reflexe micționale [251]. În prezent majoritatea studiilor se referă la analiza activității sistemului vegetativ segmentar la pacienții cu VUH. Rezultatele acestor investigații demonstrează un rol esențial al sistemului nervos vegetativ în geneza simptomelor la pacienții cu VUH și eficiența tratamentului aplicat. Pe de altă parte pacienții cu VUH se caracterizează prin dereglări psihoemoționale și psihovegetative polimorfe, care evidențiază o dereglare esențială a mecanismelor suprasegmentare de reglare a proceselor vegetative. Multiple dereglări afective în special anxioase în conceptele moderne sunt privite, ca dereglări vegetative suprasegmentare. Aceste date demonstrează, că dereglările vegetative suprasegmentare necesită un studiu profund pentru a aprofunda cunoștințele referitor la etiopatogenia maladiei.

Indicii de activitate vegetativă suprasegmentară (A1 – parasimpatic, A2 – simpatic) prezintă valori diferite la femeile cu VUH (n = 76) față de femeile fără VUH (n = 76):

- activitatea vegetativă suprasegmentară parasimpatică (A1) statistic semnificativ ($W = 885.500$, $p < 0.001$) era mai mare la femeile cu VUH față de cele din lotul fără VUH (media/DS 0.7039 ± 0.552 , mediana – 0.7000; VUH – 1.2371 ± 0.5942 , mediana – 0.9300);
- activitatea vegetativă suprasegmentară simpatică (A2) statistic semnificativ ($W = 909.500$, $p < 0.001$) era mai mare la femeile cu VUH față de cele din lotul fără VUH (media/DS 3.4058 ± 0.0665 , mediana – 3.4000; VUH – 4.4417 ± 1.2574 , mediana – 4.0100);
- la femeile cu VUH, se atestau coeficienți de variație mult mai înalți ca la femeile sănătoase pentru indicii A1 (0.4803 vs. 0.0785) cu semnificație statistică ($F = 0.03260$, $p < 0.001$), cât și pentru indicii A2 (0.2831 vs. 0.0195) cu semnificație statistică ($F = 0.00512$, $p < 0.001$).

În baza obiectivelor studiului, am explorat legăturile dintre indicii de intensitate a răspunsului vegetativ (A1 – parasimpatic, A2 – simpatic) și indicii clinici a VUH (urologici, activitatea trunchiului cerebral, impactul asupra calității vieții a VUH și indicii psihovegetativi), după următorul algoritm de analiză statistică:

- identificarea asocierii dintre A1 și A2 cu ceilalți indici prin intermediul calculului corelațiilor de rang *Spearman* (test non-parametric);
- stabilirea rolului de predictor individuali (pentru intensitatea răspunsului parasimpatic – A1; intensitatea răspunsului simpatic – A2) asupra variabilelor continue dependente (indicii clinici/paraclinici urologici; excitabilitatea reflectorie a trunchiului cerebral și indicii psihovegetative) la femei cu VUH, cu identificarea tiparului relației în (lineară/non-lineară) prin intermediul GAM (*Generalized Additive Model* – modele aditive generalizate) – metodă non-parametrică bazată pe regresie. Relațiile obținute au fost prezentate grafic prin intermediul graficelor specializate (variabilele A1 și A2 au fost normalizate pentru expunerea concomitentă în grafic combinat).

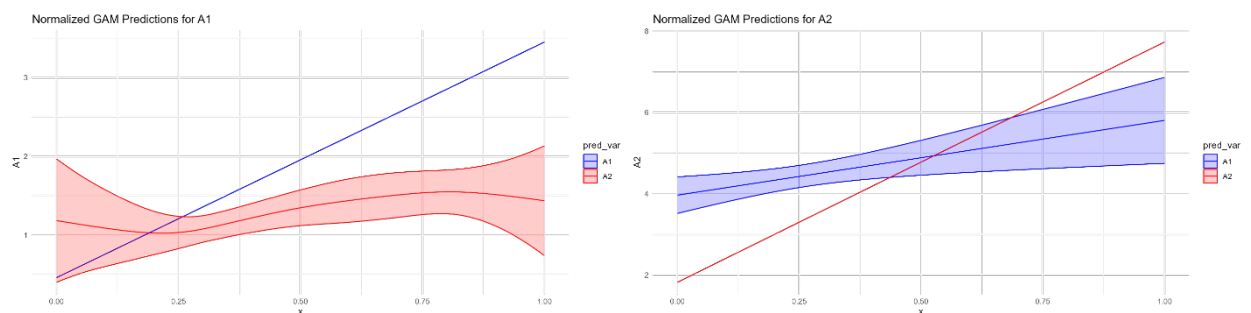


Figura 3.1. Graficele de predicție GAM dintre indicii activității vegetative suprasegmentare (A1/A2)

Notă: A1 – albastru; A2 – roșu.

Inițial am evaluat relațiile dintre cei 2 indici ai activității vegetative suprasegmentare (A1/A2) (Figura 3.1). Între A1 și A2 se observă o corelație pozitivă, moderată și semnificativă – $\rho = 0.36^{**}$, $p = 0.00149$, $\hat{I}_{95\%} (0.15, 0.53)$, $z_{\text{Fisher}} = 0.37$.

Analiza cu modele GAM a relevat următoarele particularități.

A1 ca predictor a A2: în modelul GAM, se observă o relație liniară semnificativă (EDF = 1, $F = 6,822$, $p = 0,0109$). Modelul include o interceptare semnificativă (Intercept = 4,4417, ES = 0,1389, $t = 31,97$, $p < 0,001$) și explică o cantitate redusă de varianță a A2 (R-pătrat ajustat = 0,072, devianța explicată = 8,44%), indicând un efect modest, dar semnificativ al lui A1 asupra A2.

A2 ca predictor a A1: în modelul GAM, relația non-liniară este marginal nesemnificativă (EDF = 2.896, $F = 2.333$, $p = 0.0636$). În ciuda unei interceptări semnificative (Intercept =

1.23707, $ES = 0.06496$, $t = 19.05$, $p < 0,001$), modelul explică o porțiune moderată a varianței în A1 (R -pătrat ajustat = 0,0918, devianța explicată = 12,7%), sugerând o interacțiune limitată, a A2 ca predictor asupra A1.

În cadrul studiului nostru, am început cu evaluarea dinamică a interacțiunilor dintre indicii activității vegetative suprasegmentare, A1 (activitatea parasimpatică) și A2 (activitatea simpatică). Prin utilizarea coeficientului de corelație Spearman, am identificat o corelație pozitivă, moderată și statistic semnificativă între acești doi indici, sugerând o interdependență în modularea răspunsurilor vegetative. Pentru a adânci înțelegerea naturii relației dintre A1 și A2, am implementat modele aditive generalizate (GAM), care permit explorarea și a relațiilor neliniare dintre variabile. Modelul GAM cu A1 ca predictor pentru A2 a indicat o relație liniară semnificativă, cu o varianță explicativă modestă, relevând influența notabilă a lui A1 asupra lui A2. Pe de altă parte, când A2 a fost folosit ca predictor pentru A1, modelul GAM a sugerat o relație non-liniară cu semnificație marginală. Deși interceptarea a fost semnificativă, capacitatea predictivă a modelului a fost moderată, ceea ce indică o influență limitată a lui A2 asupra lui A1.

Aceste rezultate subliniază o asimetrie în modul în care cele două componente ale activității vegetative interacționează, oferind astfel perspective valoroase asupra mecanismelor vegetative subiacente, ceea ce reflectă complexitatea reglării vegetative, cu implicații potențiale pentru investigațiile ulterioare legate de funcționarea vegetativă în contextul celorlalte variabile clinice.

În baza acestor rezultate, am realizat o analiză a impactului indicilor activității vegetative suprasegmentare (A1 – parasimpatic, A2 – simpatic) asupra indicilor clinici a VUH. Inițial am comparat expresia acestor indici la femei cu VUH în comparație cu femei sănătoase.

După cum se vede în tabelul din Anexa 1, compararea valorilor indicilor clinici între paciente cu vezică hiperactivă – VUH (lotul de studiu, VUH, $n = 76$) și femei sănătoase ($n = 76$) arată că la femei cu VUH statistic semnificativ sunt diferite medianele, ceea ce relevă că pe dimensiunile (grupuri de indici) analizate, starea de sănătate este mai agravată la femei cu VUH. Pe lângă aceasta, majoritatea indicilor analizați, au demonstrat diferențe statistic semnificative privind variabilitatea indicilor (coeficienții CFV), astfel:

- în cazul indicilor scorurile totale ale chestionarelor simptomatice (ICIQ-OAB, OABSS, USP-OAB, UCIQ-S) relevă o variabilitate statistic semnificativ mai înaltă la femei sănătoase, pe când la pacientele cu VUH, acestea au indicat o focusare a valorilor, spre valori mai grave (demonstrată și de apropierea valorilor mediilor și medianelor);
- o tendință similară s-a observat și pentru majoritatea indicilor stării psihovegetative (anxietății generale – GAD-7, distoniei vegetative – CDV, sensibilitatea viscerală asociată

anxietății – VSI), ceea ce relevă că la femei cu VUH se atestă o focusare a valorilor spre polul agravării, în comparația cu variația observată în grupul persoanelor sănătoase;

- în cazul grupului de indici urodinamici (IU, FSV, FSV_{WT}, FDV, SDV, MCC), pentru majoritatea acestora, se observă o variabilitate statistic semnificativ mai sporită a indicilor, ceea ce atestă, despre variația modificărilor paraclinice urologice la femei cu VUH;
- excitabilitatea reflectorie a trunchiului cerebral (ERTC) prezintă valori statistic semnificativ mai înalte a medianelor, precum și o variabilitate statistic semnificativ mai mare la paciente cu VUH față de femei sănătoase, ceea ce relevă că la acestea, ar putea exista o asocieră dintre modificările ERTC și prezența VUH.

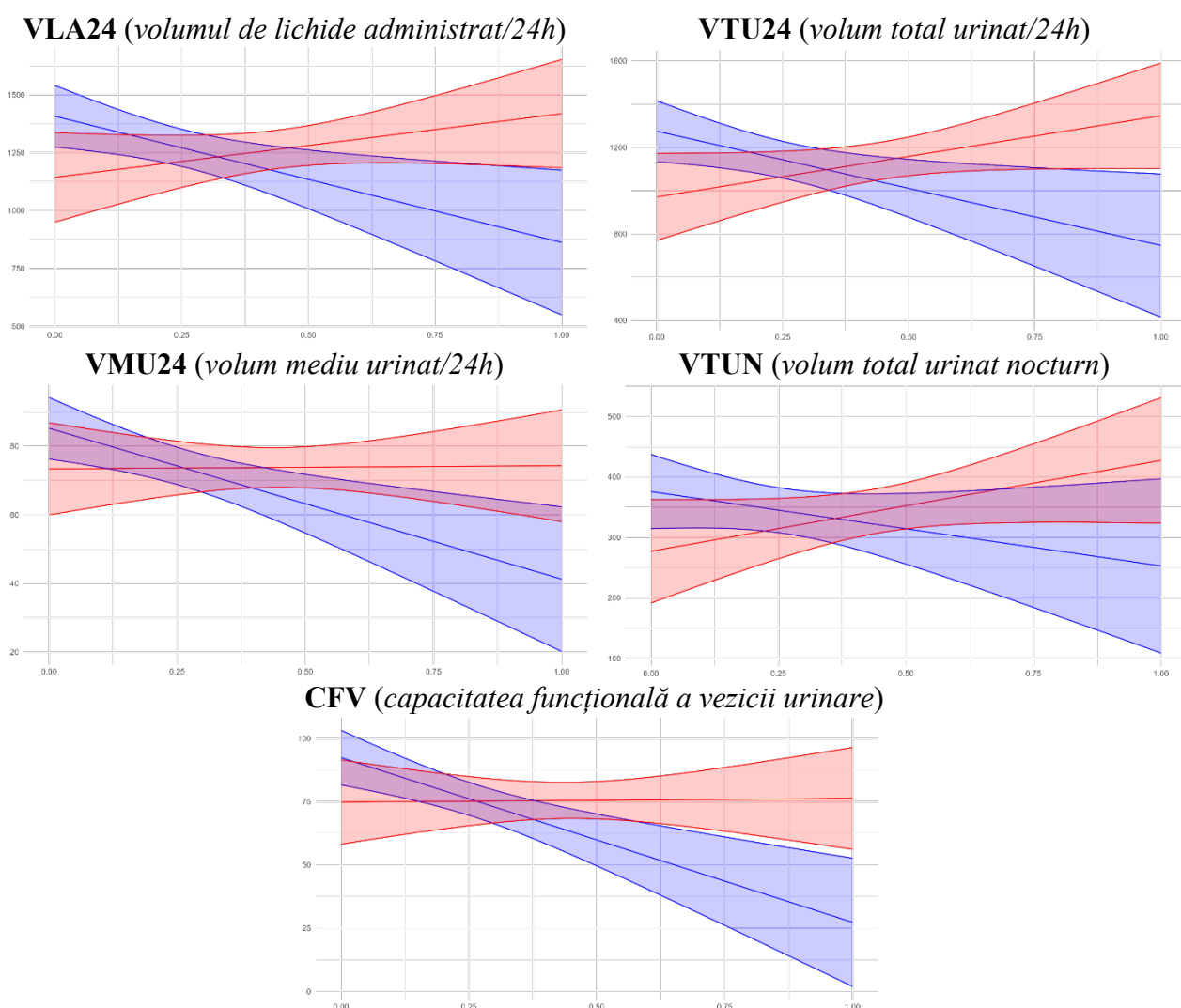


Figura 3.2. Graficele de predicție GAM normalizate pentru indicii autoraportați ai volumului funcțional al vezicii urinare (calendar micțional) versus predictorii A1/A2
 Notă: A1 – albastru; A2 – roșu.

Astfel, am analizat în continuare inter-relațiile dintre indicii activității vegetative suprasegmentare (A1 – parasimpatic, A2 – simpatic) cu indicii clinici ai VUH în cadrul grupului

de femei cu VUH per grupuri de indici în baza corelațiilor non-parametrice Spearman și a modelelor GAM (modele aditive generalizate).

Analiza statistică a corelațiilor Spearman și a modelelor GAM (Figura 3.2) pentru interrelațiile A1 și A2 cu indicii autoraportați ai volumului funcțional al vezicii urinare (calendarul micțional) au relevat următoarele:

1) VLA24 (volumul de lichide administrat/24h) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:

- parasimpatică (A1): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = -0.2219$, $p = 0.0540$, $\hat{I}_{95\%} (-0.4130, -0.0117)$, $z_{\text{Fisher}} = -0.2257$. Analiza GAM pentru VLA24 în funcție de A1 indică o relație liniară semnificativă ($\text{EDF} = 1$, $F = 6.86$, $p = 0.0107$), cu o interceptare semnificativă (1265.53, $\text{ES} = 41.09$, $t = 30.8$, $p < 0.001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = 0.0725$) și explică o porțiune redusă a varianței VLA24 (devianța explicată = 8.48%), sugerând o influență modestă, dar semnificativă a A1 ca predictor asupra VLA24.

- simpatică (A2): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = 0.1279$, $p = 0.2710$, $\hat{I}_{95\%} (-0.1304, 0.3783)$, $z_{\text{Fisher}} = 0.1286$. În cazul VLA24 cu A2, GAM dezvăluie o relație liniară nesemnificativă ($\text{EDF} = 1$, $F = 1.877$, $p = 0.175$), însă cu o interceptare semnificativă (1265.53, $\text{ES} = 42.42$, $t = 29.84$, $p < 0.001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = 0.0116$) și explică o porțiune foarte redusă a varianței VLA24 (devianța explicată = 2.47%), sugerând o influență neglijabilă a A2 ca predictor asupra VLA24.

2) VTU24 (volum total urinat/24h) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:

- parasimpatică (A1): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = -0.1947$, $p = 0.0919$, $\hat{I}_{95\%} (-0.4003, 0.0213)$, $z_{\text{Fisher}} = -0.1972$. La analiza GAM, se relevă o relație liniară dintre VTU24 și A1 semnificativă ($\text{EDF} = 1$, $F = 5.754$, $p = 0.019$), cu o interceptare semnificativă (1137.57, $\text{ES} = 43.49$, $t = 26.16$, $p < 0.001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = 0.0596$) și explică o porțiune redusă a varianței VTU24 (devianța explicată = 7.21%), sugerând o influență modestă, dar semnificativă a A1 ca predictor asupra VTU24.

- simpatică (A2): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = 0.1726$, $p = 0.1360$, $\hat{I}_{95\%} (-0.0822, 0.4112)$, $z_{\text{Fisher}} = 0.1743$. Modelul GAM pentru VTU24 față de A2 demonstrează o relație liniară nesemnificativă ($\text{EDF} = 1$, $F = 3.227$, $p = 0.0765$), însă cu o interceptare semnificativă (1137.57, $\text{ES} = 44.19$, $t = 25.74$, $p < 0.001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = 0.0288$) și explică o porțiune foarte redusă a varianței VTU24 (devianța explicată = 2.47%), sugerând o influență neglijabilă a A2 ca predictor asupra VTU24.

3) VMU24 (volum mediu urinat/24h) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:

- parasimpatică (A1): se atestă o corelație negativă slabă, dar statistic semnificativă – $\rho =$

-0.2652*, $p = 0.0206$, $\hat{I}_{95\%} (-0.4875, -0.0349)$, $z_{\text{Fisher}} = -0.2717$ (estimare fiabilă în baza intervalelor de încredere *bootstrapped*). Analiza GAM pentru VMU24 în raport cu A1 relevă o relație liniară semnificativă ($\text{EDF} = 1$, $F = 9.808$, $p = 0.00249$), cu o interceptare semnificativă ($\text{Intercept} = 73.808$, $\text{ES} = 2.773$, $t = 26.62$, $p < 0.001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = 0.105$) și explică o porțiune moderată a varianței VTU24 (devianța explicată = 11.7%), sugerând o influență modestă, dar semnificativă a A1 ca predictor asupra VTU24.

- simpatică (A2): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = 0.0005$, $p = 0.9963$, $\hat{I}_{95\%} (-0.2361, 0.2281)$, $z_{\text{Fisher}} = 0.0005$. Analiza GAM pentru VMU24 și A2, arată o relație liniară nesemnificativă ($\text{EDF} = 1$, $F = 0.004$, $p = 0.949$), însă cu o interceptare semnificativă ($\text{Intercept} = 73.808$, $\text{ES} = 2.951$, $t = 25.01$, $p < 0.001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = -0.0135$) și explică o porțiune foarte redusă a varianței VTU24 (devianța explicată = 0.00558%), sugerând o influență minimă sau deloc (neglijabilă) a A2 ca predictor asupra VTU24.

4) VTUN (volum total urinat nocturn) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:

- parasimpatică (A1): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = -0.0904$, $p = 0.4374$, $\hat{I}_{95\%} (-0.2914, 0.1160)$, $z_{\text{Fisher}} = -0.0906$. Modelul GAM pentru VTUN în funcție de A1 arată o relație liniară nesemnificativă ($\text{EDF} = 1$, $F = 1.637$, $p = 0.205$), însă cu o interceptare semnificativă ($\text{Intercept} = 343.79$, $\text{ES} = 18.94$, $t = 18.15$, $p < 0.001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = 0.00843$) și explică o porțiune foarte redusă a varianței VTUN (devianța explicată = 2.16%), sugerând o influență neglijabilă a A1 ca predictor asupra VTUN.

- simpatică (A2): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = 0.1677$, $p = 0.1476$, $\hat{I}_{95\%} (-0.0802, 0.3976)$, $z_{\text{Fisher}} = 0.1693$. În mod similar, modelul GAM pentru VTUN cu A2 relevă o relație liniară nesemnificativă ($\text{EDF} = 1$, $F = 2.849$, $p = 0.0956$), însă cu o interceptare semnificativă ($\text{Intercept} = 343.79$, $\text{ES} = 18.79$, $t = 18.29$, $p < 0.001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = 0.0241$) și explică o porțiune foarte redusă a varianței VTUN (devianța explicată = 3.71%), sugerând o influență minimă a A2 ca predictor asupra VTUN.

5) CFV (capacitatea funcțională a vezicii urinare) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:

- parasimpatică (A1): se atestă o corelație negativă moderată, dar statistic semnificativă – $\rho = -0.3367^{**}$, $p = 0.0029$, $\hat{I}_{95\%} (-0.5391, -0.1281)$, $z_{\text{Fisher}} = -0.3503$ (estimare fiabilă în baza intervalelor de încredere *bootstrapped*). Pentru CFV și A1, analiza GAM indică o relație liniară semnificativă ($\text{EDF} = 1$, $F = 14.87$, $p < 0.001$), cu o interceptare semnificativă ($\text{Intercept} = 75.566$, $\text{ES} = 3.336$, $t = 22.65$, $p < 0.001$). Modelul are o putere explicativă redusă ($R^2_{\text{adj}} = 0.156$) și explică o porțiune moderată a varianței CFV (devianța explicată = 16.7%), sugerând o

influență moderată și semnificativă a A1 ca predictor asupra CFV.

- simpatică (A2): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = 0.0625$, $p = 0.5919$, $\hat{I}_{95\%} (-0.1906, 0.2834)$, $z_{\text{Fisher}} = 0.0626$. Modelul GAM relevă că relația liniară dintre CFV și A2 nesemnificativă ($\text{EDF} = 1$, $F = 0.007$, $p = 0.934$), însă cu o interceptare semnificativă ($\text{Intercept} = 75.566$, $\text{ES} = 3.656$, $t = 20.67$, $p < 0.001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = -0.0134$) și explică o porțiune foarte redusă a varianței CFV (devianța explicată = 0.00925%), sugerând o influență neglijabilă a A2 ca predictor asupra CFV.

Per general, inter-relațiile dintre indicii autoraportați ai volumului funcțional al vezicii urinare (calendar micțional) versus predictorii A1/A2 relevă următoarele:

- A1 prezintă mai multe corelații semnificative statistic cu indicii dați față de A2 (2 corelații negative cu VMU24 și CFV versus 0 corelații dintre A2 și indicii volumului funcțional al vezicii urinare);
- Puterea corelațiilor observate este slab-moderată ($0.2 < \rho < 0.4$);
- Modelele GAM au confirmat 2 relații cu A1 observate la corelații și au identificat încă 2 (mai slabe ca putere), iar în cazul A2 – au identificat o relație adițională;
- La analiza GAM, s-au observat doar relații liniare dintre predictorii și indici, cu mai multe relații semnificative statistic pentru predictorul A1 (4 relații liniare – VLA24, VTU24, VMU24, CFV versus 1 – VTUN pentru predictorul A2);
- Puterea de explicație (devianța explicată) a modelelor GAM este în medie mai mare în cazul A1 (11.02%) decât în cazul predictorului A2 (3.71%).

În baza celor observate, A1 demonstrează relații multiple, mai diverse și mai puternice ca A2 cu indicii volumului funcțional al vezicii urinare (calendar micțional), însă aceste legături sunt în mare măsură slabe și cu o putere explicativă redusă.

Analiza statistică a corelațiilor Spearman și a modelelor GAM (Figura 3.3) pentru inter-relațiile A1 și A2 cu indicii autoraportați ai nocturiei (calendarul micțional) au relevat următoarele:

- 1) IN (indicele nocturiei) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:
 - parasimpatică (A1): se atestă o corelație pozitivă slabă, dar statistic semnificativă – $\rho = 0.2318^*$, $p = 0.0439$, $\hat{I}_{95\%} (0.0044, 0.4474)$, $z_{\text{Fisher}} = 0.2361$ (estimare fiabilă în baza intervalelor de încredere *bootstrapped*). Analiza GAM pentru IN în raport cu A1 arată o relație liniară semnificativă ($\text{EDF} = 1.123$, $F = 4.922$, $p = 0.0184$), cu un efect ușor neliniar și o interceptare semnificativă ($\text{Intercept} = 4.6205$, $\text{ES} = 0.1937$, $t = 23.86$, $p < 0.001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = 0.0712$) și explică o porțiune redusă a varianței IN (devianța explicată = 8,52%), sugerând o influență modestă, dar semnificativă a A1 ca predictor asupra IN.

- simpatică (A2): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = 0.2078$, $p = 0.0717$, $\hat{I}_{95\%} (-0.0149, 0.4061)$, $z_{\text{Fisher}} = 0.2109$. Analiza GAM pentru IN cu A2 relevă, de asemenea, o relație liniară semnificativă (EDF = 1, $F = 7.046$, $p = 0.00972$), cu o interceptare semnificativă (Intercept = 4.6205, ES = 0.1933, $t = 23.9$, $p < 0.001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = 0.0746$) și explică o porțiune redusă a varianței IN (devianța explicată = 8.69%), sugerând o influență modestă, dar semnificativă a A2 ca predictor asupra IN.

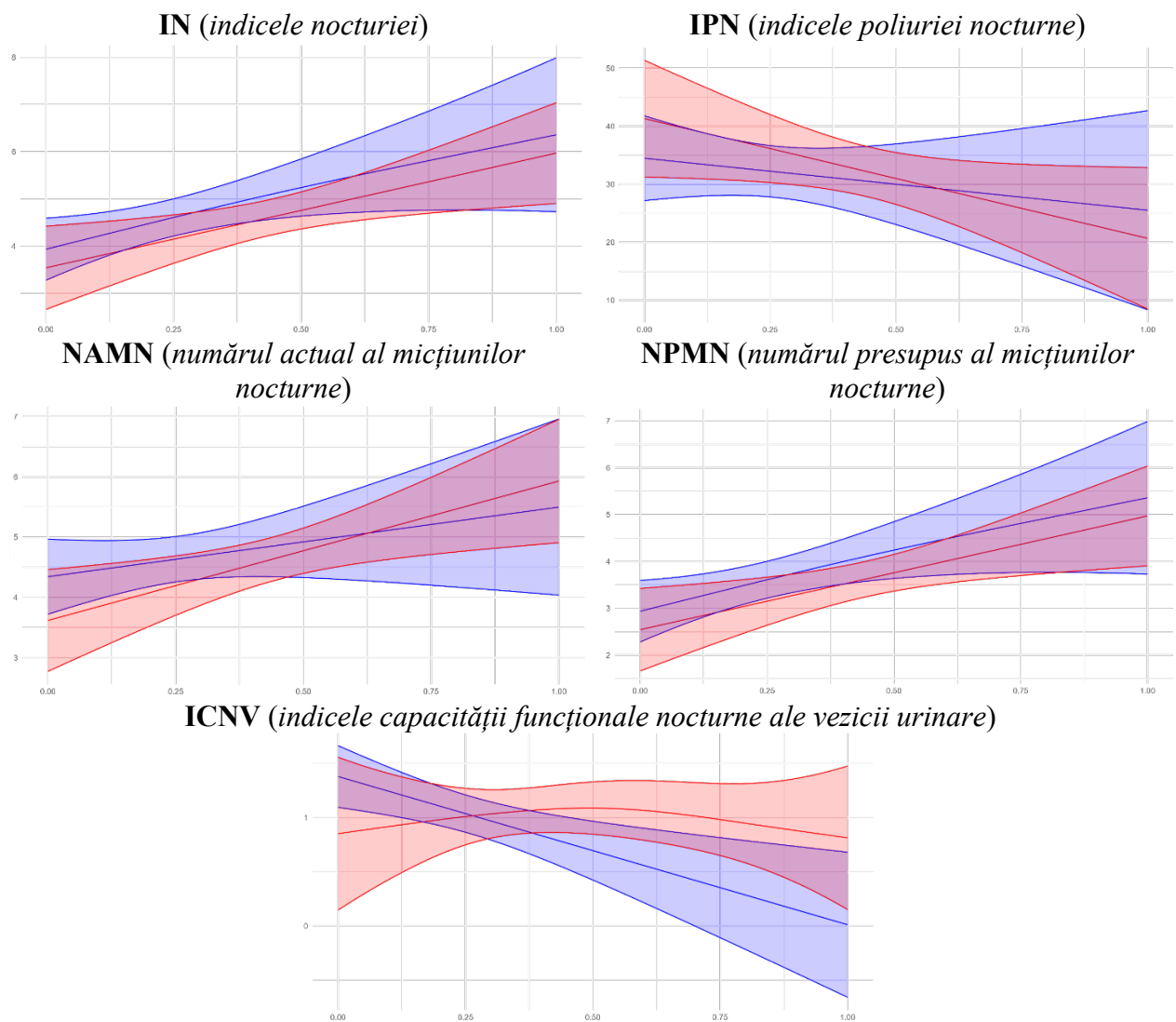


Figura 3.3. Graficele de predicție GAM normalizate pentru indicii autoraportați ai nocturiei (calendar micțional) versus predictorii A1/A2

Notă: A1 – albastru; A2 – roșu.

2) IPN (indicele poliuriei nocturne) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:

- parasimpatică (A1): se atestă o corelație negativă moderată, dar statistic semnificativă – $\rho = -0.2437^*$, $p = 0.0339$, $\hat{I}_{95\%} (-0.4698, 0.0063)$, $z_{\text{Fisher}} = -0.2488$ (estimare non-fiabilă în baza intervalelor de încredere *bootstrapped*). În contrast, modelul GAM pentru IPN în funcție de A1 arată o relație liniară nesemnificativă (EDF = 1, $F = 0.614$, $p = 0.436$), în ciuda unei interceptări

semnificative (Intercept = 32.159, ES = 2.256, $t = 14.25$, $p < 0.001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{adj} = -0.00517$) și explică o porțiune foarte redusă a varianței IPN (devianța explicată = 0.824%), sugerând o influență neglijabilă a A1 ca predictor asupra IPN.

- simpatică (A2): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = -0.1819$, $p = 0.1158$, $\hat{I}_{95\%} (-0.3932, 0.0385)$, $z_{Fisher} = -0.1839$. În mod similar, în modelul GAM pentru IPN cu A2, se relevă o relație liniară nesemnificativă (EDF = 1, $F = 3.899$, $p = 0.0521$), însă cu o interceptare semnificativă (Intercept = 32.159, ES = 2.208, $t = 14.56$, $p < 0.001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{adj} = 0.0372$) și explică o porțiune redusă a varianței IPN (devianța explicată = 5%), sugerând o influență neglijabilă a A2 ca predictor asupra IPN.

3) NAMN (numărul actual al micțiunilor nocturne) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:

- parasimpatică (A1): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = 0.1463$, $p = 0.2073$, $\hat{I}_{95\%} (-0.0795, 0.3753)$, $z_{Fisher} = 0.1473$. Modelul GAM pentru NAMN cu A1 a evidențiat o relație liniară nesemnificativă (EDF = 1, $F = 1.408$, $p = 0.239$), în ciuda unei interceptări semnificative (Intercept = 4.6447, ES = 0.1921, $t = 24.18$, $p < 0.001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{adj} = 0.00541$) și explică o porțiune foarte redusă a varianței NAMN (devianța explicată = 1.87%), sugerând o influență neglijabilă a A1 ca predictor asupra NAMN.

- simpatică (A2): se atestă o corelație pozitivă puternică și statistic semnificativă – $\rho = 0.4327^{***}$, $p < 0,001$, $\hat{I}_{95\%} (0.2146, 0.6123)$, $z_{Fisher} = 0.4633$ (estimare fiabilă în baza intervalelor de încredere *bootstrapped*). De asemenea, modelul GAM pentru NAMN cu A2 indică o relație liniară semnificativă (EDF = 1, $F = 6,947$, $p = 0,0102$), cu o interceptare semnificativă (Intercept = 4.6447, ES = 0.1854, $t = 25.06$, $p < 0.001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{adj} = 0.0735$) și explică o porțiune redusă a varianței NAMN (devianța explicată = 8.58%), sugerând o influență modestă, dar semnificativă a A2 ca predictor asupra NAMN.

4) NPMN (numărul presupus al micțiunilor nocturne) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:

- parasimpatică (A1): se atestă o corelație pozitivă slabă, dar statistic semnificativă – $\rho = 0.2318^*$, $p = 0.0439$, $\hat{I}_{95\%} (0.0044, 0.4474)$, $z_{Fisher} = 0.2361$ (estimare fiabilă în baza intervalelor de încredere *bootstrapped*). În modelul GAM, se observă o relație liniară dintre NPMN și A1 semnificativă (EDF = 1.123, $F = 4.922$, $p = 0.0184$), cu o interceptare semnificativă (Intercept = 3.6205, ES = 0.1937, $t = 18.69$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{adj} = 0,0712$) și explică o porțiune redusă a varianței NPMN (devianța explicată = 8,52%), sugerând o

influență modestă, dar semnificativă a A1 ca predictor asupra NPMN.

- simpatică (A2): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = 0.2078$, $p = 0.0717$, $\hat{I}_{95\%} (-0.0149, 0.4061)$, $z_{\text{Fisher}} = 0.2109$. Modelul GAM pentru NPMN cu A2, relevă o relație liniară semnificativă ($\text{EDF} = 1$, $F = 7.046$, $p = 0.00972$), cu o interceptare semnificativă ($\text{Intercept} = 3.6205$, $\text{ES} = 0.1933$, $t = 18.73$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = 0,0746$) și explică o porțiune redusă a varianței NPMN (devianța explicată = 8,69%), sugerând o influență modestă, dar semnificativă a A2 ca predictor asupra NPMN.

5) ICNV (indicele capacității funcționale nocturne ale vezicii urinare) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:

- parasimpatică (A1): se atestă o corelație negativă, moderată și statistic semnificativă – $\rho = -0.3114^{**}$, $p = 0.0062$, $\hat{I}_{95\%} (-0.5112, -0.0855)$, $z_{\text{Fisher}} = -0.3221$ (estimare fiabilă în baza intervalului de încredere *bootstrapped*). Modelul GAM pentru ICNV cu A1 arată o relație liniară semnificativă ($\text{EDF} = 1$, $F = 9,407$, $p = 0,00302$), cu o interceptare semnificativă ($\text{Intercept} = 1,02422$, $\text{ES} = 0,08808$, $t = 11,63$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = 0,101$) și explică o porțiune moderată a varianței ICNV (devianța explicată = 11,3%), sugerând o influență moderată a A1 ca predictor asupra ICNV.

- simpatică (A2): se atestă o corelație pozitivă, moderată și statistic semnificativă – $\rho = 0.4327^{***}$, $p < 0.001$, $\hat{I}_{95\%} (0.2146, 0.6123)$, $z_{\text{Fisher}} = 0.4633$. În cazul ICNV cu A2, modelul GAM relevă că relația non-liniară nesemnificativă ($\text{EDF} = 1.533$, $F = 0.519$, $p = 0.625$), însă cu o interceptare semnificativă ($\text{Intercept} = 1.02422$, $\text{ES} = 0.09285$, $t = 11,03$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = 0,000834$) și explică o porțiune foarte redusă a varianței ICNV (devianța explicată = 2,13%), sugerând o influență neglijabilă a A2 ca predictor asupra ICNV.

Per general, inter-relațiile dintre indicii autoraportați ai nocturiei (calendar micțional) versus predictorii A1/A2 relevă următoarele:

- A1 prezintă mai multe corelații semnificative statistic cu indicii dați față de A2 (4 corelații – negative cu IPN și ICNV; pozitive cu IN și NPMN – versus 2 corelații pozitive dintre A2 și indicii nocturiei NAMN și ICNV);

- Puterea corelațiilor observate este slab-moderată ($0.2 < \rho < 0.4$) în cazul A1, însă puternice în cazul A2 ($\rho > 0.4$);

- Modelele GAM au confirmat 3 relații cu A1 observate la corelațiile neparametrice (IN, NPMN și ICNV) și a infirmat 1 relație (IPN), iar în cazul A2 – au confirmat 2 relații observate anterior la analiza corelațională (NAMN, ICNV) și a identificat încă 2 relații adiționale (IN, NPMN);

- La analiza GAM, s-au observat 3 relații semnificative statistic de tip liniar dintre predictorul A1 și indicii analizați, iar față de A2 – 4 relații statistic semnificative, dintre care 3 de tip liniar (IN, NAMN, NPMN) și 1 non-liniară (ICNV);
- Puterea de explicație (devianța explicată) a modelelor GAM este în medie mai mare în cazul A1 (9.44%) decât în cazul predictorului A2 (7.02%).

În baza celor observate, atât A1, cât și A2 demonstrează relații multiple, diverse cu indicii nocturiei, cu corelații mai puternice în cazul A2 și cu o medie mai mare a devianței explicate în cazul A1, însă aceste legături sunt în mare măsură slabe și cu o putere explicativă redusă.

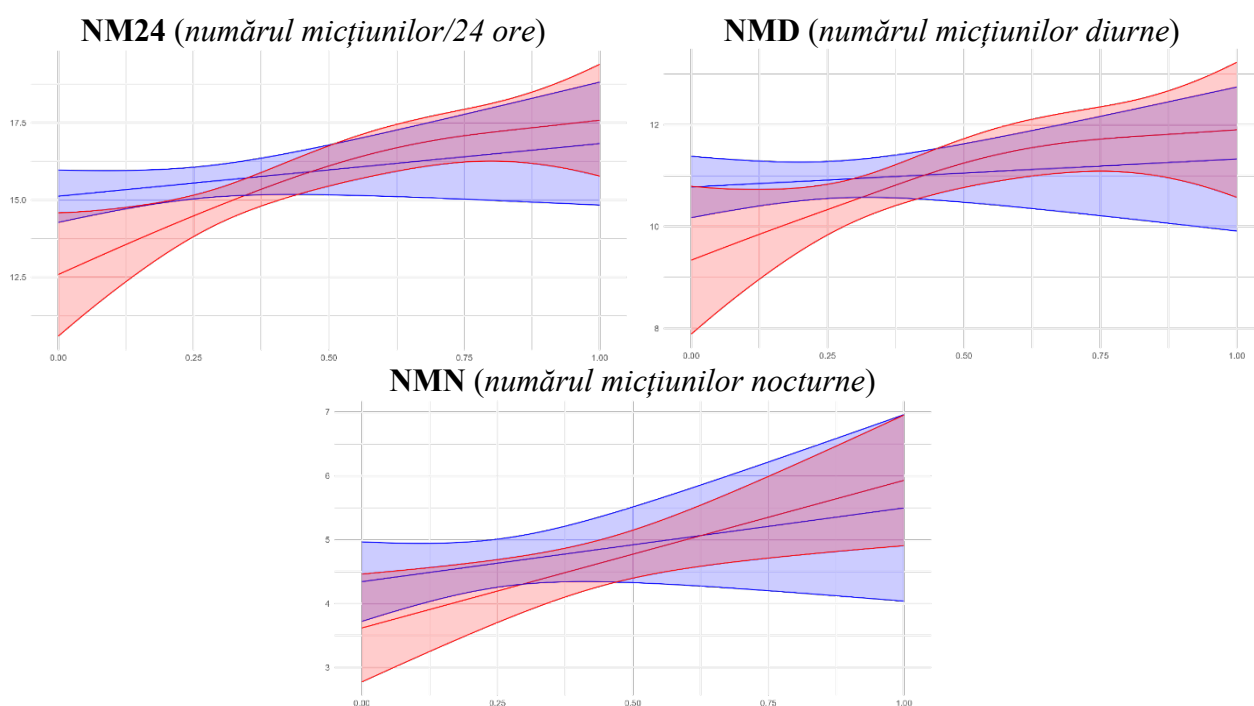


Figura 3.4. Graficele de predicție GAM normalizate pentru indicii autoraportați de frecvență a micțiunilor (calendar micțional) versus predictorii A1/A2

Notă: A1 – albastru; A2 – roșu.

Analiza statistică a corelațiilor Spearman și a modelelor GAM (Figura 3.4) pentru interrelațiile A1 și A2 cu indicii autoraportați de frecvență a micțiunilor (calendarul micțional) au relevat următoarele:

- 1) NM24 (numărul micțiunilor/24 ore) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:
 - parasimpatică (A1): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = 0.1895$, $p = 0.1010$, $\hat{I}_{95\%} (-0.0447, 0.4182)$, $Z_{Fisher} = 0.1919$. Modelul GAM pentru NM24 cu A1 nu a arătat o relație liniară semnificativă (EDF = 1, F = 1,648, $p = 0,203$), însă cu o interceptare semnificativă (Intercept = 15,566, ES = 0,262, $t = 59,41$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{adj} = 0,00857$) și explică o porțiune foarte redusă a varianței NM24 (devianța explicată = 2,18%), sugerând o influență neglijabilă a A1 ca predictor asupra NM24.

- simpatică (A2): se atestă o corelație pozitivă, puternică și statistic semnificativă – $\rho = 0.4327^{***}$, $p < 0,001$, $\hat{I}_{95\%}$ (0.2146, 0.6123), $z_{\text{Fisher}} = 0.4633$ (estimare fiabilă în baza intervalelor de încredere *bootstrapped*). De asemenea, modelul GAM pentru NM24 cu A2 relevă o relație non-liniară semnificativă (EDF = 1.755, F = 9.33, $p = 0.000164$), cu o interceptare semnificativă (Intercept = 15.5658, ES = 0.2336, $t = 66,62$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = 0,212$) și explică o porțiune moderată a varianței NM24 (devianța explicată = 23%), sugerând o influență moderată a A2 ca predictor asupra NM24.

2) NMD (numărul micțiunilor diurne) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:

- parasimpatică (A1): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = 0.0917$, $p = 0.4309$, $\hat{I}_{95\%}$ (-0.1360, 0.3295), $z_{\text{Fisher}} = 0.0919$. Modelul GAM pentru NMD în funcție de A1 nu demonstrează o relație liniară semnificativă (EDF = 1, F = 0,34, $p = 0,562$), însă cu o interceptare semnificativă (Intercept = 10,921, ES = 0,186, t -valoare = 58,71, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = -0,00888$) și explică o porțiune foarte redusă a varianței NMD (devianța explicată = 0,457%), sugerând o influență neglijabilă a A1 ca predictor asupra NMD.

- simpatică (A2): se atestă o corelație pozitivă, moderată și statistic semnificativă – $\rho = 0.3387^{**}$, $p = 0.0028$, $\hat{I}_{95\%}$ (0.1467, 0.5071), $z_{\text{Fisher}} = 0.3527$ (estimare fiabilă în baza intervalelor de încredere *bootstrapped*). Pentru NMD cu A2, analiza GAM arată o relație non-liniară semnificativă (EDF = 1.709, F = 4.905, $p = 0.00809$), cu o interceptare semnificativă (Intercept = 10.921, ES = 0.174, $t = 62.78$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = 0,118$) și explică o porțiune moderată a varianței NMD (devianța explicată = 13,8%), sugerând o influență moderată a A2 ca predictor asupra NMD.

3) NMN (numărul micțiunilor nocturne) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:

- parasimpatică (A1): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = 0.1463$, $p = 0.2073$, $\hat{I}_{95\%}$ (-0.0795, 0.3753), $z_{\text{Fisher}} = 0.1473$. Modelul GAM pentru NMN cu A1 a evidențiat o relație liniară nesemnificativă (EDF = 1, F = 1,408, $p = 0,239$), însă cu o interceptare semnificativă (Intercept = 4,6447, ES = 0,1921, $t = 24,18$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = 0,00541$) și explică o porțiune foarte redusă a varianței NMN (devianța explicată = 1,87%), sugerând o influență neglijabilă a A1 ca predictor asupra NMN.

- simpatică (A2): se atestă o corelație pozitivă, slabă, dar statistic semnificativă – $\rho = 0.2429^*$, $p = 0.0345$, $\hat{I}_{95\%}$ (0.0118, 0.4434), $z_{\text{Fisher}} = 0.2478$ (estimare fiabilă în baza intervalelor de încredere *bootstrapped*). Analiza GAM pentru NMN cu A2 indică o relație liniară semnificativă (EDF = 1, F = 6.947, $p = 0.0102$), cu o interceptare semnificativă (Intercept = 4.6447, ES = 0.1854, $t = 25.06$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} =$

0,0735) și explică o porțiune redusă a varianței NMN (devianța explicată = 8,58%), sugerând o influență modestă, dar semnificativă a A2 ca predictor asupra NMN.

Per general, inter-relațiile dintre indicii autoraportați ai frecvenței micțiunilor (calendar micțional) versus predictorii A1/A2 relevă următoarele:

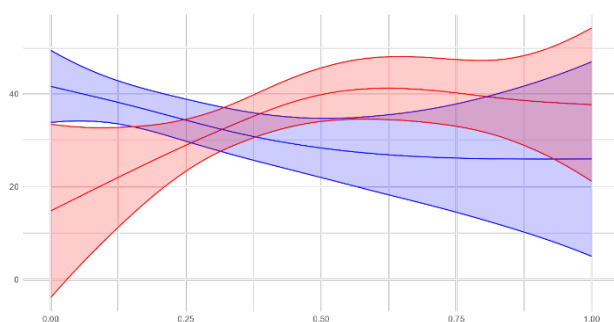
- A2 prezintă mai multe corelații semnificative statistic cu indicii dați față de A1 (3 corelații pozitive – NM24, NMD, NMN – versus 0 în cazul A1);
- puterea corelațiilor observate cu A2 este variată (slab cu NMN, moderată cu NMD și puternică cu NM24);
- modelele GAM au confirmat toate cele 3 corelații non-parametrice cu A1 (NM24, NMD, NMN);
- la analiza GAM, s-au observat 3 relații semnificative statistic – 2 de tip non-liniar (NM24, NMD) și una liniară (NMN);
- puterea de explicație (devianța explicată medie) a modelelor GAM cu A2 este de 15,12% – moderată.

În baza celor observate, doar A2 demonstrează relații multiple, diverse cu toți indicii de frecvență a micțiunilor, cu corelații pozitive (variate după putere) și cu modele mai explicative (putere moderată).

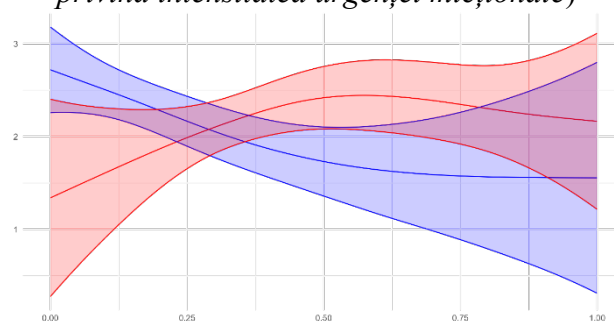
Analiza statistică a corelațiilor Spearman și a modelelor GAM (Figura 3.5) pentru inter-relațiile A1 și A2 cu indicii autoraportați de sensibilitate a vezicii urinare (calendarul micțional) au relevat următoarele:

- 1) TUFS (indicele total al urgenței micționale) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:
 - parasimpatică (A1): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = -0.1920$, $p = 0.0965$, $\hat{I}_{95\%} (-0.3845, 0.0563)$, $z_{\text{Fisher}} = -0.1944$. Analiza GAM pentru TUFS cu A1 indică o relație non-liniară semnificativă ($\text{EDF} = 1.628$, $F = 3.166$, $p = 0.0478$), cu o interceptare semnificativă ($\text{Intercept} = 34.711$, $\text{ES} = 1.913$, $t = 18.15$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = 0.068$) și explică o porțiune redusă a varianței TUFS (devianța explicată = 8,82%), sugerând o influență modestă, dar semnificativă a A1 ca predictor asupra TUFS.

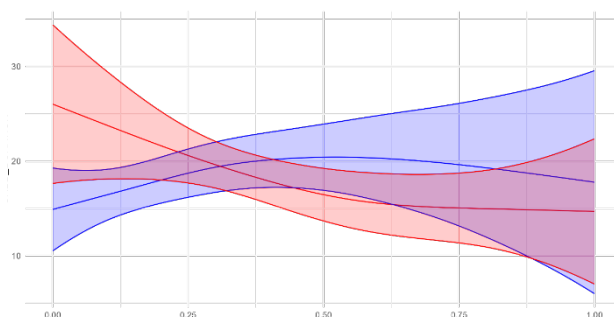
TUFS (*indicele total al urgenței micționale*)



PPIUS (*scorul mediu al percepției pacientului privind intensitatea urgenței micționale*)



SR-BD_{Durata} (*durata de reținere a urinei*)



PPBC (*percepția pacientului privind starea vezicii urinare*)

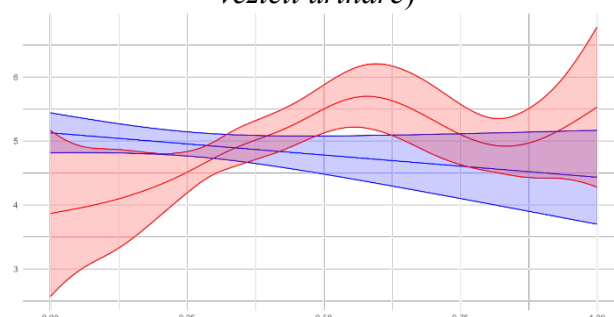


Figura 3.5. Graficele de predicție GAM normalizate pentru indicii autoraportați de sensibilitate a vezicii urinare (calendar micțional) versus predictorii A1/A2

Notă: A1 – albastru; A2 – roșu.

- simpatică (A2): se atestă o corelație pozitivă, slabă, dar statistic semnificativă – $\rho = 0.2927^*$, $p = 0.0103$, $\hat{I}_{95\%} (0.0668, 0.4759)$, $z_{\text{Fisher}} = 0.3016$ (estimare fiabilă în baza intervalelor de încredere *bootstrapped*). De asemenea, modelul GAM pentru TUFS cu A2 dezvăluie o relație non-liniară semnificativă ($\text{EDF} = 2.125$, $F = 2.966$, $p = 0.0393$), cu o interceptare semnificativă a modelului ($\text{Intercept} = 34.711$, $\text{ES} = 1.887$, $t = 18,4$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = 0.0935$) și explică o porțiune moderată a varianței TUFS (devianța explicată = 11,9%), sugerând o influență moderată a A2 ca predictor asupra TUFS.

2) PPIUS (scorul mediu al percepției pacientului privind intensitatea urgenței micționale) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:

- parasimpatică (A1): se atestă o corelație negativă, slabă, dar statistic semnificativă – $\rho = -0.2766^*$, $p = 0.0156$, $\hat{I}_{95\%} (-0.4565, -0.0609)$, $z_{\text{Fisher}} = -0.2840$ (estimare fiabilă în baza intervalelor de încredere *bootstrapped*). În modelul GAM, relația non-liniară dintre PPIUS și A1 semnificativă ($\text{EDF} = 1.712$, $F = 4.806$, $p = 0.00965$), cu o interceptare semnificativă ($\text{Intercept} = 2.1974$, $\text{ES} = 0.1103$, $t = 19.92$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} =$

0.111) și explică o porțiune moderată a varianței PPIUS (devianța explicată = 13,1%), sugerând o influență moderată a A1 ca predictor asupra PPIUS.

- simpatică (A2): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = 0.1946$, $p = 0.0921$, $\hat{I}_{95\%} (-0.0133, 0.3840)$, $z_{\text{Fisher}} = 0.1971$. Pentru PPIUS cu A2, modelul GAM prezintă o relație non-liniară nesemnificativă ($\text{EDF} = 1,945$, $F = 1,528$, $p = 0,219$), însă cu o interceptare semnificativă ($\text{Intercept} = 2,1974$, $\text{ES} = 0,1147$, $t = 19,16$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = 0.0396$) și explică o porțiune redusă a varianței PPIUS (devianța explicată = 6,46%), sugerând o influență neglijabilă a A2 ca predictor asupra PPIUS.

3) SR-BD_{Durata} (durata de reținere a urinei) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:

- parasimpatică (A1): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = 0.1587$, $p = 0.1709$, $\hat{I}_{95\%} (-0.0558, 0.3542)$, $z_{\text{Fisher}} = 0.1601$. Modelul GAM pentru SR-BD_{Durata} cu A1 nu demonstrează o relație non-liniară semnificativă ($\text{EDF} = 1.753$, $F = 1.808$, $p = 0.175$), însă cu o interceptare semnificativă ($\text{Intercept} = 18.092$, $\text{ES} = 1.031$, $t = 17,55$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = 0.0382$) și explică o porțiune redusă a varianței SR-BD_{Durata} (devianța explicată = 6,07%), sugerând o influență neglijabilă a A1 ca predictor asupra SR-BD_{Durata}.

- simpatică (A2): se atestă o corelație negativă, slabă, dar statistic semnificativă – $\rho = -0.2625^*$, $p = 0.0220$, $\hat{I}_{95\%} (-0.4541, -0.0453)$, $z_{\text{Fisher}} = -0.2688$ (estimare fiabilă în baza intervalelor de încredere *bootstrapped*). Modelul GAM pentru SR-BD_{Durata} cu A2 indică o relație non-liniară nesemnificativă ($\text{EDF} = 1.677$, $F = 2.745$, $p = 0.0674$), însă cu o interceptare semnificativă ($\text{Intercept} = 18.092$, $\text{ES} = 1.018$, $t = 17.77$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = 0.0623$) și explică o porțiune redusă a varianței SR-BD_{Durata} (devianța explicată = 8,32%), sugerând o influență neglijabilă a A2 ca predictor asupra SR-BD_{Durata}.

4) PPBC (percepția pacientului privind starea vezicii urinare) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:

- parasimpatică (A1): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = -0.0955$, $p = 0.4120$, $\hat{I}_{95\%} (-0.3277, 0.1511)$, $z_{\text{Fisher}} = -0.0958$. Analiza GAM pentru PPBC cu A1 demonstrează o relație liniară nesemnificativă ($\text{EDF} = 1$, $F = 2,015$, $p = 0,16$), însă cu o interceptare semnificativă ($\text{Intercept} = 4,94737$, $\text{ES} = 0,09649$, $t = 51,27$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = 0.0134$) și explică o porțiune foarte redusă a varianței PPBC (devianța explicată = 2,65%), sugerând o influență neglijabilă a A1 ca predictor asupra PPBC.

- simpatică (A2): se atestă o corelație pozitivă, moderată și statistic semnificativă – $\rho =$

0.3535**, $p = 0.0017$, $\hat{I}_{95\%} (0.1386, 0.5583)$, $z_{\text{Fisher}} = 0.3694$ (estimare fiabilă în baza intervalului de încredere *bootstrapped*). De asemenea, modelul GAM pentru PPBC cu A2 relevă o relație non-liniară semnificativă ($\text{EDF} = 4,841$, $F = 3,276$, $p = 0,00615$), cu o interceptare semnificativă ($\text{Intercept} = 4,94737$, $\text{ES} = 0,08745$, $t = 56,57$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = 0.19$) și explică o porțiune moderată a varianței PPBC (devianța explicată = 24,2%), sugerând o influență moderată a A2 ca predictor asupra PPBC.

Per general, inter-relațiile dintre indicii autoraportați ai sensibilității vezicii urinare (calendar micțional) versus predictorii A1/A2 relevă următoarele:

- A2 prezintă mai multe corelații semnificative statistic cu indicii dați față de A1 (3 corelații pozitive cu TUFS, SR-BD_{Durata} și PPBC – versus 1 corelație negativă dintre A1 și PPIUS);
- Puterea corelațiilor observate este slab ($\rho < 0.3$) în cazul A1, însă slab-moderate în cazul A2 ($\rho < 0.4$);
- Modelele GAM au confirmat 1 relații cu A1 observată la analiza corelațională (PPIUS) și a identificat 1 relație adițională (TUFS), iar în cazul A2 – au confirmat 2 relații observate anterior la analiza corelațională (TUFS, PPBC) și a infirmat 1 relație (SR-BD_{Durata});
- La analiza GAM, s-au observat 2 relații semnificative statistic cu predictorul A1 (de tip neliniar) și indicii analizați, iar față de A2 – 2 relații statistic semnificative de tip neliniar;
- Puterea de explicație (devianța explicată) a modelelor GAM este în medie mai mare în cazul A2 (18.05%) decât în cazul A1 (10.96%), ambele fiind moderate.

În baza celor observate, atât A1, cât și A2 demonstrează relații multiple, diverse cu indicii sensibilității vezicii urinare, cu corelații și putere explicativă mai puternice în cazul A2.

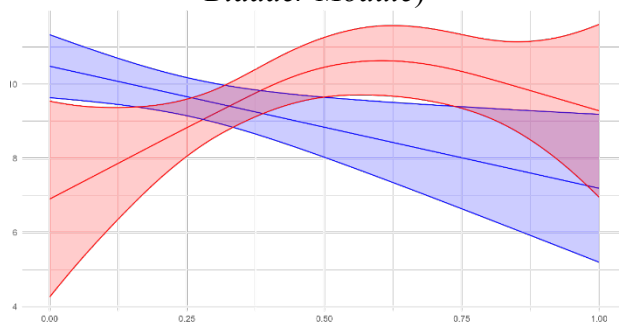
Per total, la nivel de indici a calendarului micțional, A2 demonstrează mai multe corelații statistic semnificative, cât și modele GAM decât A1, inclusiv cu o putere medie a corelațiilor și explicativă a modelului mai înaltă.

Analiza statistică a corelațiilor Spearman și a modelelor GAM (Figura 3.6) pentru inter-relațiile A1 și A2 cu indicii chestionarelor simptomatice privind VUH (scoruri totale) au relevat următoarele:

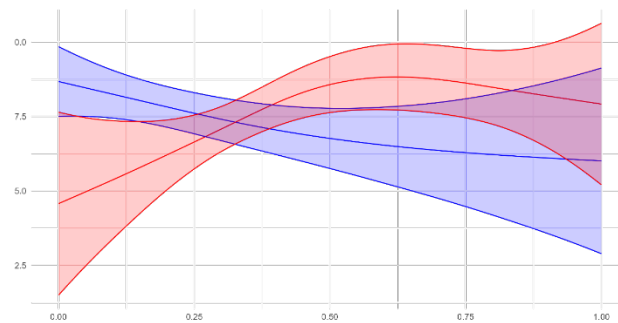
- 1) ICIQ-OAB (International Consultation on Incontinence Questionnaire – Overactive Bladder Module) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:
 - parasimpatică (A1): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = -0.1694$, $p = 0.1436$, $\hat{I}_{95\%} (-0.3873, 0.0491)$, $z_{\text{Fisher}} = -0.1710$. În contrast, modelul GAM relevă o relația liniară dintre ICIQ-OAB și A1 semnificativă ($\text{EDF} = 1$, $F = 6,142$, $p = 0,0155$), cu o interceptare semnificativă ($\text{Intercept} = 9,6316$, $\text{ES} = 0,2625$, $t = 36,69$, $p < 0,001$). Modelul are o putere

explicativă scăzută ($R^2_{adj} = 0.0642$) și explică o porțiune redusă a varianței ICIQ-OAB (devianța explicată = 7,66%), sugerând o influență modestă, dar semnificativă a A1 ca predictor asupra ICIQ-OAB.

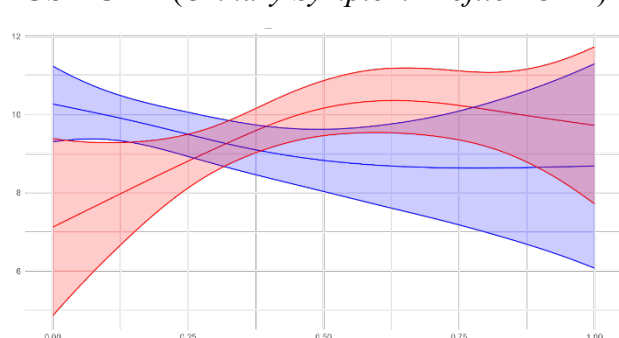
ICIQ-OAB (*International Consultation on Incontinence Questionnaire – Overactive Bladder Module*)



OABSS (*Overactive Bladder Symptom Score*)



USP-OAB (*Urinary Symptom Profile - OAB*)



UCIQ-S (*Urgency Severity and Impact Questionnaire*)

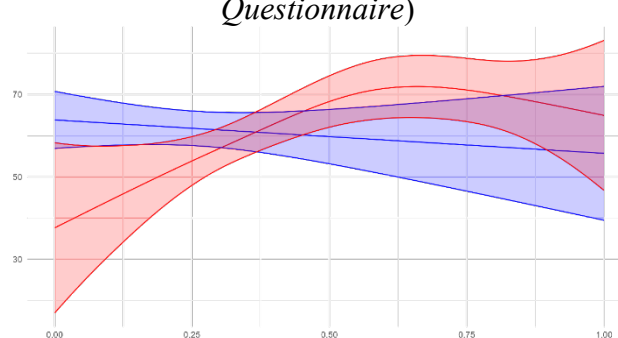


Figura 3.6. Graficele de predicție GAM normalizate pentru indicii chestionarelor

simptomatice privind vezica urinară hiperactivă (scoruri totale) *versus* predictorii A1/A2

Notă: A1 – albastru; A2 – roșu.

- simpatică (A2): se atestă o corelație pozitivă, moderată și statistic semnificativă – $\rho = 0.3396^{**}$, $p = 0.0027$, $\hat{I}_{95\%} (0.1252, 0.5188)$, $z_{Fisher} = 0.3536$ (estimare fiabilă în baza intervalelor de încredere *bootstrapped*). Pentru ICIQ-OAB cu A2, GAM arată o relație non-liniară semnificativă ($EDF = 2.246$, $F = 2.947$, $p = 0.0329$), cu o interceptare semnificativă ($Intercept = 9.6316$, $ES = 0.2569$, $t = 37.49$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{adj} = 0,103$) și explică o porțiune moderată a varianței ICIQ-OAB (devianța explicată = 13%), sugerând o influență moderată a A2 ca predictor asupra ICIQ-OAB.

2) OABSS (*Overactive Bladder Symptom Score*) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:

- parasimpatică (A1): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = -0.1719$, $p = 0.1376$, $\hat{I}_{95\%} (-0.3771, 0.0652)$, $z_{Fisher} = -0.1736$. Modelul GAM pentru OABSS cu A1 indică o relație non-liniară nesemnificativă ($EDF = 1.411$, $F = 2.221$, $p = 0.08$), însă cu o interceptare semnificativă ($Intercept = 7.658$, $ES = 0.312$, $t = 24.55$, $p < 0,001$). Modelul are o putere

explicativă scăzută ($R^2_{adj} = 0,0517$) și explică o porțiune redusă a varianței OABSS (devianța explicată = 6,95%), sugerând o influență neglijabilă a A1 ca predictor asupra OABSS.

- simpatică (A2): se atestă o corelație pozitivă, moderată și statistic semnificativă – $\rho = 0.3393^{**}$, $p = 0.0027$, $\hat{I}_{95\%} (0.1449, 0.5070)$, $z_{Fisher} = 0.3533$ (estimare fiabilă în baza intervalelor de încredere *bootstrapped*). Analiza GAM privind OABSS cu A2 relevă o relație non-liniară semnificativă ($EDF = 2.199$, $F = 3.097$, $p = 0.0288$), cu o interceptare semnificativă ($Intercept = 7.6579$, $ES = 0.3032$, $t = 25.26$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{adj} = 0.105$) și explică o porțiune moderată a varianței OABSS (devianța explicată = 13,1%), sugerând o influență moderată a A2 ca predictor asupra OABSS.

3) USP-OAB (*Urinary Symptom Profile – OAB*) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:

- parasimpatică (A1): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = -0.1619$, $p = 0.1624$, $\hat{I}_{95\%} (-0.3659, 0.0702)$, $z_{Fisher} = -0.1633$. Modelul GAM pentru USP-OAB cu A1 indică o relație non-liniară nesemnificativă ($EDF = 1.629$, $F = 2.429$, $p = 0.0946$), însă cu o interceptare semnificativă ($Intercept = 9.5263$, $ES = 0.2383$, $t = 39.98$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{adj} = 0.0508$) și explică o porțiune redusă a varianței USP-OAB (devianța explicată = 7,14%), sugerând o influență neglijabilă a A1 ca predictor asupra USP-OAB.

- simpatică (A2): se atestă o corelație pozitivă, moderată și statistic semnificativă – $\rho = 0.3671^{**}$, $p = 0.0011$, $\hat{I}_{95\%} (0.1559, 0.5397)$, $z_{Fisher} = 0.3851$ (estimare fiabilă în baza intervalelor de încredere *bootstrapped*). De asemenea, modelul GAM pentru USP-OAB cu A2 arată o relație non-liniară semnificativă ($EDF = 2,075$, $F = 3,028$, $p = 0,035$), cu o interceptare semnificativă a modelului ($Intercept = 9,5263$, $ES = 0,2326$, $t = 40,95$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{adj} = 0.0955$) și explică o porțiune moderată a varianței USP-OAB (devianța explicată = 12%), sugerând o influență moderată a A2 ca predictor asupra USP-OAB.

4) UCIQ-S (*Urgency Severity and Impact Questionnaire*) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:

- parasimpatică (A1): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = -0.0429$, $p = 0.7130$, $\hat{I}_{95\%} (-0.2484, 0.1713)$, $z_{Fisher} = -0.0429$. Modelul GAM pentru UCIQ-S cu A1 demonstrează o relație liniară nesemnificativă ($EDF = 1$, $F = 0,561$, $p = 0,456$), însă cu o interceptare semnificativă ($Intercept = 61,711$, $ES = 2,135$, $t = 28,91$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{adj} = -0,00588$) și explică o porțiune foarte redusă a varianței UCIQ-S (devianța explicată = 0,753%), sugerând o influență neglijabilă a A1 ca predictor asupra UCIQ-S.

- simpatică (A2): se atestă o corelație pozitivă, moderată și statistic semnificativă – $\rho = 0.3765^{***}$, $p = 0.0008$, $\hat{I}_{95\%} (0.1779, 0.5561)$, $Z_{Fisher} = 0.3960$ (estimare fiabilă în baza intervalelor de încredere *bootstrapped*). Pentru UCIQ-S cu A2, GAM relevă o relație non-liniară semnificativă ($EDF = 2,323$, $F = 4,59$, $p = 0,00489$), cu o interceptare semnificativă a modelului ($Intercept = 61,711$, $ES = 1,961$, $t = 31,47$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{adj} = 0.152$) și explică o porțiune moderată a varianței UCIQ-S (devianța explicată = 17,8%), sugerând o influență moderată a A2 ca predictor asupra UCIQ-S.

Per general, inter-relațiile dintre indicii (scoruri totale ale chestionarelor simptomatice) versus predictorii A1/A2 relevă următoarele:

- A2 prezintă corelații pozitive, semnificative statistic cu toți indicii analizați (scoruri totale ale chestionarelor simptomatice) față de A1 care nu a prezentat corelații semnificative;
- Puterea corelațiilor observate este moderată ($0.3 < \rho < 0.4$);
- Modelele GAM au confirmat toate relațiile observate la analiza corelațională cu A2, iar în cazul A1 au relevat o relație adițională (ICIQ-OAB);
- La analiza GAM, s-au observat 4 relații semnificative statistic cu predictorul A2 și indicii analizați (toate de tip neliniar), iar față de A2 – 1 relații statistic semnificative de tip liniar;
- Puterea de explicație (devianța explicată) a modelelor GAM este în medie mai mare în cazul A2 – moderată (13.97%) decât în cazul A1 – slabă (7.66%).

În baza celor observate, A2 demonstrează relații multiple, diverse cu indicii analizați (scoruri totale ale chestionarelor simptomatice) cu corelații și putere explicativă mai puternice decât în cazul A1.

Analiza statistică a corelațiilor Spearman și a modelelor GAM (Figura 3.7) pentru interrelațiile A1 și A2 cu indicii urodinamici au relevat următoarele:

1) IU_{UFM} (Indexul urinării) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:

- parasimpatică (A1): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = 0.1285$, $p = 0.2688$, $\hat{I}_{95\%} (-0.0804, 0.3420)$, $Z_{Fisher} = 0.1292$. Modelul GAM relevă o relația liniară dintre IU_{UFM} și A1 nesemnificativă ($EDF = 1$, $F = 2,144$, $p = 0,147$), însă cu o interceptare semnificativă ($Intercept = 0,27250$, $ES = 0,01839$, $t = 14,82$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{adj} = 0.015$) și explică o porțiune foarte redusă a varianței IU_{UFM} (devianța explicată = 2,82%), sugerând o influență neglijabilă a A1 ca predictor asupra IU_{UFM}.

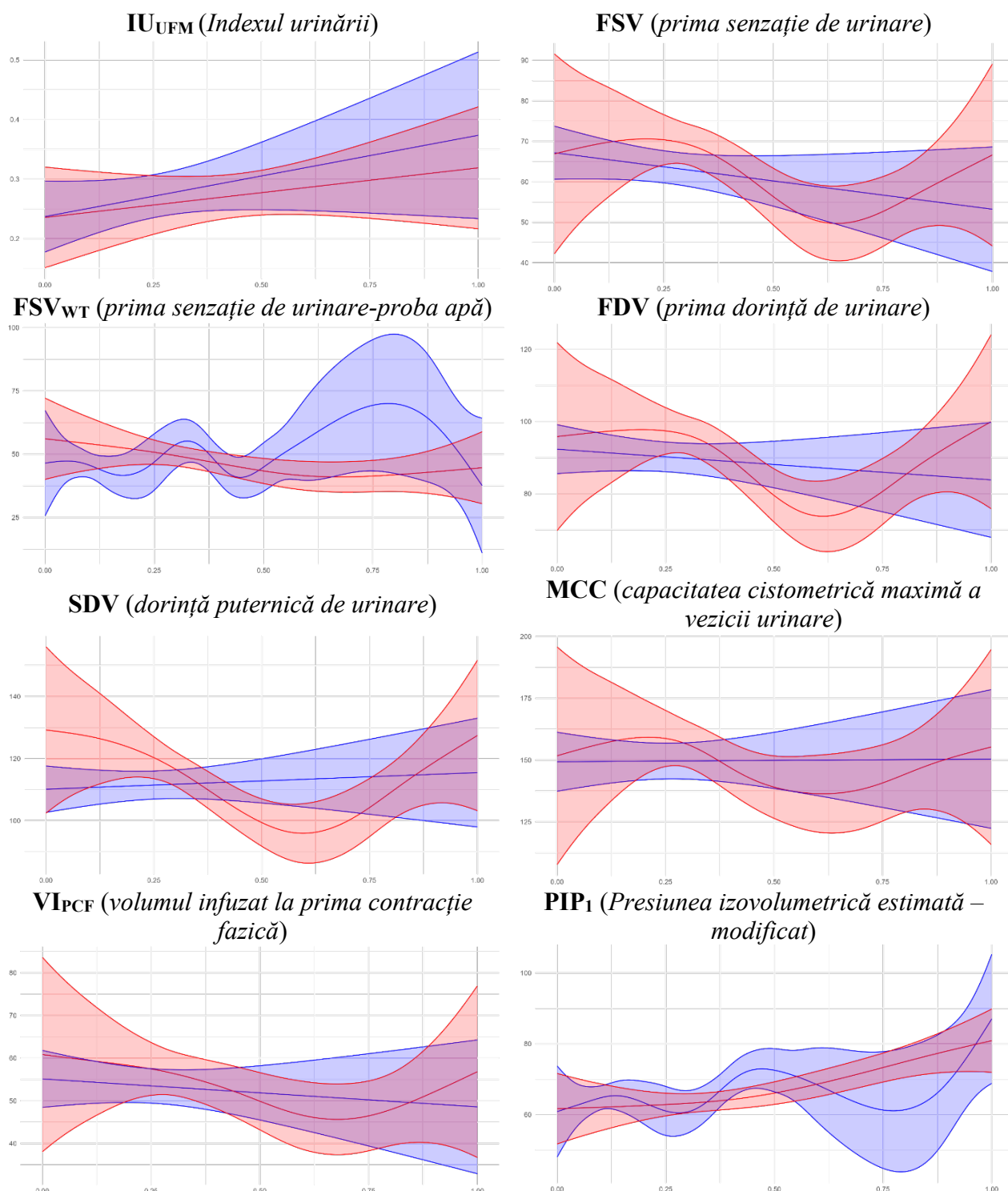


Figura 3.7. Graficele de predicție GAM normalizate pentru indicii urodinamici versus predictorii A1/A2

Notă: A1 – albastru; A2 – roșu.

- simpatică (A2): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = 0.0989$, $p = 0.3953$, $\hat{I}_{95\%} (-0.1437, 0.3399)$, $z_{\text{Fisher}} = 0.0992$. Pentru IU_{UFM} cu A2, GAM prezintă o relație nesemnificativă ($\text{EDF} = 1$, $F = 0.901$, $p = 0.346$), însă cu o interceptare semnificativă ($\text{Intercept} = 0.27250$, $\text{ES} = 0.01854$, $t = 14.69$, $p < 0.001$). Modelul are o putere explicativă scăzută (R^2_{adj}

= -0.00132) și explică o porțiune foarte redusă a varianței IU_{UFM} (devianța explicată = 1,2%), sugerând o influență neglijabilă a A2 ca predictor asupra IU_{UFM} .

2) FSV (prima senzație de urinare) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:

- parasimpatică (A1): se atestă lipsa unei corelații statistice semnificative – $\rho = -0.1890$, $p = 0.1021$, $\hat{I}_{95\%} (-0.4166, 0.0459)$, $Z_{Fisher} = -0.1913$. GAM pentru FSV cu A1 demonstrează o relație liniară nesemnificativă ($EDF = 1$, $F = 1,86$, $p = 0,177$), însă cu o interceptare semnificativă (Intercept = 63,566, $ES = 2,023$, $t = 31,43$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{adj} = 0.0113$) și explică o porțiune foarte redusă a varianței FSV (devianța explicată = 2,45%), sugerând o influență neglijabilă a A1 ca predictor asupra FSV.

- simpatică (A2): se atestă o corelație negativă, moderată și statistic semnificativă – $\rho = -0.3336^{**}$, $p = 0.0032$, $\hat{I}_{95\%} (-0.5192, -0.1329)$, $Z_{Fisher} = -0.3469$ (estimare fiabilă în baza intervalelor de încredere *bootstrapped*). De asemenea, modelul GAM pentru FSV cu A2 arată o relație non-liniară semnificativă ($EDF = 3.457$, $F = 3.217$, $p = 0.0152$), cu o interceptare semnificativă (Intercept = 63.566, $ES = 1.878$, $t = 33.85$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{adj} = 0.148$) și explică o porțiune moderată a varianței FSV (devianța explicată = 18,7%), sugerând o influență moderată a A2 ca predictor asupra FSV.

3) FSV_{WT} (prima senzație de urinare-proba apă) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:

- parasimpatică (A1): se atestă lipsa unei corelații statistice semnificative – $\rho = -0.0008$, $p = 0.9947$, $\hat{I}_{95\%} (-0.2415, 0.2244)$, $Z_{Fisher} = -0.0008$. Modelul GAM pentru FSV_{WT} cu A1 nu arată o relație non-liniară semnificativă ($EDF = 6.761$, $F = 1.187$, $p = 0.348$), însă cu o interceptare semnificativă (Intercept = 46.618, $ES = 1.615$, $t = 28,86$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{adj} = 0.0736$) și explică o porțiune moderată a varianței FSV_{WT} (devianța explicată = 15,7%), sugerând o influență neglijabilă a A1 ca predictor asupra FSV_{WT} .

- simpatică (A2): se atestă o corelație negativă, moderată și statistic semnificativă – $\rho = -0.3000^{**}$, $p = 0.0085$, $\hat{I}_{95\%} (-0.4780, -0.0973)$, $Z_{Fisher} = -0.3095$ (estimare fiabilă în baza intervalelor de încredere *bootstrapped*). În contrast, GAM pentru FSV_{WT} cu A2, demonstrează o relație non-liniară nesemnificativă ($EDF = 2,116$, $F = 1,846$, $p = 0,119$), însă cu o interceptare semnificativă (Intercept = 46,618, $ES = 1,628$, $t = 28,64$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{adj} = 0,0594$) și explică o porțiune redusă a varianței FSV_{WT} (devianța explicată = 8,6%), sugerând o influență neglijabilă a A2 ca predictor asupra FSV_{WT} .

4) FDV (prima dorință de urinare) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:

- parasimpatică (A1): se atestă lipsa unei corelații statistice semnificative – $\rho = -0.1563$, $p = 0.1776$, $\hat{I}_{95\%} (-0.3687, 0.0635)$, $Z_{Fisher} = -0.1576$. Analiza GAM relevă o relație liniară dintre

FDV și A1 nesemnificativă (EDF = 1, F = 0,644, p = 0,425), însă cu o interceptare semnificativă (Intercept = 90,105, ES = 2,097, t = 42,98, p < 0,001). Modelul are o putere explicativă scăzută (R²_{adj} = -0.00477) și explică o porțiune foarte redusă a varianței FDV (devianța explicată = 0,862%), sugerând o influență neglijabilă a A1 ca predictor asupra FDV.

- simpatică (A2): se atestă o corelație negativă, moderată și statistic semnificativă – rho = -0.3022**, p = 0.0080, Î_{95%} (-0.4737, -0.1104), Z_{Fisher} = -0.3120 (estimare fiabilă în baza intervalelor de încredere *bootstrapped*). Pentru FDV cu A2, GAM arată o relație non-liniară semnificativă (EDF = 3.818, F = 3.592, p = 0.00741), cu o interceptare semnificativă (Intercept = 90.11, ES = 1.90, t = 47.42, p < 0,001). Modelul are o putere explicativă scăzută (R²_{adj} = 0.175) și explică o porțiune moderată a varianței FDV (devianța explicată = 21,7%), sugerând o influență moderată a A2 ca predictor asupra FDV.

5) SDV (dorință puternică de urinare) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:

- parasimpatică (A1): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – rho = -0.0019, p = 0.9869, Î_{95%} (-0.2307, 0.2268), Z_{Fisher} = -0.0019. Analiza GAM pentru SDV cu A1 demonstrează o relație liniară nesemnificativă (EDF = 1, F = 0,21, p = 0,648), însă cu o interceptare semnificativă (Intercept = 111,526, ES = 2,305, t = 48,39, p < 0,001). Modelul are o putere explicativă scăzută (R²_{adj} = -0.0106) și explică o porțiune extrem de redusă a varianței SDV (devianța explicată = 0,283%), sugerând o influență neglijabilă a A1 ca predictor asupra SDV.

- simpatică (A2): se atestă o corelație negativă, slabă, dar statistic semnificativă – rho = -0.2786*, p = 0.0148, Î_{95%} (-0.4657, -0.0576), Z_{Fisher} = -0.2861 (estimare fiabilă în baza intervalelor de încredere *bootstrapped*). Modelul GAM pentru SDV cu A2 arată o relație non-liniară semnificativă (EDF = 3.334, F = 4.184, p = 0.00394), cu o interceptare semnificativă (Intercept = 111.53, ES = 2.07, t = 53.88, p < 0,001). Modelul are o putere explicativă scăzută (R²_{adj} = 0.185) și explică o porțiune moderată a varianței SDV (devianța explicată = 22,1%), sugerând o influență modestă, dar semnificativă a A2 ca predictor asupra SDV.

6) MCC (capacitatea cistometrică maximă a vezicii urinare) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:

- parasimpatică (A1): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – rho = -0.0182, p = 0.8759, Î_{95%} (-0.2456, 0.1849), Z_{Fisher} = -0.0182. Modelul GAM relevă o relație liniară dintre MCC și A1 nesemnificativă (EDF = 1, F = 0.004, p = 0.953), însă cu o interceptare semnificativă (Intercept = 149.60, ES = 3.69, t = 40.55, p < 0.001). Modelul are o putere explicativă scăzută (R²_{adj} = -0.0135) și explică o porțiune extrem de redusă a varianței MCC (devianța explicată = 0,00479%), sugerând o influență neglijabilă a A1 ca predictor asupra MCC.

- simpatică (A2): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = -0.2063$, $p = 0.0738$, $\hat{I}_{95\%} (-0.4103, 0.0066)$, $z_{\text{Fisher}} = -0.2093$. Pentru MCC cu A2, GAM arată o relație non-liniară ne semnificativă ($\text{EDF} = 3,046$, $F = 1,365$, $p = 0,214$), însă cu o interceptare semnificativă ($\text{Intercept} = 149,605$, $\text{ES} = 3,558$, $t = 42,05$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = 0,0577$) și explică o porțiune redusă a varianței MCC (devianța explicată = 9,59%), sugerând o influență neglijabilă a A2 ca predictor asupra MCC.

7) VI_{PCF} (volumul infuzat la prima contracție fazică) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:

- parasimpatică (A1): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = -0.1109$, $p = 0.3403$, $\hat{I}_{95\%} (-0.3339, 0.1062)$, $z_{\text{Fisher}} = -0.1113$. Modelul GAM pentru VI_{PCF} cu A1 arată o relație liniară ne semnificativă ($\text{EDF} = 1$, $F = 0,393$, $p = 0,533$), însă cu o interceptare semnificativă ($\text{Intercept} = 53,421$, $\text{ES} = 2,062$, $t = 25,91$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = -0,00816$) și explică o porțiune foarte redusă a varianței VI_{PCF} (devianța explicată = 0,528%), sugerând o influență neglijabilă a A1 ca predictor asupra VI_{PCF} .

- simpatică (A2): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = -0.1780$, $p = 0.1241$, $\hat{I}_{95\%} (-0.4009, 0.0484)$, $z_{\text{Fisher}} = -0.1799$. GAM pentru VI_{PCF} cu A2, de asemenea, demonstrează o relație non-liniară ne semnificativă ($\text{EDF} = 2.611$, $F = 1.511$, $p = 0.251$), însă cu o interceptare semnificativă ($\text{Intercept} = 53.421$, $\text{ES} = 2.007$, $t = 26,61$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = 0.0443$) și explică o porțiune redusă a varianței VI_{PCF} (devianța explicată = 7,76%), sugerând o influență neglijabilă a A2 ca predictor asupra VI_{PCF} .

8) PIP_1 (Presiunea izovolumetrică estimată – modificat) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:

- parasimpatică (A1): se atestă o corelație pozitivă, slabă, dar statistic semnificativă – $\rho = 0.2681^*$, $p = 0.0192$, $\hat{I}_{95\%} (0.0537, 0.4683)$, $z_{\text{Fisher}} = 0.2748$ (estimare fiabilă în baza intervalelor de încredere *bootstrapped*). De asemenea, modelul GAM pentru PIP_1 cu A1 arată o relație non-liniară semnificativă ($\text{EDF} = 5.682$, $F = 2.235$, $p = 0.0427$), cu o interceptare semnificativă ($\text{Intercept} = 66.271$, $\text{ES} = 1.142$, $t = 58.04$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = 0.147$) și explică o porțiune moderată a varianței PIP_1 (devianța explicată = 21,2%), sugerând o influență neglijabilă moderată a A1 ca predictor asupra PIP_1 .

- simpatică (A2): se atestă o corelație pozitivă, moderată și statistic semnificativă – $\rho = 0.3485^{**}$, $p = 0.0020$, $\hat{I}_{95\%} (0.1277, 0.5561)$, $z_{\text{Fisher}} = 0.3637$ (estimare fiabilă în baza intervalelor de încredere *bootstrapped*). Pentru PIP_1 cu A2, GAM demonstrează o relație non-liniară semnificativă ($\text{EDF} = 1.873$, $F = 8.282$, $p = 0.00036$), cu o interceptare semnificativă ($\text{Intercept} = 66.271$, $\text{ES} = 1.105$, $t = 59.95$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută

($R^2_{adj} = 0.201$) și explică o porțiune moderată a varianței PIP_1 (devianța explicată = 22,1%), sugerând o influență moderată a A2 ca predictor asupra PIP_1 .

Per general, inter-relațiile dintre indicii urodinamici versus predictorii A1/A2 relevă următoarele:

- A2 prezintă mai multe corelații semnificative statistic cu indicii analizați (5 corelații, dintre care 4 pozitive – FSV, FSV_{WT} , FDV, PIP_1 și 1 negativă – SDV) față de A1 care a prezentat o singură corelație semnificativă pozitivă;
- Puterea corelațiilor observate este slabă ($\rho < 0.3$) în cazul A1 și variată în cazul A2 – majoritar moderate (FSV, FSV_{WT} , FDV, PIP_1 – $\rho < 0.4$) și 1 slabă (SDV – $\rho < 0.3$);
- Modelele GAM au confirmat majoritatea relațiilor observate la analiza corelațională cu A2 și au infirmat relația cu FSV_{WT} , iar în cazul A1 a confirmat corelația anterior observată;
- La analiza GAM, s-au observat 4 relații semnificative statistic cu predictorul A2 și indicii analizați (toate de tip neliniar), iar față de A2 – 1 relație statistic semnificativă de tip neliniar;
- Puterea de explicație (devianța explicată) medie a modelelor GAM este moderată atât în cazul A2 – (21.15%) cât și pentru A1 (21.20%).

În baza celor observate, A2 demonstrează relații multiple, diverse cu indicii urodinamici, cu corelații și putere explicativă mai puternice decât în cazul A1.

Distribuția diferitor nivele de severitate a anxietății în baza scorului total a chestionarului GAD-7 sunt precum urmează:

- Femeile din lotul fără VUH – nivel minim – 26.32% ($n = 20$); nivel ușor – 38.15% ($n = 29$); nivel moderat – 25% ($n = 19$), nivel sever – 10.53% ($n = 8$);
- Femeile cu VUH – nivel minim – 0% ($n = 0$); nivel ușor – 59.21% ($n = 45$); nivel moderat – 27.63% ($n = 21$); nivel sever – 13.16% ($n = 10$).

S-a observat că deși în ambele grupe predomină formele ușoare, în grupul de femei cu VUH lipsesc nivele minime de anxietate generalizată și se întâlnesc mai frecvent cazuri cu nivel mai sever de anxietate decât în grupul de femei din lotul fără VUH. Diferențele dintre grupe sunt statistic semnificative ($\chi^2 = 23.7817$, $p < 0,001$).

Distribuția diferitor nivele de severitate a amplificării somato-senzoriale în baza scorului total a chestionarului SSAS sunt precum urmează:

- Femeile din lotul fără VUH – nivel redus – 100% ($n = 76$); nivel înalt – 0% ($n = 0$);
- Femeile cu VUH – nivel redus – 64,47% ($n = 49$); nivel înalt – 35,53% ($n = 27$).

S-a observat că doar în grupul de femei cu VUH, se întâlnesc cazuri cu nivel înalt de amplificare somato-senzorială, diferențele dintre grupe fiind statistic semnificative ($\chi^2 = 30,4450$, $p < 0,001$).

Distribuția diferitor nivele de severitate în baza chestionarului psihometric pentru evaluarea distoniei vegetative pe scala Vein (CDV) sunt precum urmează:

- Femeile din lotul fără VUH – norma – 19.74% (n = 15); grad ușor – 51.31% (n = 39); grad mediu – 25% (n = 19), grad avansat – 3.95% (n = 3);
- Femeile cu VUH – norma – 0% (n = 0); grad ușor – 25% (n = 19); grad mediu – 34,21% (n = 26), grad avansat – 40.79% (n = 31).

S-a observat că la femeile din lotul fără VUH, predomină cazurile cu valori în normă sau cu un grad ușor de dereglare vegetativă (n = 54, 71.05%), pe când în grupul de femei cu VUH – nivelele avansat și mediu de dereglări (n = 57, 75%). Diferențele dintre grupe sunt statistic semnificative ($\chi^2 = 46,0443$, $p < 0,001$).

Distribuția diferitor nivele de severitate de sensibilității viscerele asociată anxietății (chestionarul VSI) sunt precum urmează: femeile din lotul fără VUH – nivel ușor-moderat – 98,69% (n = 75); nivel sever – 1.31% (n = 1); femeile cu VUH – nivel ușor-moderat – 36,84% (n = 28); nivel sever – 63,16% (n = 48).

S-a observat că în marea majoritate a cazurilor din lotul de femei sănătoase (LC) se atesta un nivel ușor-moderat de sensibilitate viscerală asociată anxietății, pe când în grupul de femei cu VUH, predomina nivelul sever. Diferențele dintre grupe sunt statistic semnificative ($\chi^2 = 63,7274$, $p < 0,001$).

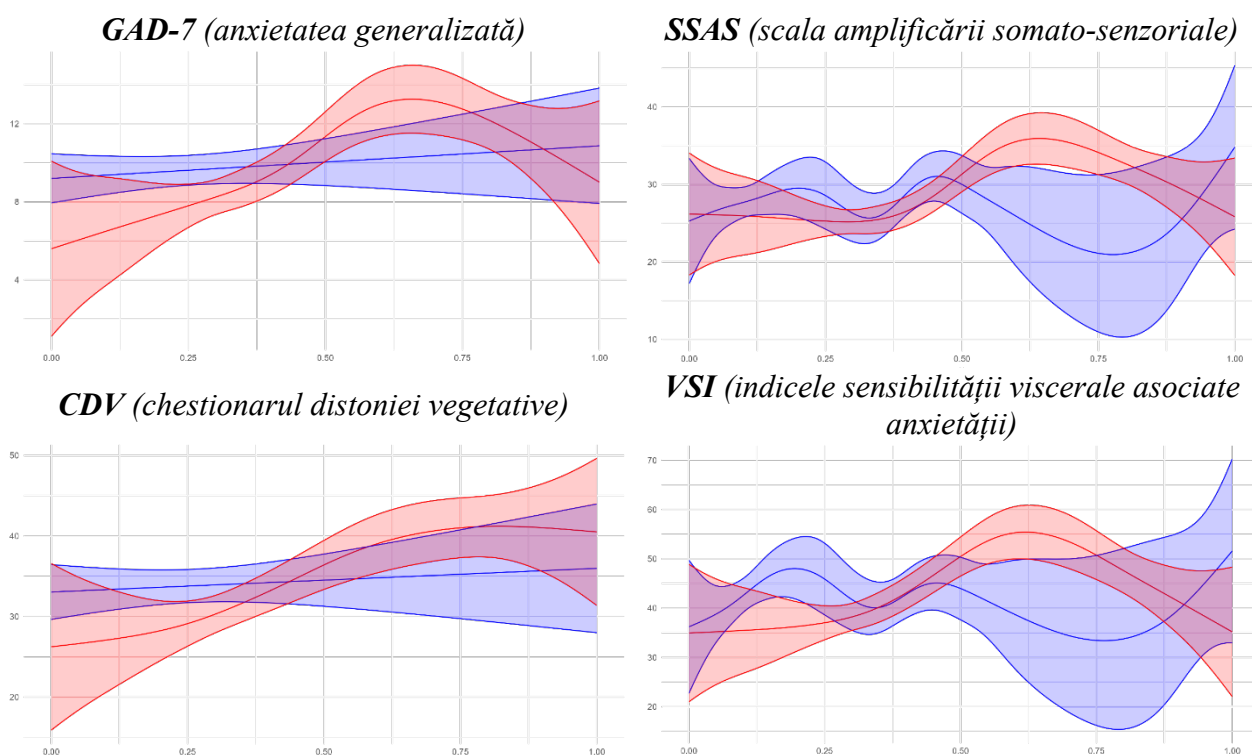


Figura 3.8. Graficele de predicție GAM normalizate pentru indicii stării psihovegetative versus predictorii A1/A2

Notă: A1 – albastru; A2 – roșu.

Analiza statistică a corelațiilor Spearman și a modelelor GAM (Figura 3.8) pentru inter-relațiile A1 și A2 cu indicii stării psihovegetative au relevat următoarele:

1) GAD-7 (anxietatea generalizată) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:

- parasimpatică (A1): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = 0.0464$, $p = 0.6903$, $\hat{I}_{95\%} (-0.1851, 0.2816)$, $Z_{\text{Fisher}} = 0.0465$. Analiza GAM pentru GAD-7 cu A1 demonstrează o relație liniară nesemnificativă ($\text{EDF} = 1$, $F = 0.716$, $p = 0.4$), însă cu o interceptare semnificativă ($\text{Intercept} = 9.6316$, $\text{ES} = 0.3891$, $t = 24.75$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = -0.0038$) și explică o porțiune foarte redusă a varianței GAD-7 (devianța explicată = 0,959%), sugerând o influență neglijabilă a A1 ca predictor asupra GAD-7.

- simpatică (A2): se atestă o corelație pozitivă, puternică și statistic semnificativă – $\rho = 0.4452^{***}$, $p < 0,001$, $\hat{I}_{95\%} (0.2315, 0.6158)$, $Z_{\text{Fisher}} = 0.4787$ (estimare fiabilă în baza intervalelor de încredere *bootstrapped*). De asemenea, modelul GAM pentru GAD-7 cu A2 dezvăluie o relație non-liniară semnificativă ($\text{EDF} = 3.889$, $F = 6.839$, $p < 0,001$), cu o interceptare semnificativă ($\text{Intercept} = 9.6316$, $\text{ES} = 0.3248$, $t = 29,65$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă moderată ($R^2_{\text{adj}} = 0.301$) și explică o porțiune moderată a varianței GAD-7 (devianța explicată = 33,7%), sugerând o influență moderată a A2 ca predictor asupra GAD-7.

2) SSAS (scala amplificării somato-senzoriale) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:

- parasimpatică (A1): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = 0.0840$, $p = 0.4709$, $\hat{I}_{95\%} (-0.1486, 0.3016)$, $Z_{\text{Fisher}} = 0.0842$. GAM pentru SSAS cu A1 arată o relație non-liniară nesemnificativă ($\text{EDF} = 6,53$, $F = 1,03$, $p = 0,416$), însă cu o interceptare semnificativă ($\text{Intercept} = 28,0263$, $\text{ES} = 0,6449$, $t = 43,46$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = 0.0629$) și explică o porțiune moderată a varianței SSAS (devianța explicată = 14,4%), sugerând o influență neglijabilă a A1 ca predictor asupra SSAS.

- simpatică (A2): se atestă o corelație pozitivă, puternică și statistic semnificativă – $\rho = 0.4203^{***}$, $p = 0.0002$, $\hat{I}_{95\%} (0.2171, 0.5883)$, $Z_{\text{Fisher}} = 0.4481$ (estimare fiabilă în baza intervalelor de încredere *bootstrapped*). Analiza GAM a SSAS cu A2 indică o relație non-liniară semnificativă ($\text{EDF} = 4,78$, $F = 7,409$, $p < 0,001$), cu o interceptare semnificativă ($\text{Intercept} = 28,0263$, $\text{ES} = 0,5331$, $t = 52,57$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă moderată ($R^2_{\text{adj}} = 0.36$) și explică o porțiune moderată a varianței SSAS (devianța explicată = 40%), sugerând o influență moderată a A2 ca predictor asupra SSAS.

3) CDV (chestionarul distoniei vegetative) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:

- parasimpatică (A1): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = 0.0921$, p

= 0.4287, $\hat{I}_{95\%}$ (-0.1201, 0.3164), $z_{\text{Fisher}} = 0.0924$. GAM pentru CDV cu A1 demonstrează o relație liniară nesemnificativă (EDF = 1, F = 0,305, p = 0,583), însă cu o interceptare semnificativă (Intercept = 33,803, ES = 1,051, t = 32,16, p < 0,001). Modelul are o putere explicativă scăzută (R2adj = -0,00936) și explică o porțiune foarte redusă a varianței CDV (devianța explicată = 0,41%), sugerând o influență neglijabilă a A1 ca predictor asupra CDV.

- simpatică (A2): se atestă o corelație pozitivă, puternică și statistic semnificativă – rho = 0.4934***, p < 0,001, $\hat{I}_{95\%}$ (0.2850, 0.6615), $z_{\text{Fisher}} = 0.5406$ (estimare fiabilă în baza intervalelor de încredere *bootstrapped*). Pentru CDV cu A2, modelul GAM relevă o relație non-liniară semnificativă (EDF = 2.627, F = 7.691, p = 0.00011), cu o interceptare semnificativă (Intercept = 33.803, ES = 0.909, t = 37.19, p < 0,001). Modelul are o putere explicativă scăzută (R2adj = 0.245) și explică o porțiune moderată a varianței CDV (devianța explicată = 27,1%), sugerând o influență moderată a A2 ca predictor asupra CDV.

4) VSI (indicele sensibilității viscerale asociate anxietății) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:

- parasimpatică (A1): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – rho = 0.0222, p = 0.8493, $\hat{I}_{95\%}$ (-0.1896, 0.2505), $z_{\text{Fisher}} = 0.0222$. Modelul GAM pentru VSI cu A1 arată o relație non-liniară nesemnificativă (EDF = 5.963, F = 1.053, p = 0.425), însă cu o interceptare semnificativă (Intercept = 42.789, ES = 1.157, t = 36,98, p < 0,001). Modelul are o putere explicativă scăzută (R2adj = 0.054) și explică o porțiune moderată a varianței VSI (devianța explicată = 12,9%), sugerând o influență neglijabilă a A1 ca predictor asupra VSI.

- simpatică (A2): se atestă o corelație pozitivă, moderată și statistic semnificativă – rho = 0.3959***, p = 0.0004, $\hat{I}_{95\%}$ (0.2175, 0.5598), $z_{\text{Fisher}} = 0.4188$ (estimare fiabilă în baza intervalelor de încredere *bootstrapped*). Analiza VSI cu A2 indică o relație non-liniară semnificativă (EDF = 4.214, F = 6.962, p < 0,001), cu o interceptare semnificativă (Intercept = 42.7895, ES = 0.9805, t = 43,64, p < 0,001). Modelul are o putere explicativă moderată (R2adj = 0.321) și explică o porțiune moderată a varianței VSI (devianța explicată = 35.9%), sugerând o influență moderată a A2 ca predictor asupra VSI.

Per general, inter-relațiile dintre indicii stării psihovegetativă versus predictorii A1/A2 relevă următoarele:

- A2 prezintă corelații semnificative statistic cu toți indicii analizați (4 corelații pozitive – GAD-7, SSAS, CDV, VSI) față de A1 care nu a prezentat nici o corelație semnificativă cu indicii stării psiho-emoționale;

- Puterea corelațiilor observate este moderat-puternică pentru relațiile cu GAD-7, SSAS, CDV (rho > 0.4) și moderată pentru relația cu VSI (rho < 0.4);

- Modelele GAM au confirmat toate relațiile observate la analiza corelațională cu A2 și nu au identificat relații adiționale pentru A1;
- La analiza GAM, s-au observat 4 relații semnificative statistic de tip nelinear cu predictorul A2 și indicii stării psiho-emoționale;
- Puterea de explicație (devianța explicată) medie a modelelor GAM este moderată în cazul A2 (34,17%).

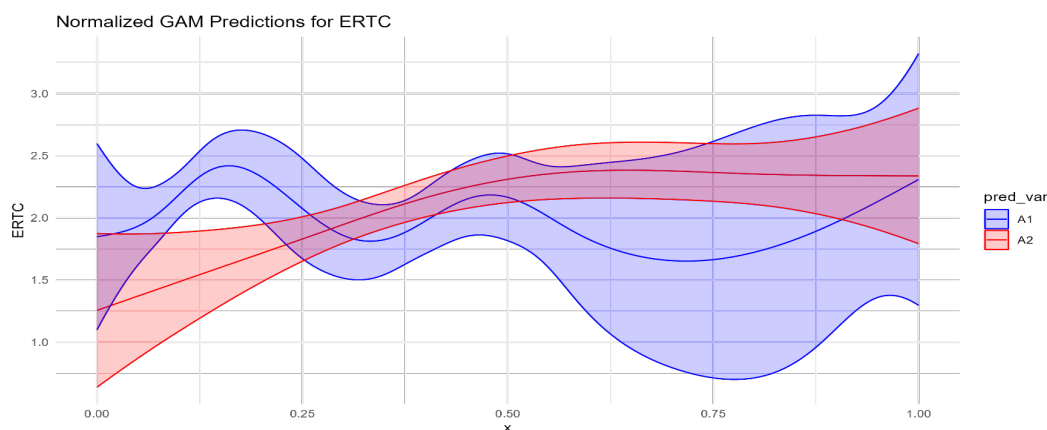


Figura 3.9. Graficul de predicție GAM normalizat pentru activitatea reflectorie a trunchiului cerebral (ERTC) *versus* predictorii A1/A2

Notă: A1 – albastru; A2 – roșu.

În baza celor observate, A2 demonstrează relații multiple, diverse cu indicii stării psihovegetative, cu corelații puternice decât în cazul A1.

Analiza statistică a corelațiilor Spearman și a modelelor GAM (Figura 3.9) pentru interrelațiile A1 și A2 cu indicele activității reflectorii a trunchiului cerebral (ERTC) au relevat următoarele:

- ERTC (activitatea reflectorie a trunchiului cerebral) versus activitatea vegetativă suprasegmentară parasimpatică (A1): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = -0.0210$, $p = 0.8571$, $\hat{I}_{95\%} (-0.2608, 0.2138)$, $z_{\text{Fisher}} = -0.0210$. Analiza GAM pentru ERTC cu A1 arată o relație non-liniară nesemnificativă (EDF = 6,183, $F = 1,561$, $p = 0,192$), însă cu o interceptare semnificativă (Intercept = 2,10001, ES = 0,06234, $t = 33,69$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = 0,0966$) și explică o porțiune moderată a varianței ERTC (devianța explicată = 17,1%), sugerând o influență limitată, nesemnificativă a A1 ca predictor asupra ERTC.
- ERTC (activitatea reflectorie a trunchiului cerebral) versus activitatea vegetativă suprasegmentară simpatică (A2): se atestă o corelație pozitivă, puternică și statistic semnificativă – $\rho = 0.4255^{***}$, $p = 0.0001$, $\hat{I}_{95\%} (0.2162, 0.5928)$, $z_{\text{Fisher}} = 0.4544$ (estimare fiabilă în baza intervalului de încredere *bootstrapped*). Pentru ERTC cu A2, GAM indică o relație non-liniară

semnificativă ($EDF = 2,273$, $F = 5,548$, $p = 0,00197$), cu o interceptare semnificativă ($Intercept = 2,10001$, $ES = 0,05956$, $t = 35,26$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{adj} = 0,176$) și explică o porțiune moderată a varianței ERTC (devianța explicată = 20,1%), sugerând o influență moderată a A2 ca predictor asupra ERTC.

Per general, doar A2 relevă o asociere semnificativă cu ERTC, atât la nivel de analiză corelațională, cât și în modelul GAM, cu o putere puternică a corelației și o putere de explicație moderată a modelului.

Analiza statistică a corelațiilor Spearman și a modelelor GAM (Figura 3.10) pentru interrelațiile A1 și A2 cu indicii de impact a VUH asupra calității vieții (HRQoL) au relevat următoarele:

1) HRQoL-SD (subscala HRQoL – Deranjament provocat de simptome) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:

- parasimpatică (A1): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = 0.1196$, $p = 0.3033$, $\hat{I}_{95\%} (-0.0833, 0.3313)$, $z_{Fisher} = 0.1202$. Analiza GAM pentru HRQoL-SD cu A1 demonstrează o relație liniară nesemnificativă ($EDF = 1$, $F = 0,028$, $p = 0,867$), însă cu o interceptare semnificativă ($Intercept = 33,684$, $ES = 0,722$, $t = 46,66$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{adj} = -0.0131$) și explică o porțiune foarte redusă a varianței HRQoL-SD (devianța explicată = 0,038%), sugerând o influență neglijabilă a A1 ca predictor asupra HRQoL-SD.

- simpatică (A2): se atestă o corelație pozitivă, slabă, dar statistic semnificativă – $\rho = 0.2724^*$, $p = 0.0173$, $\hat{I}_{95\%} (0.0620, 0.4529)$, $z_{Fisher} = 0.2794$ (estimare fiabilă în baza intervalelor de încredere *bootstrapped*). Analiza GAM pentru HRQoL-SD cu A2, arată o relație non-liniară nesemnificativă ($EDF = 1,955$, $F = 2,121$, $p = 0,109$), însă cu o interceptare semnificativă ($Intercept = 33,6842$, $ES = 0,6957$, $t = 48,42$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{adj} = 0,0592$) și explică o porțiune redusă a varianței HRQoL-SD (devianța explicată = 8,38%), sugerând o influență neglijabilă a A2 ca predictor asupra HRQoL-SD.

2) HRQoL-COP (subscala HRQoL – Coping) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:

- parasimpatică (A1): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = 0.0546$, $p = 0.6397$, $\hat{I}_{95\%} (-0.1895, 0.2691)$, $z_{Fisher} = 0.0546$. Modelul GAM relevă o relație non-liniară dintre HRQoL-COP și A1, nesemnificativă statistic ($EDF = 5,445$, $F = 0,903$, $p = 0,533$), însă cu o interceptare semnificativă ($Intercept = 30,053$, $ES = 1,005$, $t = 29,89$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{adj} = 0.04$) și explică o porțiune redusă a varianței HRQoL-COP (devianța explicată = 11%), sugerând o influență neglijabilă a A1 ca predictor asupra HRQoL-COP.

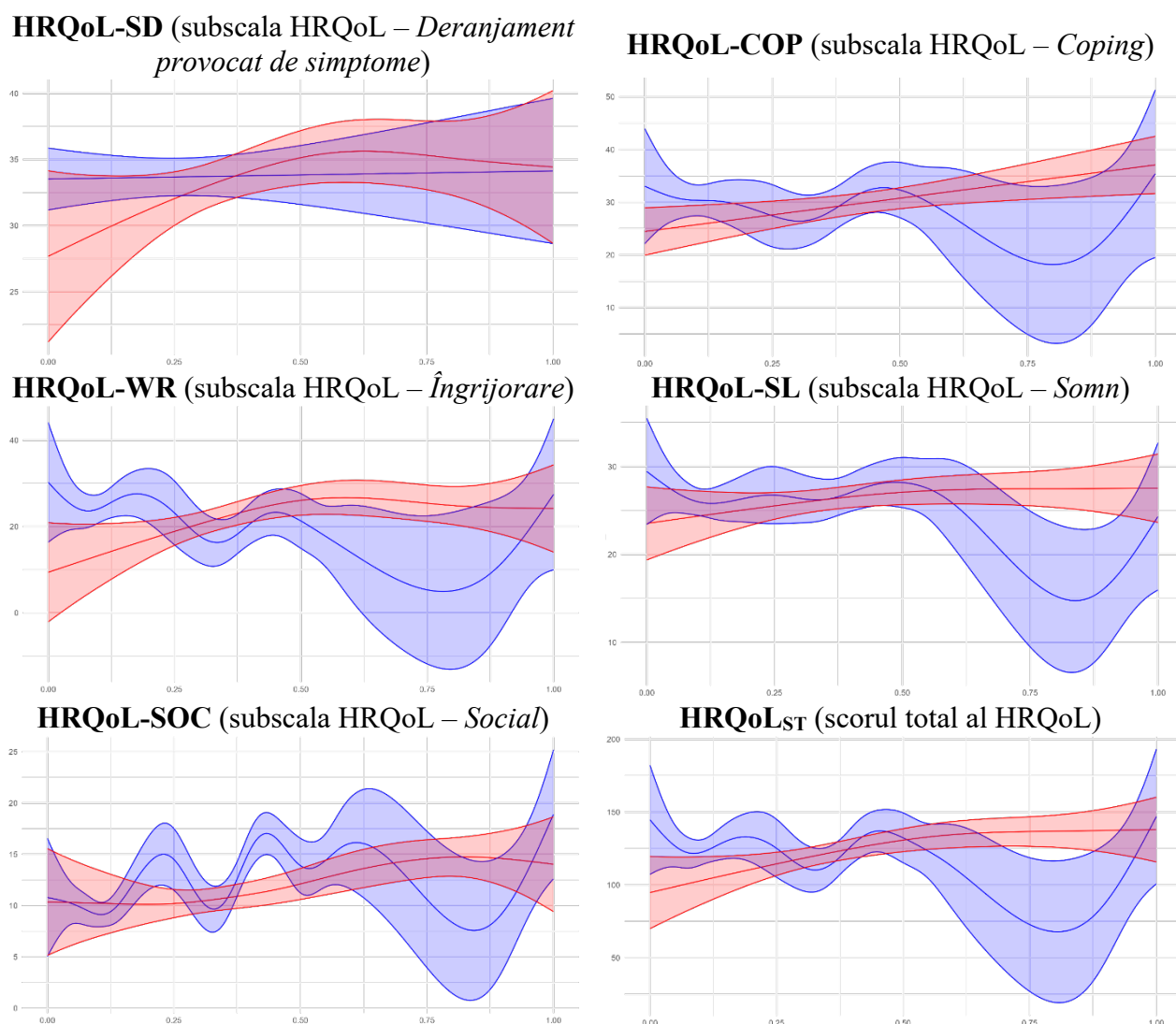


Figura 3.10. Graficele de predicție GAM normalizate pentru indicii de impact a vezicii urinare hiperactive asupra calității vieții (HRQoL) versus predictorii A1/A2

Notă: A1 – **albastru**; A2 – **roșu**.

- simpatică (A2): se atestă o corelație pozitivă, moderată și statistic semnificativă – $\rho = 0.3203^{**}$, $p = 0.0048$, $\hat{I}_{95\%} (0.0986, 0.5117)$, $z_{\text{Fisher}} = 0.3320$ (estimare fiabilă în baza intervalelor de încredere *bootstrapped*). Pentru HRQoL-COP cu A2, analiza GAM arată o relație liniară semnificativă ($\text{EDF} = 1$, $F = 7,354$, $p = 0,00831$), cu o interceptare semnificativă ($\text{Intercept} = 30,0526$, $\text{ES} = 0,9852$, $t = 30.5$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = 0.0781$) și explică o porțiune redusă a varianței HRQoL-COP (devianța explicată = 9,04%), sugerând o influență redusă a A2 ca predictor asupra HRQoL-COP.

3) HRQoL-WR (subscala HRQoL – *Îngrijorare*) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:

- parasimpatică (A1): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = -0.1758$, $p = 0.1287$, $\hat{I}_{95\%} (-0.3722, 0.0492)$, $z_{\text{Fisher}} = -0.1777$. Analiza GAM pentru HRQoL-WR cu A1

indică o relație non-liniară nesemnificativă ($EDF = 6.889$, $F = 1.901$, $p = 0.0825$), însă cu o interceptare semnificativă ($Intercept = 22.526$, $ES = 1.058$, $t = 21.29$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{adj} = 0.128$) și explică o porțiune moderată a varianței HRQoL-WR (devianța explicată = 20,8%), sugerând o influență modestă, nesemnificativă a A1 ca predictor asupra HRQoL-WR.

- simpatică (A2): se atestă o corelație pozitivă, moderată și statistic semnificativă – $\rho = 0.3303^{**}$, $p = 0.0036$, $\hat{I}_{95\%} (0.1065, 0.5230)$, $z_{Fisher} = 0.3431$ (estimare fiabilă în baza intervalului de încredere *bootstrapped*). Analiza HRQoL-WR cu A2 relevă o relație non-liniară semnificativă ($EDF = 2.399$, $F = 3.222$, $p = 0.0268$), cu o interceptare semnificativă ($Intercept = 22.526$, $ES = 1.067$, $t = 21.1$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{adj} = 0.113$) și explică o porțiune moderată a varianței HRQoL-WR (devianța explicată = 14,1%), sugerând o influență moderată a A2 ca predictor asupra HRQoL-WR.

4) HRQoL-SL (subscala HRQoL – Somn) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:

- parasimpatică (A1): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = -0.0865$, $p = 0.4572$, $\hat{I}_{95\%} (-0.3009, 0.1423)$, $z_{Fisher} = -0.0868$. Modelul GAM pentru HRQoL-SL cu A1 nu arată o relație non-liniară semnificativă ($EDF = 5.931$, $F = 1.581$, $p = 0.157$), cu o interceptare semnificativă ($Intercept = 26.4474$, $ES = 0.5196$, $t = 50,9$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{adj} = 0.0993$) și explică o porțiune moderată a varianței HRQoL-SL (devianța explicată = 17%), sugerând o influență neglijabilă a A1 ca predictor asupra HRQoL-SL.

- simpatică (A2): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = 0.1416$, $p = 0.2224$, $\hat{I}_{95\%} (-0.0861, 0.3540)$, $z_{Fisher} = 0.1426$. Analiza GAM pentru HRQoL-SL cu A2, de asemenea, demonstrează o relație non-liniară nesemnificativă ($EDF = 1,552$, $F = 1,212$, $p = 0,247$), însă o interceptare semnificativă ($Intercept = 26,4474$, $ES = 0,5405$, $t = 48,93$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{adj} = 0,0255$) și explică o porțiune foarte redusă a varianței HRQoL-SL (devianța explicată = 4,57%), sugerând o influență neglijabilă a A2 ca predictor asupra HRQoL-SL.

5) HRQoL-SOC (subscala HRQoL – Social) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:

- parasimpatică (A1): se atestă o corelație pozitivă, puternică și statistic semnificativă – $\rho = 0.4356^{***}$, $p < 0.001$, $\hat{I}_{95\%} (0.2307, 0.6045)$, $z_{Fisher} = 0.4668$ (estimare fiabilă în baza intervalului de încredere *bootstrapped*). Modelul GAM pentru HRQoL-SOC cu A1 dezvăluie o relație non-liniară semnificativă ($EDF = 8,622$, $F = 6,243$, $p < 0.001$), cu o interceptare semnificativă ($Intercept = 11,6579$, $ES = 0,3698$, $t = 31,53$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă moderată ($R^2_{adj} = 0.403$) și explică o porțiune moderată a varianței HRQoL-SOC

(devianța explicată = 47,1%), sugerând o influență moderată a A1 ca predictor asupra HRQoL-SOC.

- simpatică (A2): se atestă o corelație pozitivă, moderată și statistic semnificativă – $\rho = 0.3306^{**}$, $p = 0.0035$, $\hat{I}_{95\%} (0.1175, 0.5303)$, $z_{\text{Fisher}} = 0.3435$ (estimare fiabilă în baza intervalelor de încredere *bootstrapped*). Analiza GAM privind HRQoL-SOC cu A2 indică o relație non-liniară semnificativă (EDF = 2,8, $F = 4,293$, $p = 0,00654$), cu o interceptare semnificativă (Intercept = 11,6579, ES = 0,4405, $t = 26,46$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = 0.153$) și explică o porțiune moderată a varianței HRQoL-SOC (devianța explicată = 18,4%), sugerând o influență moderată a A2 ca predictor asupra HRQoL-SOC.

6) HRQoL_{ST} (scorul total al HRQoL) versus activitatea vegetativă suprasegmentară:

- parasimpatică (A1): se atestă lipsa unei corelații statistic semnificative – $\rho = 0.0486$, $p = 0.6767$, $\hat{I}_{95\%} (-0.1721, 0.2900)$, $z_{\text{Fisher}} = 0.0486$. Analiza GAM pentru HRQoL_{ST} cu A1 demonstrează o relație non-liniară nesemnificativă (EDF = 7.137, $F = 1.486$, $p = 0.158$), însă cu o interceptare semnificativă (Intercept = 124.368, ES = 2.777, $t = 44.78$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = 0.108$) și explică o porțiune moderată a varianței HRQoL_{ST} (devianța explicată = 19,3%), sugerând o influență limitată, nesemnificativă a A1 ca predictor asupra HRQoL_{ST}.

- simpatică (A2): se atestă o corelație pozitivă, moderată și statistic semnificativă – $\rho = 0.3737^{***}$, $p = 0.0009$, $\hat{I}_{95\%} (0.1670, 0.5435)$, $z_{\text{Fisher}} = 0.3927$ (estimare fiabilă în baza intervalelor de încredere *bootstrapped*). GAM pentru HRQoL_{ST} cu A2 arată o relație non-liniară semnificativă (EDF = 1.877, $F = 4.86$, $p = 0.00699$), cu o interceptare semnificativă (Intercept = 124.368, ES = 2.744, $t = 45.32$, $p < 0,001$). Modelul are o putere explicativă scăzută ($R^2_{\text{adj}} = 0.129$) și explică o porțiune moderată a varianței HRQoL_{ST} (devianța explicată = 15,1%), sugerând o influență moderată a A2 ca predictor asupra HRQoL_{ST}.

Per general, inter-relațiile dintre indicii urodinamici versus predictorii A1/A2 relevă următoarele:

- A2 prezintă mai multe corelații semnificative statistic cu indicii analizați (5 corelații pozitive – HRQoL-SD, HRQoL-COP, HRQoL-WR, HRQoL-SOC, HRQoL_{ST}) față de A1 care a prezentat o singură corelație semnificativă pozitivă (HRQoL-SOC);

- Puterea corelațiilor observate este puternică ($\rho > 0.4$) în cazul A1 și variată în cazul A2 – majoritar moderate (HRQoL-COP, HRQoL-WR, HRQoL-SOC, HRQoL_{ST} – $\rho < 0.4$) și 1 slabă (HRQoL-SD – $\rho < 0.3$);

- Modelele GAM au confirmat majoritatea relațiilor observate la analiza corelațională cu

A2 și au infirmat relația cu HRQoL-SD, iar în cazul A1 au confirmat corelația anterior observată cu HRQoL-SOC;

- La analiza GAM, s-au observat 4 relații semnificative statistic cu predictorul A2 și indicii analizați (3 de tip neliniar – HRQoL-WR, HRQoL-SOC, HRQoL_{ST} și una de tip liniar – HRQoL-COP), iar față de A2 – 1 relație statistic semnificativă de tip neliniar (HRQoL-SOC);
- Puterea de explicație (devianța explicată) medie a modelelor GAM este moderată în cazul A2 – (14.16%) cât și pentru A1 (47.10%).

În baza celor observate, A2 demonstrează relații multiple, diverse cu indicii de impact asupra calității vieții a VUH, cu corelații mai puternice decât în cazul A1.

3.2. Rezumatul capitolului 3

În baza studiului inter-relațiilor indicilor activității vegetative suprasegmentare și a indicilor clinici a VUH, s-au relevat multiple asocieri de diversă magnitudine, direcție și linearitate. Am realizat o analiză de sumarizare a rezultatelor obținute (tabelul 3.1.) pentru a delinea impactul diferit a activității simpatice/parasimpatice asupra acestor indici clinici.

După cum se vede în tabelul 3.1, impactul indicilor activității vegetative suprasegmentare (A1/A2) asupra indicilor clinici a VUH este variat, astfel:

- per general, activitatea vegetativă suprasegmentară simpatică (A2) prezintă mai multe corelații statistic semnificative, o putere medie mai mare a corelațiilor, mai multe modele GAM statistic semnificative, cât și o devianță explicată mai mare decât activitatea vegetativă suprasegmentară parasimpatică (A1).
- în unele grupuri de indici se atestă exclusiv asocieri semnificative statistic (corelații Spearman) doar al activității vegetative suprasegmentare simpatice (A2) cu: indicii de frecvență micțională din calendarul micțional; indicii stării psiho-emoționale, excitabilitatea reflectorie a trunchiului cerebral, cât și indicii de severitate a VUH (scorurile totale a chestionarelor simptomatice).
- indicii capacității funcționale a vezicii urinare (calendarul micțional) prezintă asocieri semnificative statistic (corelații) exclusiv doar cu activitatea vegetativă suprasegmentară parasimpatică (A1).
- indicii nocturiei demonstrează asocieri statistic semnificative (corelații) preponderent cu activitatea vegetativă suprasegmentară parasimpatică (A1) față de cea simpatică (A2).
- indicii urodinamici și cei de impact asupra calității vieții demonstrează asocieri statistic semnificative (corelații) preponderent cu activitatea vegetativă suprasegmentară simpatică (A2) față de cea parasimpatică (A1).

Tabelul 3.1. **Sumarul interrelațiilor statistic semnificative (corelații, modele GAM), cât și**

**puterea medie de asociere/explicativă dintre predictorii A1/A2 și indicii clinici ai vezicii
urinare hiperactive**

Grup de indici		Nr. corelații semnificative statistic		Puterea medie a corelațiilor Semnificative statistic		Nr. GAM semnificative statistic		Putere medie explicativă (%)	
		A1	A2	A1	A2	A1	A2	A1	A2
<i>Calendar micțional</i>	<i>A. Capacitate funcțională</i>	2	0	0.300	-	4	1	11,02	3.71
	<i>B. Nocturie</i>	4 (3)*	2	0.254	0.432	3	4	9.44	7.02
	<i>C. Frecvența micțională</i>	0	3	-	0.338	0	3	-	15.12
	<i>D. Sensibilitatea vezicii urinare</i>	1	3	0.276	0.302	2	2	10.96	18.05
	TOTAL	7	8	0.276	0.357	9	10	8.35	10.97
<i>Chestionare simptomatice</i>		0	4	-	0.355	1	4	7.66	13.97
<i>Indici urodinamici</i>		1	5	0.268	0.312	1	4	21.2	21.15
<i>Calitatea vieții</i>		1	5	0.435	0.325	1	4	47.1	14.16
<i>Excitabilitatea reflectorie a trunchiului cerebral</i>		0	1	-	0.425	0	1	-	20.1
<i>Starea psiho-emoțională</i>		0	4	-	0.438	0	4	-	34.17
TOTAL		16 (15)*	35	0.301	0.364	21	37	14.71	15.84

Notă: * – în baza analizei intervalelor de încredere *bootstrapped*, în cazul indicelui IPN (grup indici ai nocturiei din calendarul micțional), se observă că valoarea 0 este parte a intervalului de încredere (în apropiere de limita superioară a intervalului), care relevă că rezultatul este o estimare non-fiabilă.

Corelațiile Spearman calculate au reprezentat în mare majoritatea cazurilor estimări fiabile (în baza intervalelor de încredere de tip *bootstrapped*), cât și puterea corelațiilor determinată a corespuns cu dimensiunea de efect estimată prin intermediul z_{Fisher} .

La nivel de corelații Spearman, s-au observat următoarele particularități de asociere:

- indici cu asocieri comune atât cu activitatea vegetativă suprasegmentară parasimpatică (A1), cât și cu cea simpatică (A2): ICNV; PIP₁ și HRQoL-SOC.
- indici cu asocieri distincte doar cu activitatea vegetativă suprasegmentară parasimpatică (A1): VMU24, CFV, IN, IPN, NPMN, PPIUS.
- indici cu asocieri distincte doar cu activitatea vegetativă suprasegmentară simpatică (A2): NAMN, NM24, NMD, NMN, TUFs, SRBD_{Durata}, PPBC, ICIQ-OAB, OABSS, USP-OAB, UCIQ-S, FSV, FSV_{WT}, FDV, SDV, HRQoL-SD, HRQoL-COP, HRQoL-WR, HRQoL_{ST}, ERTC, GAD-7, SSAS, CDV, VSI.

Între activitatea vegetativă suprasegmentară parasimpatică (A1) ca predictor și indicii clinici ai VUH s-au relevat 21 de modele GAM statistic semnificative, dintre care preponderent

erau prezente legături de tip liniar ($n = 17$). Între activitatea vegetativă suprasegmentară simpatică (A2) ca predictor și indicii clinici ai VUH s-au relevat 37 de modele GAM statistic semnificative, dintre care preponderent erau prezente legături de tip non-liniar ($n = 21$).

S-au observat unele particularități de impact a predictorilor A1/A2 ai activității vegetative suprasegmentare.

A2 (activitatea vegetativă suprasegmentară simpatică) în comparație cu A1 (activitatea vegetativă suprasegmentară parasimpatică) are efect de predictor exclusiv asupra indicilor psihovegetativi, indicii de frecvență a micțiunilor (calendar micțional) și excitabilității reflectorii a trunchiului cerebral, și predomină după numărul de asocieri în grupurile de indici (chestionare simptomatice, calitatea vieții și indicii urodinamici).

A1 (activitatea vegetativă suprasegmentară parasimpatică) în comparație cu A2 (activitatea vegetativă suprasegmentară simpatică) are efect de predictor predominant după numărul de asocieri în grupul de indici – capacitatea funcțională a vezicii urinare (calendarul micțional).

La nivel de modele GAM, s-au observat următoarele particularități de asociere:

- indici cu impact comun atât la influența ca predictor a activității vegetative suprasegmentare parasimpatice (A1), cât și a celei simpatice (A2): IN, NPMN, ICNV, TUFs, ICIQ-OAB, PIP₁, HRQoL-SOC.
- indici cu impact doar la influența ca predictor a activității vegetative suprasegmentare parasimpatice (A1): VLA24, VTU24, VMU24, CFV, PPIUS.
- indici cu impact doar la influența ca predictor a activității vegetative suprasegmentare simpatice (A2): VTUN, NAMN, NM24, NMD, NMN, PPBC, OABSS, USP-OAB, UCIQ-S, FSV, FDV, SDV, HRQoL-COP, HRQoL-WR, HRQoL_{ST}, ERTC, GAD-7, SSAS, CDV, VSI.

Per general, se observă că A2 (activitatea vegetativă suprasegmentară simpatică) are un rol mai variat ca predictor, cu impact asupra unui număr mai mare de indici diagnostici asociați VUH, cu predominarea de legături non-liniare, cât și cu tendințe de valori mai înalte a devianței explicate din indicii clinici.

4. INDICII UROLOGICI LA FEMEI CU VEZICA URINARĂ HIPERACTIVĂ ÎN FUNCȚIE DE ACTIVITATEA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV SUPRASEGMENTAR

4.1. Activitatea sistemului nervos vegetativ suprasegmentar trofotrop/ergotrop și indicii clinici și paraclinici urologici la femei cu vezica urinară hiperactivă

În viziunea modernă vezica urinară hiperactivă este privită ca o maladie de stres cronic. Agravarea vezicii urinare hiperactive este însoțită de accentuarea stresului psihoemoțional, iar stările de remisie cu diminuarea stresului. Stresul emoțional se caracterizează printr-o sporire esențială a activității sistemului vegetativ simpatic (ergotrop), cu cât stresul este mai exprimat, cu atât indicii simpatici (ergotropi) sunt mai sporțiți [207]. În general această se referă și la pacienții cu vezica urinară hiperactivă, însă nu se cunosc particularitățile modificărilor manifestărilor urologice la paciente cu VUH în funcție de activitatea optimală/sporită a sistemului simpatic și activitatea optimală/sporită parasimpatică. Cunoașterea acestor interacțiuni ar permite elaborarea unor criterii noi diagnostice și o aprofundare a viziunilor etiopatogene a maladiiei.

În baza rezultatelor observate anterior (Cap. 3), dat fiind că impactul general al indicilor activității vegetative suprasegmentare (A1 – parasimpatic, A2 – simpatic) este multi-aspectual și cu diferită magnitudine a asocierii cu indicii clinici ai VUH, este oportună investigarea impactului a diferite nivele de activitate vegetativă suprasegmentară parasimpatică (trofotropă) și simpatică (ergotropă) asupra indicilor clinici. Pentru a realiza acest obiectiv, am utilizat testul statistic *Kruskal-Wallis*, o metodă neparametrică, pentru a discerne efectele a două variabile categoriale (nivelul de activitate vegetativă trofotropă și ergotropă) asupra variabilelor continue obținute la examenul clinic și paraclinic (indici urologici și neurofiziologici). Semnificația clinică a acestei analize constă în capacitatea sa de a descoperi diferențe nuanțate în impactul nivelurilor diferite de activitate vegetativă trofotropă și ergotropă. În caz de asociere/impact cu semnificație statistică am aplicat testul *post-hoc Conover-Iman* pentru a observa în care subgrup sunt prezentate valori mediane semnificativ statistic diferite.

Pentru activitatea trofotropă, intervalul de referință, conform literaturii de specialitate [252] a fost de 0.66-0.80 mV, iar pentru cea ergotropă – 3.34-3.5 mV. Inițial am realizat o comparare a frecvenței diferitor nivele de activitate trofotropă/ergotropă între femeile sănătoase și pacientele cu VUH.

Privind nivelul activității trofotrope, în grupul sănătos (LC, n = 76), toate femeile au avut un nivel optim (TO, 100%, n = 76). În grupul de bolnavi, 26 persoane au prezentat un nivel

optim de activitate trofotropă (TO, 34.21%) și 50 de persoane au avut o activitate trofotropă sporită (TS, 65,79%). Diferențele dintre grupuri sunt semnificative statistic – $\chi^2 = 74.5592$, $df = 1$, $p_{\chi} < 0.001$, $p_{\text{Fisher}} < 0,001$. Raportul șanselor (OR – *odds ratio*) relevă că o persoană cu VUH are de 291,56 ori mai mare șansa de a avea un nivel sporit de activitate trofotropă, $\hat{I}_{95\%} - (17.3727, 4893,3418)$, $p = 0.0001$.

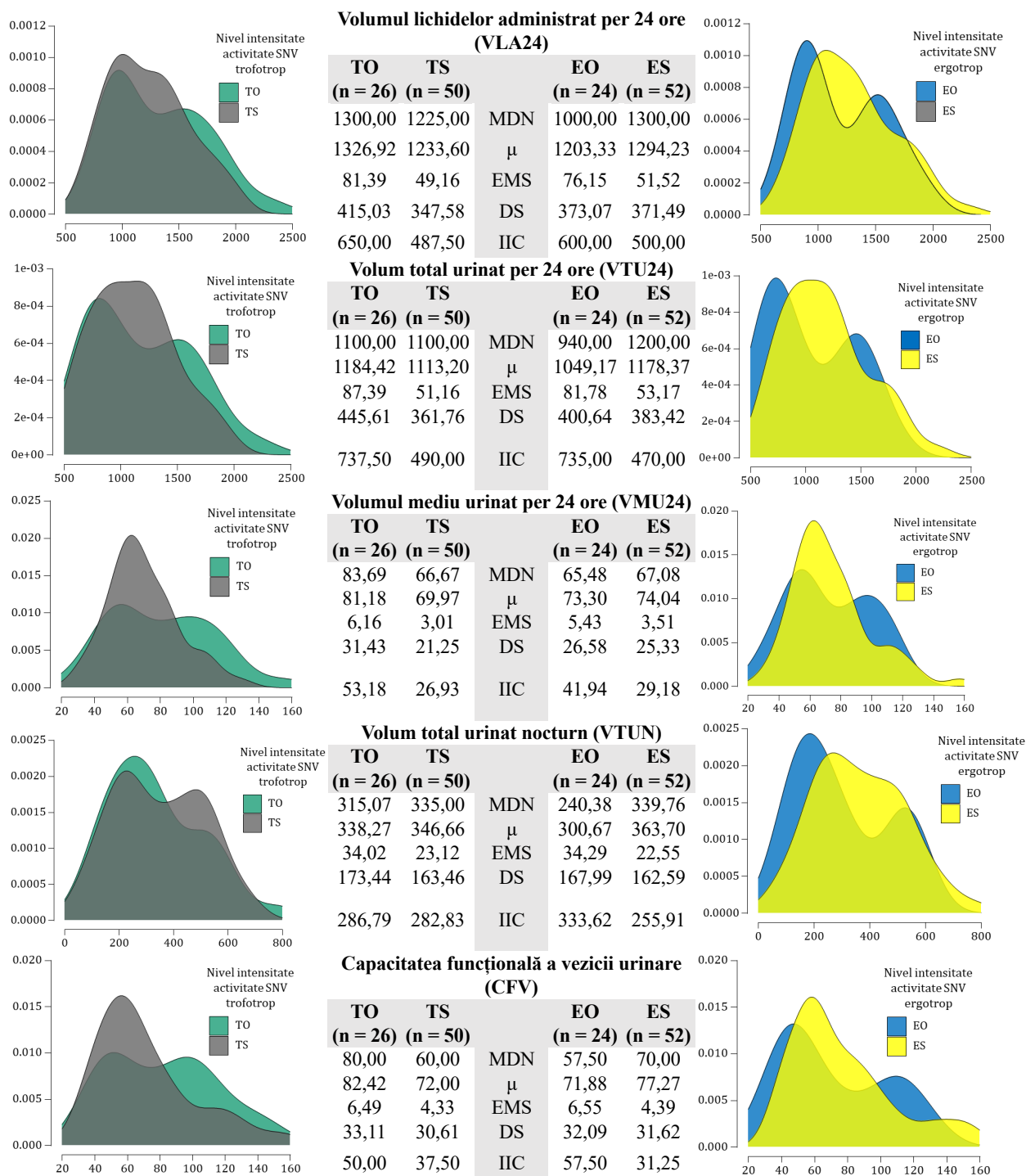


Figura 4.1. Indicii autoraportați ai volumului funcțional al vezicii urinare (calendar micțional) la femei cu vezică urinară hiperactivă în funcție de activitatea sistemului nervos vegetativ trofotrop/ergotrop

Notă: Abrevieri utilizate: TO – activitate trofotropă optimă, TS – activitate trofotropă sporită; EO – activitate

ergotropă optimă, ES – activitate ergotropă sporită; VLA24 – volum lichid administrat (24 ore); VTU24 – volum total urinat (24 ore); VMU – volum mediu urinat (24 ore); VTUN – volum total urinat nocturn + volumul primii micțiuni (dimineața următoare); CFV – capacitatea funcțională a vezicii urinare (volumul maxim urinat/24 ore); MDN – mediana; μ – media; EMS – eroarea medie standard; DS – deviația standardă; IIC – interval intercvartilic.

Privind nivelul activității ergotrope, în grupul sănătos, 75 de persoane au avut nivel optim (EO, 98.68%) și 1 persoană – activitate ergotropă sporită (ES, 1,32%). În grupul de bolnavi, 24 de persoane au avut nivel optim (EO, 31.58%) și 52 de persoane au avut o activitate ergotropă sporită (ES, 68,42%). Diferențele dintre grupuri sunt semnificative statistic – $\chi^2 = 72.4223$, $df = 1$, $p_\chi < 0.001$, $p_{\text{Fisher}} < 0,001$. Raportul șanselor (OR – *odds ratio*) relevă că o persoană cu VUH are de 162.500 ori mai mare șansa de a avea un nivel sporit de activitate ergotropă, $\hat{I}_{95\%}$ (21.3112, -1239.0770), $p < 0.0001$.

În baza acestor diferențe, este oportună investigarea asocierii diferitor nivele de activitate vegetativă suprasegmentară (optimă/sporită) în funcție de polaritate (trofotropă/ergotropă) cu indicii clinici a VUH la pacientele cu vezică urinară hiperactivă. Astfel, am analizat în continuare asocierile per grupuri de indici în baza testului non-parametric Kruskal-Wallis și a testului *post-hoc* Conover-Iman.

Volum lichid administrat per 24 ore (VLA24) nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 0.5908$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0055$, $p = 0.442$). VLA24 nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 1.2686$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0036$, $p = 0.260$).

Volum total urinat per 24 ore (VTU24) nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 0.2327$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0104$, $p = 0.629$). VTU24 nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 1.9411$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0127$, $p = 0.164$).

Volum mediu urinat per 24 ore (VMU24) nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 1.5587$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0075$, $p = 0.212$). VMU24 nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 0.0125$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0133$, $p = 0.911$).

Volum total urinat nocturn (VTUN) nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 0.0974$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0122$, $p = 0.755$). VTUN nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 2.3783$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0186$, $p = 0.123$).

Capacitatea funcțională a vezicii urinare (CFV) nu a fost influențată statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 1.5613$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0076$, $p = 0.212$). CFV nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 0.9121$, $df =$

1, $\varepsilon^2 = 0.0012$, $p = 0.340$).

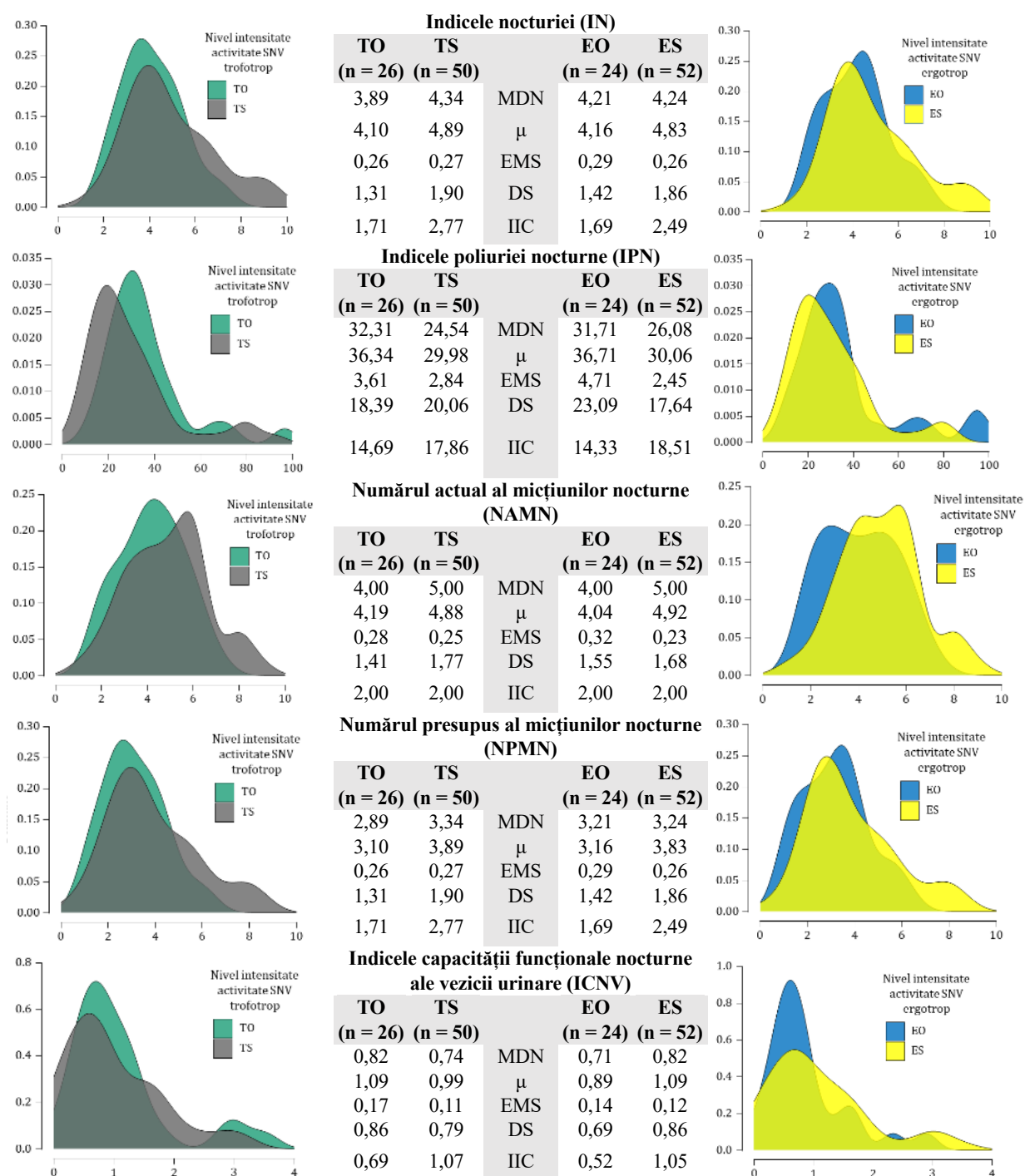


Figura 4.2. Indicii autoraportați ai nocturiei (calendar micțional) la femei cu vezica urinară hiperactivă în funcție de activitatea sistemului nervos vegetativ trofotrop/ergotrop

Notă: Abrevieri utilizate: TO – activitate trofotropă optimă, TS – activitate trofotropă sporită; EO – activitate ergotropă optimă, ES – activitate ergotropă sporită; IN – indicele nocturiei; IPN – indicele poliuriei nocturne; NAMN – numărul actual al micțiunilor nocturne; NPMN – numărul presupus al micțiunilor nocturne; ICNV – indicele capacității funcționale nocturne ale vezicii urinare; MDN – mediana; μ – media; EMS – eroarea medie standard; DS – deviația standardă; IIC – interval intercvartilic.

Indicele nocturiei (IN) nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității

vegetative trofotrope ($\chi^2 = 2.6795$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0227$, $p = 0.102$). IN nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 1.4432$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0060$, $p = 0.230$).

Indicele poliuriei nocturne (IPN) a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 4.7952$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0513$, $p = 0.029$), analiza *post-hoc* (Conover-Iman) relevă diferențe semnificative cu mediane mai reduse la femeile din subgrupul TS ($T = 2.2482$, $p = 0.0138$), dimensiunea de efect fiind *mică* ($\varepsilon^2 < 0.06$). IPN nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 1.4297$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0058$, $p = 0.231$).

Numărul actual al micțiunilor nocturne (NAMN) nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 2.6845$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0228$, $p = 0.101$). NAMN a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 4.1928$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0431$, $p = 0.041$), analiza *post-hoc* (Conover-Iman) relevă diferențe semnificative cu mediane mai înalte la femeile din subgrupul ES ($T = -2.0933$, $p = 0.0199$), dimensiunea de efect fiind *mică* ($\varepsilon^2 < 0.06$).

Numărul presupus al micțiunilor nocturne (NPMN) nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 2.6795$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0227$, $p = 0.102$). NPMN nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 1.4432$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0060$, $p = 0.230$).

Indicele capacității funcționale nocturne ale vezicii urinare (ICNV) nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 0.3496$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0088$, $p = 0.554$). ICNV nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 0.8708$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0017$, $p = 0.351$).

Numărul micțiunilor per 24 ore (NM24) a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 5.1260$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0558$, $p = 0.024$), analiza *post-hoc* (Conover-Iman) relevă diferențe semnificative cu mediane mai înalte la femeile din subgrupul TS ($T = -2.3300$, $p = 0.0113$), dimensiunea de efect fiind *mică* ($\varepsilon^2 < 0.06$). NM24 a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 8.2374$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0978$, $p = 0.004$), analiza *post-hoc* (Conover-Iman) relevă diferențe semnificative cu mediane mai înalte la femeile din subgrupul ES ($T = -3.0217$, $p = 0.0017$), dimensiunea de efect fiind *medie* ($\varepsilon^2 < 0.14$).

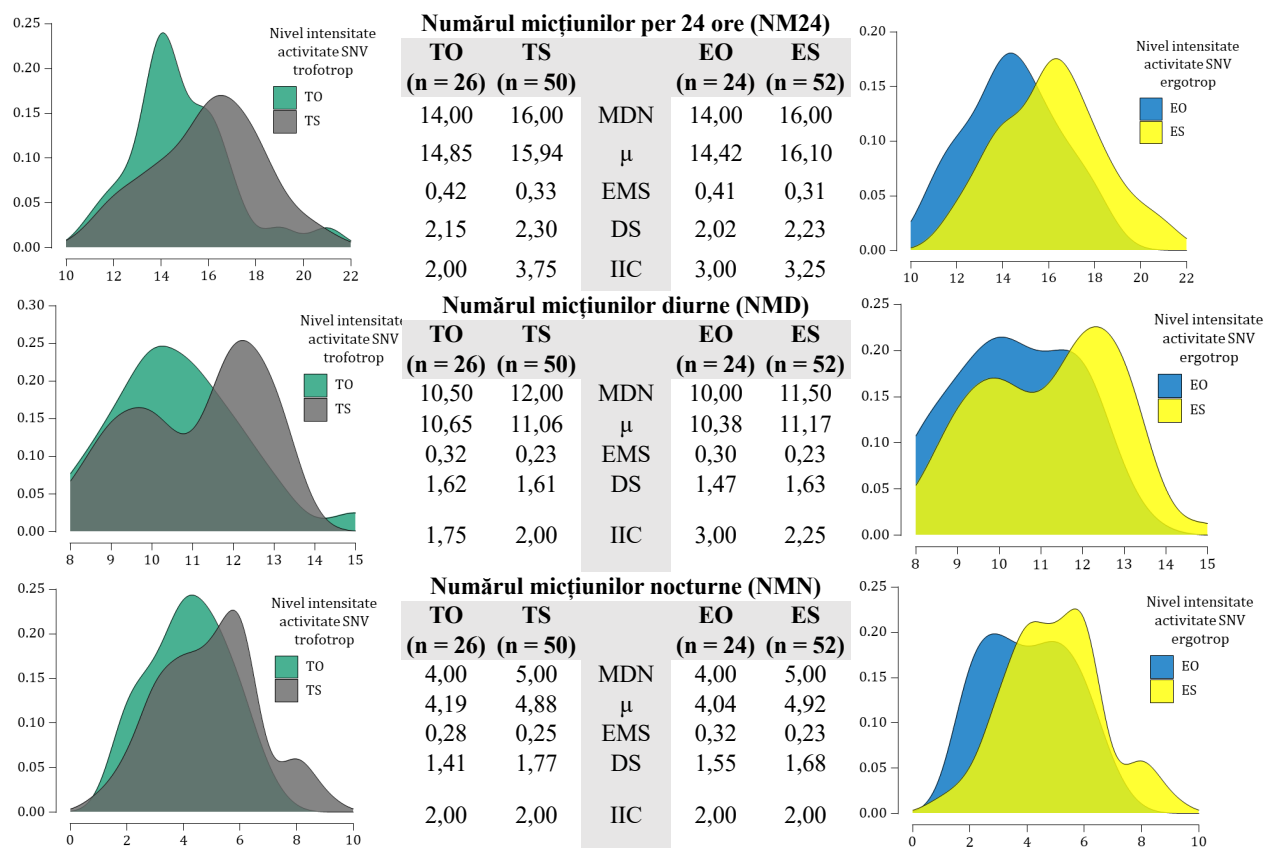


Figura 4.3. Indicii autoraportați de frecvență a micțiunilor (calendar micțional) la femei cu vezică urinară hiperactivă în funcție de activitatea sistemului nervos vegetativ trofotrop/ergotrop

Notă: Abrevieri utilizate: TO – activitate trofotropă optimă, TS – activitate trofotropă sporită; EO – activitate ergotropă optimă, ES – activitate ergotropă sporită; NM24 – numărul micțiunilor (24 ore); NMD – numărul micțiunilor diurne; NMN – numărul micțiunilor nocturne; MDN – mediana; μ – media; EMS – eroarea medie standard; DS – deviația standard; IIC – interval intercvartilic.

Numărul micțiunilor diurne (NMD) nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 1.6025$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0081$, $p = 0.206$). NMD a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 3.9683$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0401$, $p = 0.046$), analiza *post-hoc* (Conover-Iman) relevă diferențe semnificative cu mediane mai înalte la femeile din subgrupul ES ($T = -2.0333$, $p = 0.0228$), dimensiunea de efect fiind mică ($\varepsilon^2 < 0.06$).

Numărul micțiunilor nocturne (NMN) nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 2.6845$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0228$, $p = 0.101$). NMN a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 4.1928$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0431$, $p = 0.041$), analiza *post-hoc* (Conover-Iman) relevă diferențe semnificative cu mediane mai înalte la femeile din subgrupul ES ($T = -2.0933$, $p = 0.0199$), dimensiunea de efect fiind mică ($\varepsilon^2 < 0.06$).

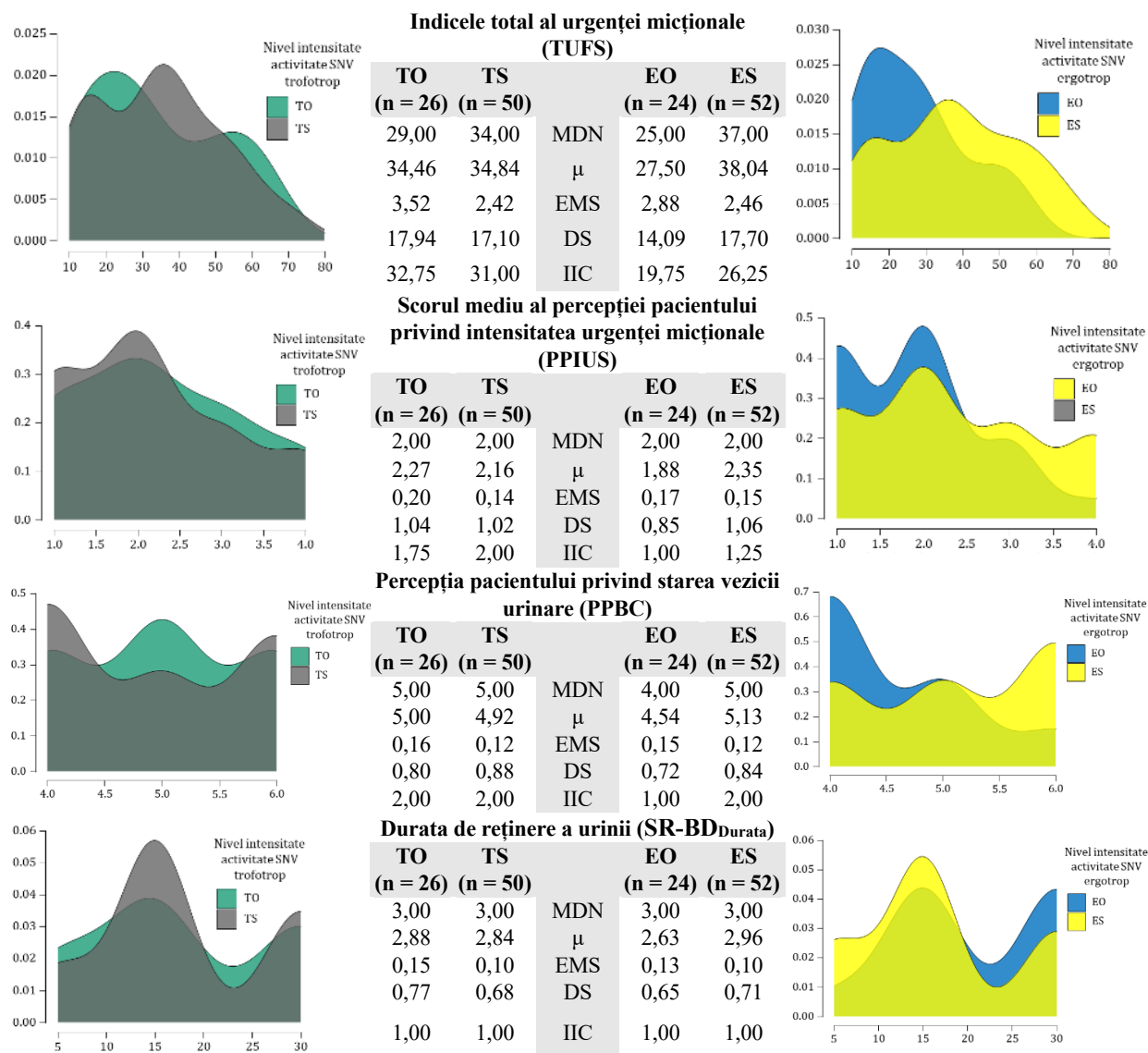


Figura 4.4. Indicii autoraportați de sensibilitate a vezicii urinare (calendar micțional) la femei cu vezica urinară hiperactivă în funcție de activitatea sistemului nervos vegetativ trofotrop/ergotrop

Notă: Abrevieri utilizate: TO – activitate trofotropă optimă, TS – activitate trofotropă sporită; EO – activitate ergotropă optimă, ES – activitate ergotropă sporită; TUFS – indicele total al urgenței micționale; PPIUS – scorul mediu al percepției pacientului privind intensitatea urgenței micționale; PPBC – percepția pacientului privind starea vezicii urinare; SRBD_{durata} – durata de reținere a urinei; MDN – mediana; μ – media; EMS – eroarea medie standard; DS – deviația standardă; IIC – interval intercvartilic.

Indicele total al urgenței micționale (TUFS) nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 0.0636$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0127$, $p = 0.801$). TUFS a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 6.5628$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0752$, $p = 0.010$), analiza *post-hoc* (Conover-Iman) relevă diferențe semnificative cu mediane mai înalte la femeile din subgrupul ES ($T = -2.6639$, $p = 0.0047$), dimensiunea de efect fiind

medie ($\varepsilon^2 < 0.14$).

Scorul mediu al percepției pacientului privind intensitatea urgenței micționale (PPIUS) nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 0.2096$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0107$, $p = 0.647$). PPIUS nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 3.1733$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0294$, $p = 0.075$).

Indicele percepția pacientului privind starea vezicii urinare (PPBC) nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 0.1756$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0111$, $p = 0.675$). PPBC a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 8.0285$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0950$, $p = 0.005$), analiza *post-hoc* (Conover-Iman) relevă diferențe semnificative cu mediane mai înalte la femeile din subgrupul ES ($T = -2.9784$, $p = 0.0020$), dimensiunea de efect fiind *medie* ($\varepsilon^2 < 0.14$).

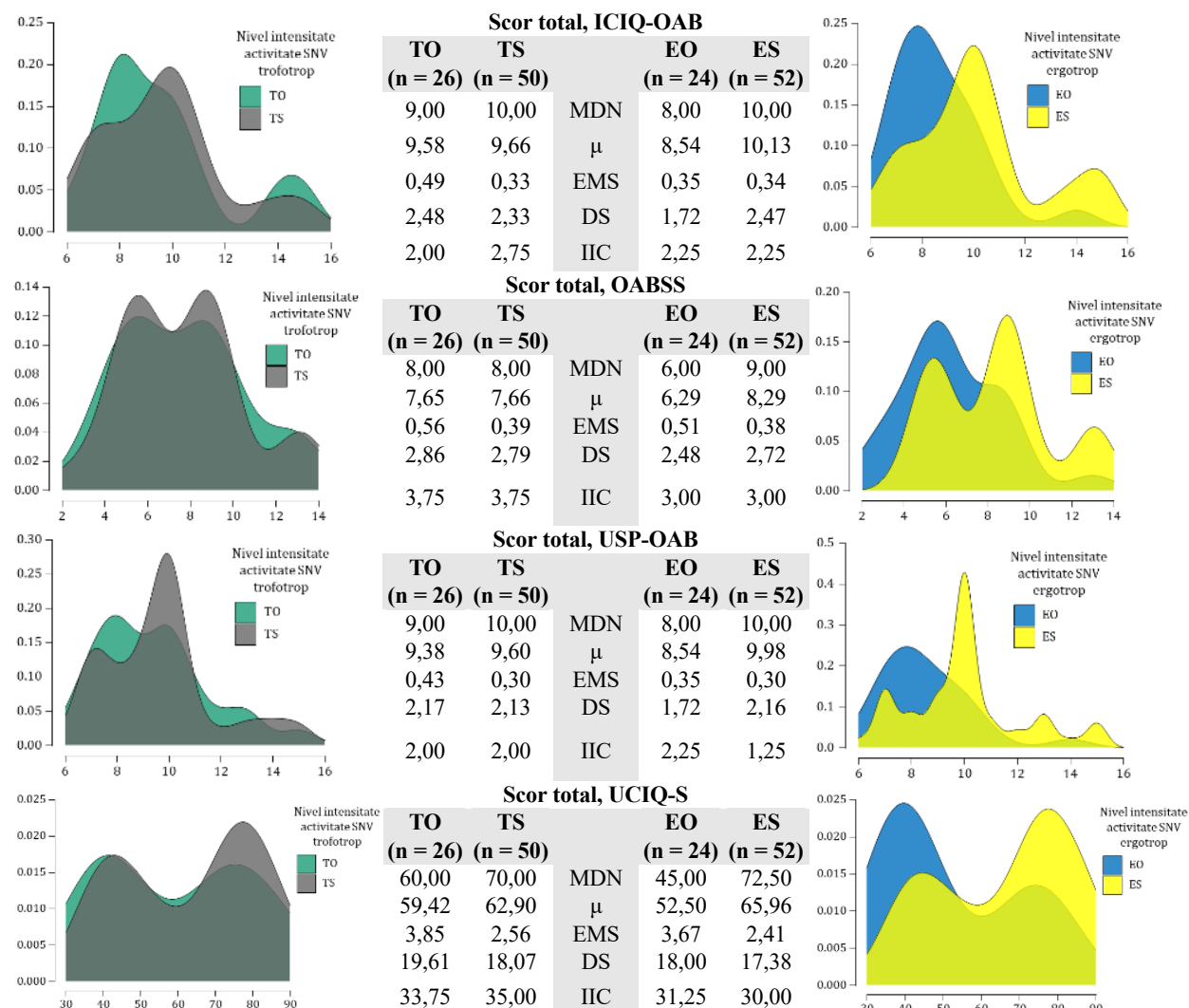


Figura 4.5. Scorurile totale ale chestionarelor simptomatice la femei cu vezica urinară hiperactivă în funcție de activitatea sistemului nervos vegetativ trofotrop/ergotrop

Notă: Abrevieri utilizate: TO – activitate trofotropă optimă, TS – activitate trofotropă sporită; EO – activitate ergotropă optimă, ES – activitate ergotropă sporită; ICIQ-OAB – *International Consultation on Incontinence Questionnaire – Overactive Bladder Module*; OABSS – *Overactive Bladder Symptom Score*; USP-OAB – *Urinary*

Symptom Profile - OAB; UCIQ-S – *Urgency Severity and Impact Questionnaire*; MDN – mediana; μ – media; EMS – eroarea medie standard; DS – deviația standardă; IIC – interval intercvartilic.

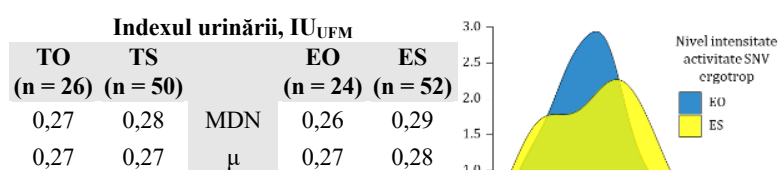
Indicele durata de reținere a urinei (SR-BD_{Durata}) nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 0.0411$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0130$, $p = 0.839$). SR-BD_{Durata} nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 3.6983$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0365$, $p = 0.054$).

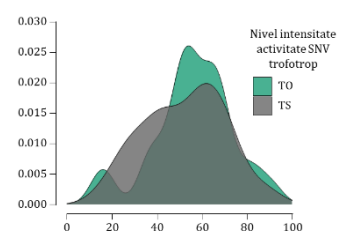
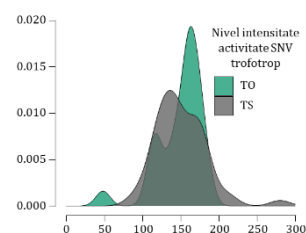
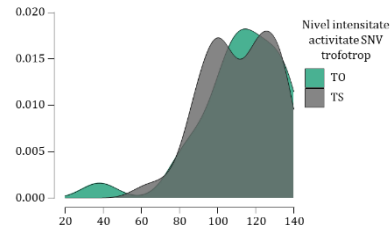
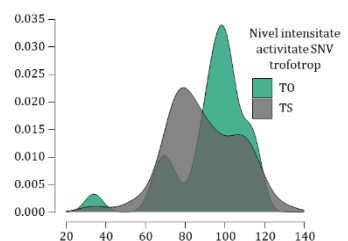
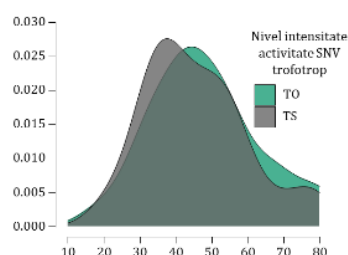
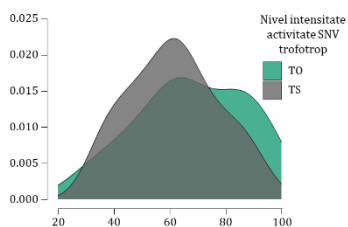
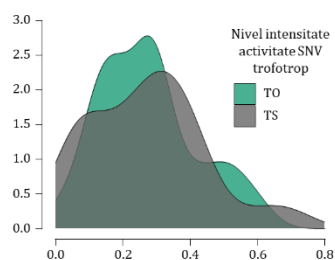
Scorul total ICIQ-OAB nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 0.1781$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0111$, $p = 0.673$). Scorul total ICIQ-OAB a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 8.6517$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.1034$, $p = 0.003$), analiza post-hoc (Conover-Iman) relevă diferențe semnificative cu mediane mai înalte la femeile din subgrupul ES ($T = -3.1064$, $p = 0.0013$), dimensiunea de efect fiind medie ($\varepsilon^2 < 0.14$).

Scorul total OABSS nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 0.0031$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0135$, $p = 0.955$). Scorul total OABSS a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 8.2374$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0978$, $p = 0.004$), analiza post-hoc (Conover-Iman) relevă diferențe semnificative cu mediane mai înalte la femeile din subgrupul ES ($T = -3.0216$, $p = 0.0017$), dimensiunea de efect fiind medie ($\varepsilon^2 < 0.14$).

Scorul total USP-OAB nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 0.2165$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0106$, $p = 0.642$). Scorul total USP-OAB a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 9.0899$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.1093$, $p = 0.003$), analiza post-hoc (Conover-Iman) relevă diferențe semnificative cu mediane mai înalte la femeile din subgrupul ES ($T = -3.1946$, $p = 0.0010$), dimensiunea de efect fiind medie ($\varepsilon^2 < 0.14$).

Scorul total UCIQ-S nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 0.7287$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0037$, $p = 0.393$). Scorul total UCIQ-S a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 9.3502$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.1128$, $p = 0.002$), analiza post-hoc (Conover-Iman) relevă diferențe semnificative cu mediane mai înalte la femeile din subgrupul ES ($T = -3.2465$, $p = 0.0009$), dimensiunea de efect fiind medie ($\varepsilon^2 < 0.14$).

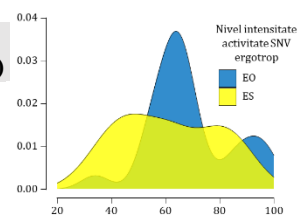




0,03	0,02	EMS	0,03	0,02
0,15	0,17	DS	0,15	0,17
0,15	0,24	IIC	0,15	0,24

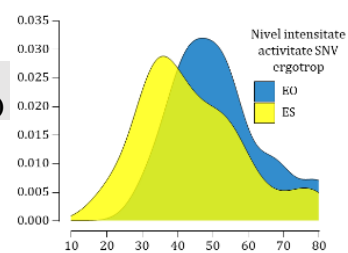
Prima senzație de urinare, FSV

TO (n = 26)	TS (n = 50)		EO (n = 24)	ES (n = 52)
65,00	61,00	MDN	65,00	61,00
67,85	61,34	μ	68,79	61,15
3,89	2,31	EMS	3,17	2,54
19,82	16,32	DS	15,55	18,29
29,00	23,50	IIC	14,75	31,25



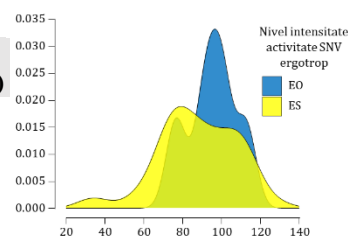
Prima senzație de urinare – probă apă, FSV_{WT}

TO (n = 26)	TS (n = 50)		EO (n = 24)	ES (n = 52)
45,50	43,00	MDN	50,50	41,50
48,27	45,76	μ	51,71	44,27
3,00	2,03	EMS	2,67	2,06
15,32	14,34	DS	13,10	14,82
17,50	19,25	IIC	14,25	18,75



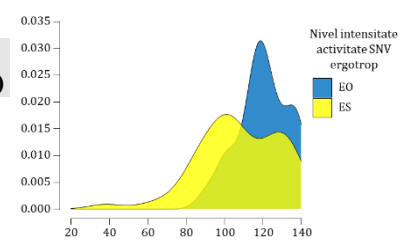
Prima dorință de urinare, FDV

TO (n = 26)	TS (n = 50)		EO (n = 24)	ES (n = 52)
97,00	86,00	MDN	96,00	86,00
93,08	88,56	μ	95,25	87,73
3,58	2,57	EMS	2,53	2,78
18,27	18,21	DS	12,39	20,04
13,25	27,50	IIC	13,25	29,25



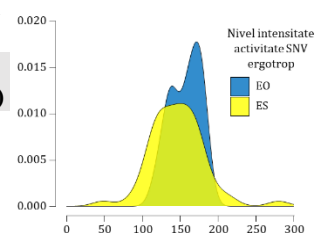
Dorință puternică de urinare, SDV

TO (n = 26)	TS (n = 50)		EO (n = 24)	ES (n = 52)
114,50	114,00	MDN	120,50	105,50
112,23	111,16	μ	120,29	107,48
4,47	2,63	EMS	2,70	2,96
22,81	18,59	DS	13,22	21,35
26,75	28,00	IIC	15,25	30,50



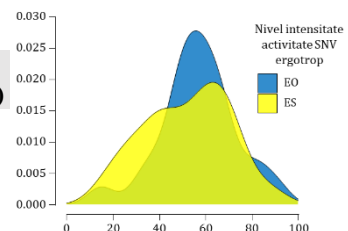
Capacitatea cistometrică maximă a vezicii urinare, MCC

TO (n = 26)	TS (n = 50)		EO (n = 24)	ES (n = 52)
158,50	144,50	MDN	159,50	145,50
148,50	150,18	μ	156,54	146,40
5,83	4,71	EMS	4,06	4,98
29,74	33,32	DS	19,89	35,91
27,25	42,75	IIC	36,00	45,75



Volumul infuzat la prima contracție fizică, VI_{PCF}

TO (n = 26)	TS (n = 50)		EO (n = 24)	ES (n = 52)
56,50	55,00	MDN	57,00	55,00
56,00	52,08	μ	56,83	51,85
3,49	2,54	EMS	3,38	2,56
17,82	17,97	DS	16,54	18,43
15,00	25,50	IIC	16,50	25,50



Presiunea izovolumetrică estimată – modificat, PIP₁

TO	TS		EO	ES
----	----	--	----	----



(n = 26)	(n = 50)		(n = 24)	(n = 52)
63,00	66,05	MDN	63,55	65,90
64,40	67,25	μ	65,45	66,65
1,51	1,70	EMS	1,84	1,60
7,70	12,03	DS	8,99	11,57
8,20	13,45	IIC	8,55	13,85

Figura 4.6. **Indicii urodinamici la femei cu vezica urinară hiperactivă în funcție de activitatea sistemului nervos vegetativ trofotrop/ergotrop**

Notă: Abrevieri utilizate: TO – activitate trofotropă optimă, TS – activitate trofotropă sporită; EO – activitate ergotropă optimă, ES – activitate ergotropă sporită; IU_{UFM} – Indicele urinării (Q_{ave}/Q_{max}); FSV – prima senzație de urinare (ml); FSV_{WT} – prima senzație de urinare, proba apă (ml); FDV – prima dorință de urinare (ml); SDV – dorință puternică de urinare (ml); MCC – capacitatea cistometrică maximă a vezicii urinare (ml); VI_{PCF} – volumul infuzat la prima contracție fazică (ml); PIP₁ – Presiunea izovolumetrică estimată – modificat; MDN – mediana; μ – media; EMS – eroarea medie standard; DS – deviația standardă; IIC – interval intercvartilic.

Indexul urinării conform uroflowmetriei (IU_{UFM}) nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 0.0059$, df = 1, $\varepsilon^2 = 0.0134$, p = 0.939). IU_{UFM} nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 0.1240$, df = 1, $\varepsilon^2 = 0.0118$, p = 0.725).

Indicele prima senzație de urinare (FSV) nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 2.2024$, df = 1, $\varepsilon^2 = 0.0162$, p = 0.138). FSV nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 3.0019$, df = 1, $\varepsilon^2 = 0.0271$, p = 0.083).

Indicele prima senzație de urinare – proba apă (FSV_{WT}) nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 0.6306$, df = 1, $\varepsilon^2 = 0.0050$, p = 0.427). FSV_{WT} a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 5.2779$, df = 1, $\varepsilon^2 = 0.0578$, p = 0.022), analiza *post-hoc* (Conover-Iman) relevă diferențe semnificative cu mediane mai reduse la femeile din subgrupul ES (T = 2.3668, p = 0.0103), dimensiunea de efect fiind *mică* ($\varepsilon^2 < 0.06$).

Indicele prima dorință de urinare (FDV) nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 1.7567$, df = 1, $\varepsilon^2 = 0.0102$, p = 0.185). FDV nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 2.6460$, df = 1, $\varepsilon^2 = 0.0222$, p = 0.104).

Indicele dorință puternică de urinare (SDV) nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 0.3629$, df = 1, $\varepsilon^2 = 0.0086$, p = 0.547). SDV a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 6.3256$, df = 1, $\varepsilon^2 = 0.0720$, p = 0.012), analiza *post-hoc* (Conover-Iman) relevă diferențe semnificative cu mediane mai reduse la femeile din subgrupul ES (T = 2.6108, p = 0.0055), dimensiunea de efect fiind *medie* ($\varepsilon^2 < 0.14$).

Indicele capacitatea cistometrică maximă a vezicii urinare (MCC) nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 0.1153$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0120$, $p = 0.734$). MCC nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 3.0601$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0278$, $p = 0.080$).

Indicele volumul infuzat la prima contracție fazică (VI_{PCF}) nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 0.6933$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0041$, $p = 0.405$). VI_{PCF} nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 0.9355$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0009$, $p = 0.333$).

Indicele presiunea izovolumetrică estimată – modificat (PIP_1) nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 0.9284$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0010$, $p = 0.335$). PIP_1 nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 0.1619$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0113$, $p = 0.688$).

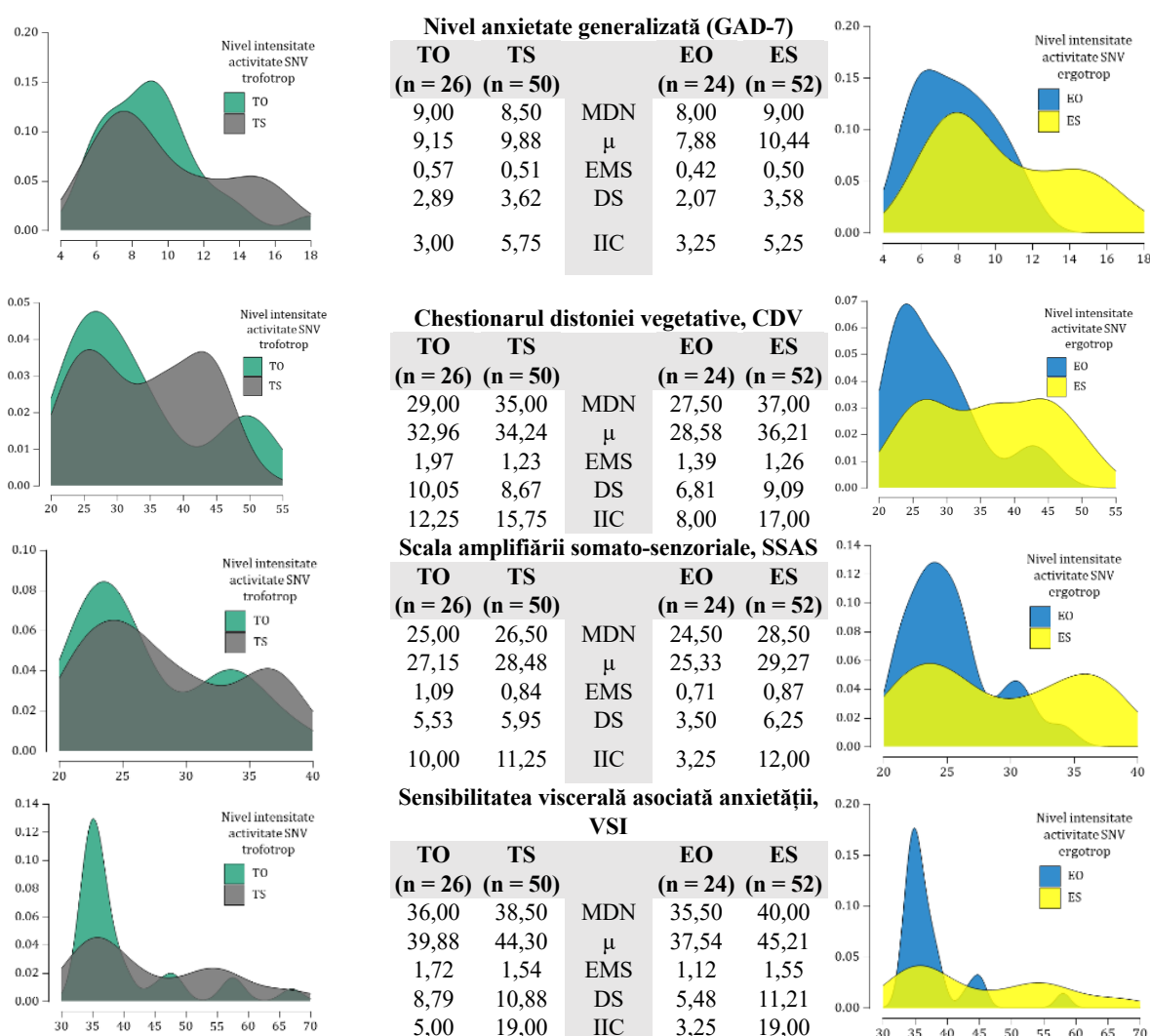


Figura 4.7. Indicii psiho-vegetativi la femei cu vezica urinară hiperactivă în funcție de activitatea sistemului nervos vegetativ trofotrop/ergotrop

Notă: Abrevieri utilizate: TO – activitate trofotropă optimă, TS – activitate trofotropă sporită; EO – activitate ergotropă optimă, ES – activitate ergotropă sporită; GAD-7 (anxietatea generalizată); SSAS – scala amplificării somato-senzoriale; CDV – chestionarul distoniei vegetative; VSI – sensibilitatea viscerală asociată anxietății; MDN – mediana; μ – media; EMS – eroarea medie standard; DS – deviația standardă; IIC – interval intercvartilic.

Scorul total de anxietate generalizată – GAD-7 nu este influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 0.2512$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0101$, $p = 0.616$). GAD-7 este influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 8.3475$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0993$, $p = 0.004$), analiza *post-hoc* (Conover-Iman) relevă diferențe semnificative cu mediane mai înalte la femeile din subgrupul ES ($T = -3.0443$, $p = 0.0016$), dimensiunea de efect fiind *medie* ($\varepsilon^2 < 0.14$).

CDV nu este influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 0.3995$, $\varepsilon^2 = 0.0081$, $p = 0.5273$). CDV este influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 11.9029$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.1473$, $p < 0.0001$), analiza *post-hoc* (Conover-Iman) relevă diferențe semnificative cu mediane mai înalte la femeile din subgrupul ES ($T = -3.7363$, $p < 0.0001$), dimensiunea de efect fiind *mare* ($\varepsilon^2 > 0.14$).

Scorul total al scalei amplificării somato-senzoriale (SSAS) nu este influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 1.0540$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0007$, $p = 0.305$). SSA este influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 5.5647$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0617$, $p = 0.018$), analiza *post-hoc* (Conover-Iman) relevă diferențe semnificative cu mediane mai înalte la femeile din subgrupul ES ($T = -2.4353$, $p = 0.0086$), dimensiunea de efect fiind *medie* ($\varepsilon^2 < 0.14$).

Sensibilitatea viscerală asociată anxietății (VSI) nu este influențată statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 2.1585$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0157$, $p = 0.142$). VSI este influențată statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 6.4154$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0732$, $p = 0.011$), analiza *post-hoc* (Conover-Iman) relevă diferențe semnificative cu mediane mai înalte la femeile din subgrupul ES ($T = -2.6310$, $p = 0.0052$), dimensiunea de efect fiind *medie* ($\varepsilon^2 < 0.14$).

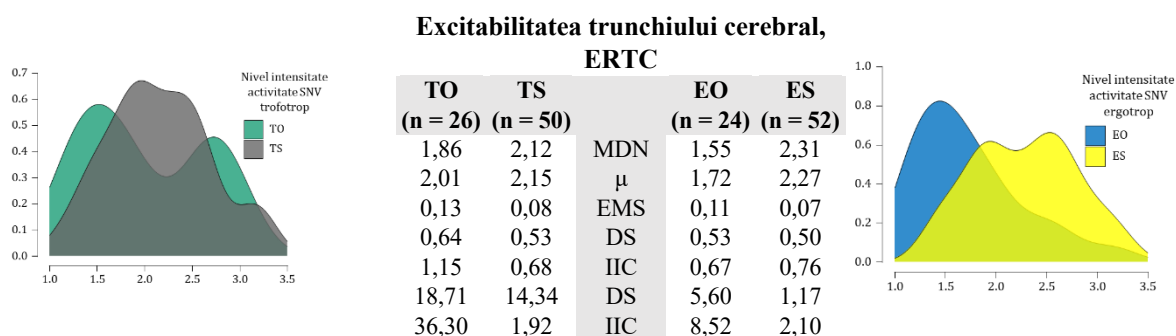
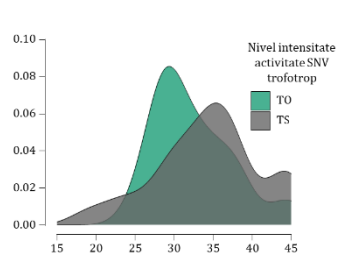


Figura 4.8. Excitabilitatea reflectorie a trunchiului cerebral (ERTC) la femei cu vezică urinară hiperactivă în funcție de activitatea sistemului nervos vegetativ trofotrop/ergotrop

Notă: Abrevieri utilizate: TO – activitate trofotropă optimă, TS – activitate trofotropă sporită; EO – activitate

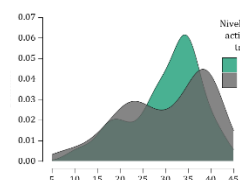
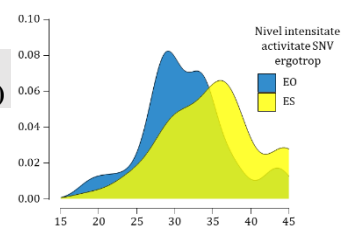
ergotropă optimă, ES – activitate ergotropă sporită; ERTC – excitabilitatea reflectorie a trunchiului cerebral; MDN – mediana; μ – media; EMS – eroarea medie standard; DS – deviația standardă; IIC – interval intercvartilic.

Excitabilitatea reflectorie a trunchiului cerebral (ERTC) nu este influențată statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 0.8662$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0018$, $p = 0.3520$).



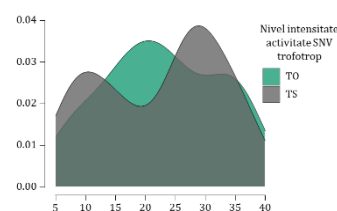
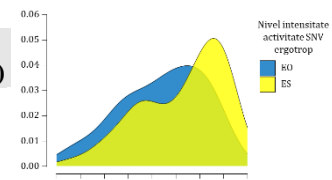
Subscala Deranjament provocat de simptome, HRQoL-SD

TO (n = 26)	TS (n = 50)		EO (n = 24)	ES (n = 52)
30,50	35,00	MDN	30,50	35,00
32,46	34,32	μ	31,33	34,77
1,00	0,95	EMS	1,17	0,86
5,12	6,73	DS	5,75	6,23
6,50	8,00	IIC	5,25	8,00



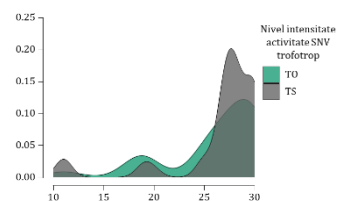
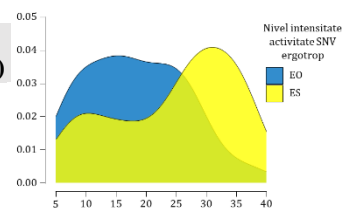
Subscala Coping, HRQoL-COP

TO (n = 26)	TS (n = 50)		EO (n = 24)	ES (n = 52)
32,50	32,50	MDN	28,00	34,00
30,00	30,08	μ	27,13	31,40
1,55	1,35	EMS	1,80	1,21
7,90	9,52	DS	8,81	8,76
8,00	16,00	IIC	13,75	16,00



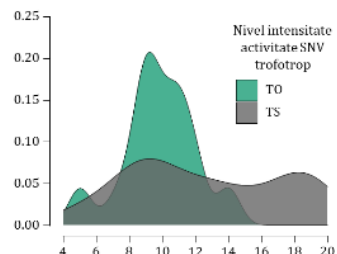
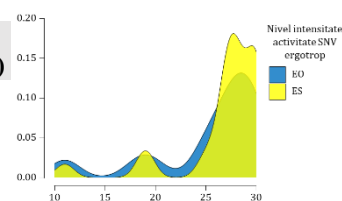
Subscala Îngrijorare, HRQoL-WR

TO (n = 26)	TS (n = 50)		EO (n = 24)	ES (n = 52)
23,00	26,00	MDN	17,50	27,00
22,77	22,40	μ	18,25	24,50
1,88	1,43	EMS	1,68	1,39
9,57	10,13	DS	8,25	10,01
16,00	16,50	IIC	12,25	18,00



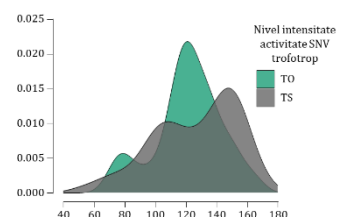
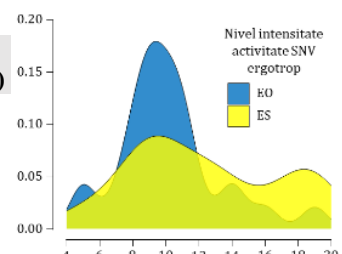
Subscala Somn, HRQoL-SL

TO (n = 26)	TS (n = 50)		EO (n = 24)	ES (n = 52)
28,00	28,00	MDN	28,00	28,00
26,08	26,64	μ	25,46	26,90
0,97	0,67	EMS	1,15	0,60
4,93	4,73	DS	5,62	4,31
5,00	2,75	IIC	4,25	3,00



Subscala Social, HRQoL-SOC

TO (n = 26)	TS (n = 50)		EO (n = 24)	ES (n = 52)
10,00	12,50	MDN	10,00	12,00
9,81	12,62	μ	10,21	12,33
0,43	0,65	EMS	0,65	0,61
2,21	4,62	DS	3,18	4,43
2,00	9,00	IIC	2,25	7,50



Impact VUH asupra calității vieții (HRQoL), scor total – HRQoL_{ST}

TO (n = 26)	TS (n = 50)		EO (n = 24)	ES (n = 52)
122,50	132,00	MDN	116,50	135,50
121,12	126,06	μ	112,38	129,90
4,36	3,86	EMS	4,98	3,39
22,23	27,30	DS	24,40	24,47

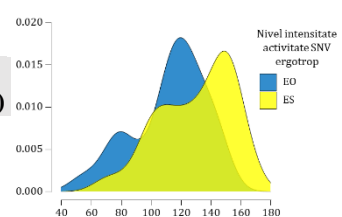


Figura 4.9. **Indicii de impact a vezicii urinare hiperactive asupra calității vieții la femei în funcție de activitatea sistemului nervos vegetativ trofotrop/ergotrop**

Notă: Abrevieri utilizate: TO – activitate trofotropă optimă, TS – activitate trofotropă sporită; EO – activitate ergotropă optimă, ES – activitate ergotropă sporită; HRQoL-SD – subscala *Deranjament provocat de simptome*; HRQoL-COP – subscala *Coping*; HRQoL-WR – subscala *Îngrijorare*; HRQoL-SL – subscala *Somn*; HRQoL-SOC – subscala *Social*; HRQoL_{ST} – scor total (HRQoL); MDN – mediană; μ – media; EMS – eroarea medie standard; DS – deviația standardă; IIC – interval intercvartilic.

ERTC este influențată statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 14.8645$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.1874$, $p < 0.0001$), analiza *post-hoc* (Conover-Iman) relevă diferențe semnificative cu mediane mai înalte în subgrupul ES ($T = 4.2769$, $p < 0.0001$), dimensiunea de efect fiind *mare* ($\varepsilon^2 > 0.14$).

Scorul subscalei *Deranjament Simptome* a HRQoL (HRQOL-SD) nu este influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 2.695$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0229$, $p = 0.101$). HRQOL-SD este influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 6.386$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0728$, $p = 0.011$), analiza *post-hoc* (Conover-Iman) relevă diferențe semnificative cu mediane mai înalte la femeile din subgrupul ES ($-T = 2.6245$, $p = 0.0053$), dimensiunea de efect fiind *medie* ($\varepsilon^2 < 0.14$).

Scorul subscalei *Coping* a HRQoL (HRQOL-COP) nu este influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 0.203$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0108$, $p = 0.653$). HRQOL-COP este influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 4.507$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0474$, $p = 0.034$), analiza *post-hoc* (Conover-Iman) relevă diferențe semnificative cu mediane mai înalte la femeile din subgrupul ES ($T = -2.1752$, $p = 0.0164$), dimensiunea de efect fiind *mică* ($\varepsilon^2 < 0.06$).

Scorul subscalei *Îngrijorare* a HRQoL (HRQOL-WR) nu este influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 0.002$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0135$, $p = 0.961$). HRQOL-WR este influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 7.494$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0878$, $p = 0.006$), analiza *post-hoc* (Conover-Iman) relevă diferențe semnificative cu mediane mai înalte la femeile din subgrupul ES ($T = -2.8662$, $p = 0.0027$), dimensiunea de efect fiind *medie* ($\varepsilon^2 < 0.14$).

Scorul subscalei *Somn* a HRQoL (HRQOL-SL) nu este influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 0.075$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0125$, $p = 0.784$). HRQOL-SL nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 0.977$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0003$, $p = 0.323$).

Scorul subscalei *Social* a HRQoL (HRQOL-SOC) este influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 4.984$, $df = 1$, $\varepsilon^2 = 0.0538$, $p = 0.026$), analiza *post-hoc* (Conover-Iman) relevă diferențe semnificative cu mediane mai înalte la femeile din

subgrupul TS ($T = -2.2952$, $p = 0.0123$), dimensiunea de efect fiind *mică* ($\epsilon^2 < 0.06$). HRQOL-SOC nu a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 3.343$, $df = 1$, $\epsilon^2 = 0.0317$, $p = 0.067$).

Scorul total de impact a VUH asupra calității vieții (HRQOL_{ST}) nu este influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope ($\chi^2 = 1.118$, $df = 1$, $\epsilon^2 = 0.0016$, $p = 0.290$). HRQOL_{ST} este influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope ($\chi^2 = 7.566$, $df = 1$, $\epsilon^2 = 0.0887$, $p = 0.006$), analiza *post-hoc* (Conover-Iman) relevă diferențe semnificative cu mediane mai înalte la femeile din subgrupul ES ($T = -2.8815$, $p = 0.0026$), dimensiunea de efect fiind *medie* ($\epsilon^2 < 0.14$).

4.2. Rezumatul capitolului 4

În baza studiului manifestării indicilor clinici la femei cu vezica urinară hiperactivă în funcție de activitatea sistemului nervos vegetativ suprasegmentar, am observat multiple asocieri cu nivele diferite de activitate SNV trofotropă/ergotropă. Am realizat o analiza de sumarizare a rezultatelor obținute, inițial identificând doar variabilele clinice care au demonstrat asocieri cu nivelurile de activitate SNV (trofotropă/ergotropă) (Figura 4.10).

Analiza statistică privind prezența asocierii (Kruskall Wallis), direcția asocierii (test post-hoc Conover-Iman) și puterea asocierii (dimensiunea efectului) a relevat că nivelul de activitate sporită vegetativă suprasegmentară simpatică prezintă asocieri: puternică pentru dereglările vegetative sistemice (testul Wein), moderate pentru indicii calendarului micțional (NM24, TUFSS și PPBC), chestionare clinice (ICIQ-OAB, OABSS, USP-OAB, UCIQ-S), urodinamici (SDV), indicii anxietății (generalizată, somatică, viscerală) și domenii ale calității vieții (Deranjament, Îngrijorare).

Analiza statistică privind prezența asocierii (Kruskall Wallis), direcția asocierii (test post-hoc Conover-Iman) și puterea asocierii (dimensiunea efectului) a relevat un spectru mult mai îngust de impact a activității vegetative suprasegmentare parasimpatice, cu asocieri slabe cu indicii calendarului micțional (poliurie nocturnă, număr de micțiuni per 24 h) și domeniul Social al calității vieții.

După cum se vede în Figura 4.10, rezultatele relevă următoarele:

- Diferite nivele de activitate vegetativă ergotropă au un impact mai vădit asupra variabilelor clinice a VUH (21 de asocieri *versus* 3 în cazul activității SNV trofotrope);
- Activitatea SNV trofotropă prezintă asociere exclusivă cu subscala *Social* al HRQoL (HRQoL-SOC), indicele poliuriei nocturne (IPN);
- Atât activitatea SNV trofotropă, cât și cea ergotropă influențează numărul de micțiuni per 24 ore (NM24);

- Nivelul activității SNV ergotrope influențează o serie de grupe de indici (activitatea reflectorie a trunchiului cerebral, indicii stării psiho-emoționale, severitatea VUH în baza chestionarelor simptomatice, etc.).

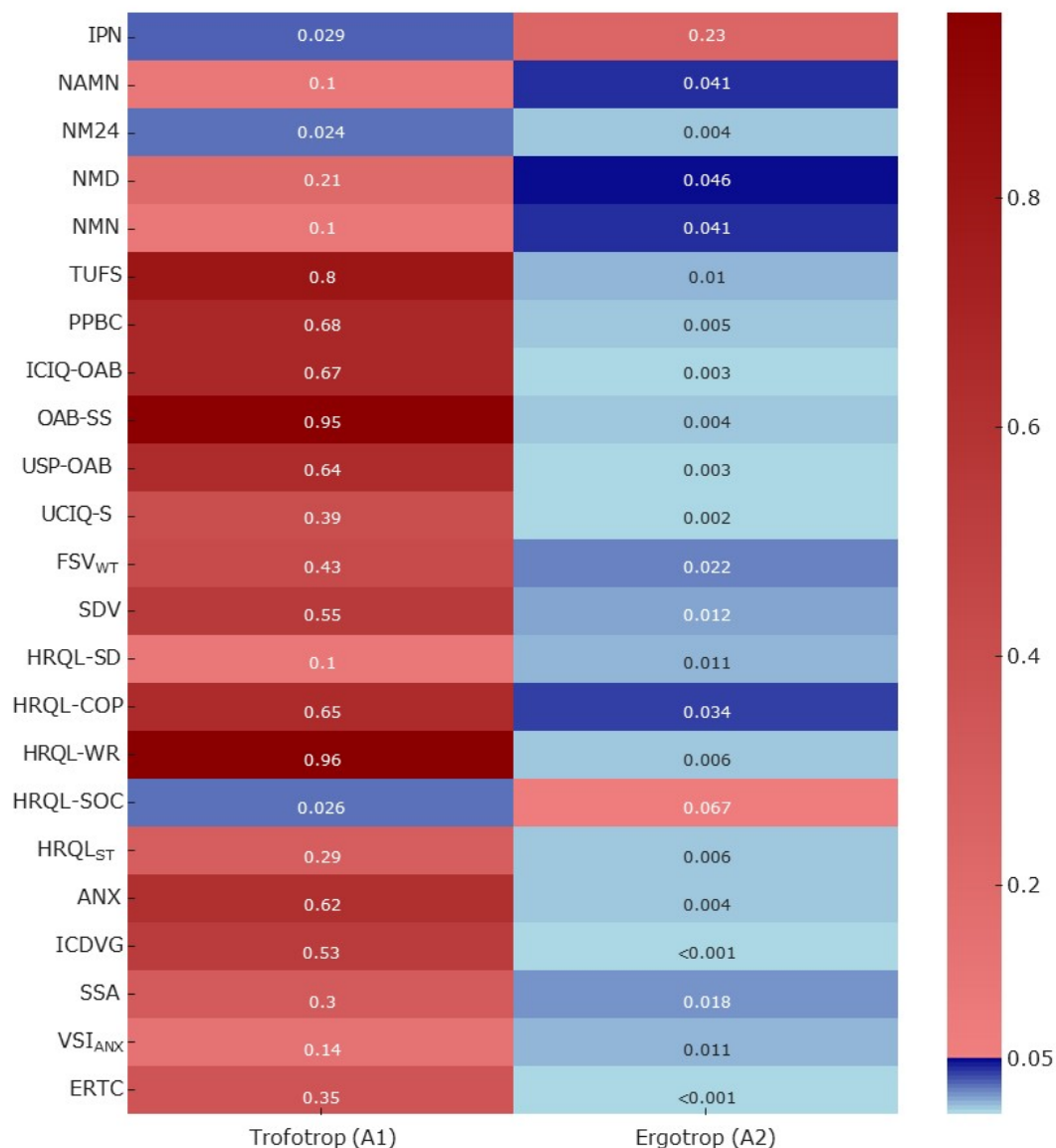


Figura 4.10. **Harta termică a valorilor p (probabilitate) pentru variabilele clinice asociate cu nivelele de activitate vegetativă suprasedimentară (trofotropă/ergotropă)**

- Analiza *post-hoc* a relevat că în caz de activitate SNV trofotropă sporită, se atestă valori mai severe privind creșterea numărului de mișcări per 24h și impactul asupra activității sociale a persoanei (conform scalei *Social* din HRQoL), cu o dimensiune de efect mică;
- Analiza *post-hoc* a relevat că în caz de activitate SNV ergotropă sporită, se atestă valori mai severe a multipli indici din diferite domenii, ce indică agravarea VUH o dată cu sporirea activității simpatice, cu dimensiune de efect preponderent medie.

5. ASOCIEREA INDICILOR UROLOGICI ȘI NEUROFIZIOLOGICI CU VARIANTE DE ACTIVITATE SIMPATICĂ/PARASIMPATICĂ SUPRASEGMENTARĂ LA PACIENTE CU VEZICĂ URINARĂ HIPERACTIVĂ

5.1. Asocierea indicilor urologici, psihovegetativi, activității trunchiului cerebral și calității vieții cu diferite nivelele de activitate simpatică/parasimpatică suprasegmentară la pacienți cu vezică urinară hiperactivă

Vezica urinară hiperactivă, fiind o patologie asociată cu stările de stres, se manifestă în dinamică prin stres pronunțat tipic, cu predominarea severă a activității ergotrope sau prin stres repetat moderat, cu o activare concomitentă a sistemului simpatic și parasimpatic [253]. În unele cazuri se atestă reacții paradoxale cu o predominare relativă a activității sistemului parasimpatic și epuizare a potențialului simpatic [27]. Activitatea SNV sporită simpatică asigură inhibarea corpului vezicii urinare, prin acțiunea asupra β -3 receptori adrenergici și excitarea uretrei, iar activitatea parasimpatică asigură excitarea vezicii urinare, prin activarea receptorilor muscarinici-3 și relaxarea uretrei [254]. Aceste date demonstrează că tiparul reacțiilor vegetative la pacienții cu VUH pot varia, cu un spectru larg de manifestare, cu asocieri diferite ale activității simpatice și parasimpatice.

În baza rezultatelor observate anterior (Cap. 4), dat fiind că impactul diferitor nivele de activitate vegetativă suprasegmentară (optimă/sporită) în funcție de polaritate (trofotropă/ergotropă) cu indicii clinici a VUH la pacienții cu vezică urinară hiperactivă a relevat asocieri complexe și de diferită magnitudine, este oportună investigarea impactului a diferite combinații (diferite variante de asociere) a nivelelor de activitate vegetativă suprasegmentară (activitatea suprasegmentară simpatică/parasimpatică) la pacienți cu VUH. Investigarea acestui obiectiv, s-a realizat prin aplicarea testului statistic Kruskal-Wallis și analizei *post-hoc după* Conover-Iman pentru comparații în perechi a subgrupelor cu diferite variante de asociere a activității simpatice/parasimpatice suprasegmentare (TO EO – *trofotrop optim-ergotrop optim*; TO ES – *trofotrop optim-ergotrop sporit*; TS EO – *trofotrop sporit-ergotrop optim*; TS ES – *trofotrop sporit-ergotrop sporit*).

Inițial am realizat o comparare a frecvenței diferitor asocieri a activității simpatice/parasimpatice suprasegmentare între femeile sănătoase și pacienții cu VUH. Astfel, s-au observat următoarele frecvențe pentru cele 4 combinații:

- TO EO – *trofotrop optim-ergotrop optim*: sănătoși – 75 persoane (98.68%) versus 15 persoane (19.74%) la femeile cu VUH.

- TO ES – *trofotrop optim-ergotrop sporit*: sănătoși – 1 persoană (1.32%) versus 11 persoane (14.47%) la femeile cu VUH.
- TS EO – *trofotrop sporit-ergotrop optim*: sănătoși – 0 persoane (0%) versus 9 persoane (11.84%) la femeile cu VUH.
- TS ES – *trofotrop sporit-ergotrop sporit*: sănătoși – 0 persoane (0%) versus 41 persoane (53,95%) la femeile cu VUH.

Diferențele observate sunt semnificative statistic – $\chi^2 = 98.3333$, $df = 3$, $p_\chi < 0.001$.

În baza acestor diferențe dintre lotul de femei fără VUH și pacientele cu VUH, este oportună investigarea asocierii diferitor asocieri a activității simpatice/parasimpatice suprasegmentare cu indicii clinici a VUH la pacientele cu vezică urinară hiperactivă. Astfel, am analizat în continuare asocierile per grupuri de indici în baza testului Kruskal-Wallis și *post-hoc* Conover-Iman (graficele de tip boxplot și tabelele cu date statistice descriptive sunt prezentate în Anexa 11 (figurile A9.1-A9.9).

După cum se vede în Figura A2.1, influența nivelului activității combinate parasimpatic-simpatic asupra indicilor volumului funcțional al vezicii urinare (calendar micțional) este nesemnificativă statistic: VLA24, volum lichid administrat per 24 ore ($\chi^2 = 4.0585$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.0141$, $p = 0.2552$), dimensiunea de efect este mică ($\varepsilon^2 < 0,06$); VTU24, volum total urinat per 24 ore ($\chi^2 = 3.8984$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.0119$, $p = 0.2726$), dimensiunea de efect este mică ($\varepsilon^2 < 0,06$); VMU24, volum mediu urinat per 24 ore ($\chi^2 = 2.5824$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.0055$, $p = 0.4605$), dimensiunea de efect este neglijabilă ($\varepsilon^2 < 0,01$); VTUN, volum total urinat nocturn ($\chi^2 = 2.8128$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.0024$, $p = 0.4213$), dimensiunea de efect este neglijabilă ($\varepsilon^2 < 0,01$); CFV, capacitatea funcțională a vezicii urinare ($\chi^2 = 6.3289$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.044$, $p = 0.0966$), dimensiunea de efect este mică ($\varepsilon^2 < 0,06$).

După cum se vede în Figura A2.2, influența nivelului activității combinate parasimpatic-simpatic asupra majorității indicilor nocturiei (calendar micțional) este nesemnificativă statistic: IN, indicele nocturiei ($\chi^2 = 5.8064$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.0374$, $p = 0.1214$), dimensiunea de efect este mică ($\varepsilon^2 < 0,06$); IPN, indicele poliuriei nocturne ($\chi^2 = 6.7501$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.0500$, $p = 0.0803$), dimensiunea de efect este mică ($\varepsilon^2 < 0,06$); NAMN, numărul actual al micțiunilor nocturne ($\chi^2 = 4.9762$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.0263$, $p = 0.1735$), dimensiunea de efect este mică ($\varepsilon^2 < 0,06$); NPMN, numărul presupus al micțiunilor nocturne ($\chi^2 = 5.8064$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.0374$, $p = 0.1214$), dimensiunea de efect este mică ($\varepsilon^2 < 0,06$).

Influența nivelului activității combinate parasimpatic-simpatic asupra ICNV (indicele capacității funcționale nocturne ale vezicii urinare) a fost semnificativă statistic ($\chi^2 = 9.0890$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.0811$, $p = 0.0281$), dimensiunea de efect este moderată ($\varepsilon^2 > 0,06$). La analiză *post-*

hoc (Conover-Iman) s-au observat următoarele rezultate la compararea subgrupurilor:

- TO EO - TO ES ($T = -2.9527$, $p\text{-adj} = 0.0127$), cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TO ES față de TO EO;
- TO ES - TS ES ($T = 2.6091$, $p\text{-adj} = 0.0331$) cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TO ES față de TS ES;
- ne semnificative statistic: TO EO - TS EO ($T = -1.4730$, $p\text{-adj} = 0.4352$); TO ES - TS EO ($T = 1.2259$, $p\text{-adj} = 0.6726$); TO EO - TS ES ($T = -0.9484$, $p\text{-adj} = 1.0000$); TS EO - TS ES ($T = 0.9098$, $p\text{-adj} = 1.0000$).

După cum se vede în Figura A2.3, influența nivelului activității combinate parasimpatic-simpatic asupra majorității indicilor de frecvență a micțiunilor (calendar micțional) este ne semnificativă statistic: NMD, numărul micțiunilor diurne ($\chi^2 = 5.0034$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.0267$, $p = 0.1715$), dimensiunea de efect este mică ($\varepsilon^2 < 0,06$); NMN, numărul micțiunilor nocturne ($\chi^2 = 4.9762$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.0263$, $p = 0.1735$), dimensiunea de efect este mică ($\varepsilon^2 < 0,06$).

Influența nivelului activității combinate parasimpatic-simpatic asupra NM24 (numărul micțiunilor per 24 ore) a fost semnificativă statistic ($\chi^2 = 9.9756$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.0930$, $p = 0.0187$), dimensiunea de efect este moderată ($\varepsilon^2 > 0,06$). La analiză *post-hoc* (Conover-Iman) s-au observat următoarele rezultate la compararea subgrupurilor:

- TO EO - TS ES ($T = -3.2673$, $p\text{-adj} = 0.0049$), cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TS ES față de TO EO;
- ne semnificative statistic: TO EO - TO ES ($T = -1.9417$, $p\text{-adj} = 0.1682$); TO EO - TS EO ($T = -1.2341$, $p\text{-adj} = 0.6634$); TO ES - TS EO ($T = 0.5571$, $p\text{-adj} = 1.0000$); TO ES - TS ES ($T = -0.6336$, $p\text{-adj} = 1.0000$); TS EO - TS ES ($T = -1.2647$, $p\text{-adj} = 0.6300$).

După cum se vede în Figura A2.4, influența nivelului activității combinate parasimpatic-simpatic asupra TUFS (indicele total al urgenței micționale) a fost semnificativă statistic ($\chi^2 = 14.2713$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.1502$, $p = 0.0025$), dimensiunea de efect este mare ($\varepsilon^2 > 0,14$). La analiză *post-hoc* (Conover-Iman) s-au observat următoarele rezultate la compararea subgrupurilor:

- TO EO - TO ES ($T = -4.0996$, $p\text{-adj} = 0.0003$), cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TO ES față de TO EO;
- TO EO - TS ES ($T = -2.5440$, $p\text{-adj} = 0.0393$), cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TS ES față de TO EO;
- TO ES - TS ES ($T = 2.5318$, $p\text{-adj} = 0.0405$) cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TO ES față de TS ES;
- ne semnificative statistic: TO EO - TS EO ($T = -1.6519$, $p\text{-adj} = 0.3086$); TO ES - TS EO ($T = 1.2259$, $p\text{-adj} = 0.6726$); TO EO - TS ES ($T = -0.9484$, $p\text{-adj} = 1.0000$); TS EO - TS ES ($T = 0.9098$, $p\text{-adj} = 1.0000$).

= 2.0710, p-adj = 0.1258); TS EO - TS ES (T = -0.1933, p-adj = 1.0000).

După cum se vede în Figura A2.4, influența nivelului activității combinate parasimpatic-simpatic asupra PPIUS (scorul mediu al percepției pacientului privind intensitatea urgenței micționale) a fost semnificativă statistic ($\chi^2 = 11.9033$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.1187$, $p = 0.0077$), dimensiunea de efect este moderată ($\varepsilon^2 > 0,06$). La analiză *post-hoc* (Conover-Iman) s-au observat următoarele rezultate la compararea subgrupurilor:

- TO EO - TO ES (T = -3.6446, p-adj = 0.0015), cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TO ES față de TO EO;
- TO ES - TS ES (T = 2.8542, p-adj = 0.0168) cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TO ES față de TS ES;
- ne semnificative statistic: TO EO - TS EO (T = -1.3471, p-adj = 0.5464); TO ES - TS EO (T = 1.9551, p-adj = 0.1633); TO EO - TS ES (T = -1.5826, p-adj = 0.3536); TS EO - TS ES (T = 0.2456, p-adj = 1.0000).

După cum se vede în Figura A2.4, influența nivelului activității combinate parasimpatic-simpatic asupra SR-BD_{Durata} (durata de reținere a urinei) a fost semnificativă statistic ($\chi^2 = 8.7177$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.0762$, $p = 0.033$), dimensiunea de efect este moderată ($\varepsilon^2 > 0,06$). La analiză *post-hoc* (Conover-Iman) s-au observat următoarele rezultate la compararea subgrupurilor:

- TO EO - TO ES (T = 3.0569, p-adj = 0.0094), cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TO EO față de TO ES;
- ne semnificative statistic: TO EO - TS EO (T = 0.8940, p-adj = 1.0000); TO ES - TS EO (T = -1.8611, p-adj = 0.2004); TO EO - TS ES (T = 1.5941, p-adj = 0.3458); TO ES - TS ES (T = -2.1570, p-adj = 0.1030); TS EO - TS ES (T = 0.2827, p-adj = 1.0000).

După cum se vede în Figura A2.4, influența nivelului activității combinate parasimpatic-simpatic asupra PPBC (percepția pacientului privind starea vezicii urinare) a fost semnificativă statistic ($\chi^2 = 11.0029$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.1067$, $p = 0.0117$), dimensiunea de efect este moderată ($\varepsilon^2 > 0,06$). La analiză *post-hoc* (Conover-Iman) s-au observat următoarele rezultate la compararea subgrupurilor:

- TO EO - TO ES (T = -2.5189, p-adj = 0.0419), cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TO ES față de TO EO;
- TO ES - TS EO (T = 3.1449, p-adj = 0.0072), cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TO ES față de TS EO;
- ne semnificative statistic: TO EO - TS EO (T = 0.9809, p-adj = 0.9896); TO EO - TS ES (T

= -1.5762, p-adj = 0.3580); TO ES - TS ES (T = 1.5440, p-adj = 0.3809); TS EO - TS ES (T = -2.4157, p-adj = 0.0547).

După cum se vede în Figura A2.5, influența nivelului activității combinate parasimpatic-simpatic asupra scorului total ICIQ-OAB a fost semnificativă statistic ($\chi^2 = 14.1563$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.1487$, $p = 0.0026$), dimensiunea de efect este mare ($\varepsilon^2 > 0,14$). La analiză *post-hoc* (Conover-Iman) s-au observat următoarele rezultate la compararea subgrupurilor:

- TO EO - TO ES (T = -3.9882, p-adj = 0.0004), cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TO ES față de TO EO;
- nesemnificative statistic: TO EO - TS EO (T = -1.2811, p-adj = 0.6127); TO ES - TS EO (T = 2.3204, p-adj = 0.0694); TO EO - TS ES (T = -2.7625, p-adj = 0.0218); TO ES - TS ES (T = 2.2074, p-adj = 0.0914); TS EO - TS ES (T = -0.7971, p-adj = 1.000).

După cum se vede în Figura A2.5, influența nivelului activității combinate parasimpatic-simpatic asupra scorului total OABSS a fost semnificativă statistic ($\chi^2 = 12.8079$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.1307$, $p = 0.0050$), dimensiunea de efect este moderată ($\varepsilon^2 > 0,06$). La analiză *post-hoc* (Conover-Iman) s-au observat următoarele rezultate la compararea subgrupurilor:

- TO EO - TO ES (T = -3.6687, p-adj = 0.0013), cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TO ES față de TO EO;
- nesemnificative statistic: TO EO - TS EO (T = -0.6595, p-adj = 1.0000); TO ES - TS EO (T = 2.6214, p-adj = 0.0320); TO EO - TS ES (T = -2.3464, p-adj = 0.0651); TO ES - TS ES (T = 2.2037, p-adj = 0.0922); TS EO - TS ES (T = -1.1680, p-adj = 0.7399).

După cum se vede în Figura A2.5, influența nivelului activității combinate parasimpatic-simpatic asupra scorului total USP-OAB a fost semnificativă statistic ($\chi^2 = 15.1469$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.1619$, $p = 0.0016$), dimensiunea de efect este mare ($\varepsilon^2 > 0,14$). La analiză *post-hoc* (Conover-Iman) s-au observat următoarele rezultate la compararea subgrupurilor:

- TO EO - TO ES (T = -4.1697, p-adj = 0.0002), cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TO ES față de TO EO;
- TO EO - TS ES (T = -2.8958, p-adj = 0.0150), cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TS ES față de TO EO;
- nesemnificative statistic: TO EO - TS EO (T = -1.4111, p-adj = 0.4875); TO ES - TS EO (T = 2.3588, p-adj = 0.0631); TO ES - TS ES (T = 2.3010, p-adj = 0.0728); TS EO - TS ES (T = -0.7575, p-adj = 1.0000).

După cum se vede în Figura A2.5, influența nivelului activității combinate parasimpatic-simpatic asupra scorului total UCIQ-S a fost semnificativă statistic ($\chi^2 = 14.5372$, $df = 3$, $\varepsilon^2 =$

0.1538, $p = 0.0022$), dimensiunea de efect este mare ($\varepsilon^2 > 0,14$). La analiză *post-hoc* (Conover-Iman) s-au observat următoarele rezultate la compararea subgrupurilor:

- TO EO - TO ES ($T = -3.9919$, $p\text{-adj} = 0.0004$), cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TO ES față de TO EO;
- TO EO - TS ES ($T = -3.1246$, $p\text{-adj} = 0.0076$), cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TS ES față de TO EO;
- ne semnificative statistic: TO EO - TS EO ($T = -1.6139$, $p\text{-adj} = 0.3327$); TO ES - TS EO ($T = 2.0115$, $p\text{-adj} = 0.1440$); TO ES - TS ES ($T = 1.8899$, $p\text{-adj} = 0.1883$); TS EO - TS ES ($T = -0.7127$, $p\text{-adj} = 1.0000$).

După cum se vede în Figura A2.6, influența nivelului activității combinate parasimpatic-simpatic asupra majorității indicilor urodinamici este ne semnificativă statistic: IU, indexul urinării ($\chi^2 = 6.6009$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.0480$, $p = 0.0857$), dimensiunea de efect este mică ($\varepsilon^2 < 0,06$); FSV, prima senzație de urinare ($\chi^2 = 4.6265$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.0216$, $p = 0.2012$), dimensiunea de efect este mică ($\varepsilon^2 < 0,06$); FDV, prima dorință de urinare ($\chi^2 = 5.1748$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.0289$, $p = 0.1594$), dimensiunea de efect este mică ($\varepsilon^2 < 0,06$); MCC, capacitatea cistometrică maximă a vezicii urinare ($\chi^2 = 6.0816$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.0410$, $p = 0.1077$), dimensiunea de efect este mică ($\varepsilon^2 < 0,06$); VI_{PCF}, volumul infuzat la prima contracție fazică ($\chi^2 = 2.5605$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.0058$, $p = 0.4644$), dimensiunea de efect este neglijabilă ($\varepsilon^2 < 0,01$); PIP₁, presiunea izovolumetrică estimată – modificat ($\chi^2 = 1.5936$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.01875$, $p = 0.6608$), dimensiunea de efect este mică ($\varepsilon^2 < 0,06$).

După cum se vede în Figura A2.6, influența nivelului activității combinate parasimpatic-simpatic asupra FSV_{WT} (prima senzație de urinare, proba apă) a fost semnificativă statistic ($\chi^2 = 9.3907$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.0852$, $p = 0.0245$), dimensiunea de efect este moderată ($\varepsilon^2 > 0,06$). La analiză *post-hoc* (Conover-Iman) s-au observat următoarele rezultate la compararea subgrupurilor:

- TO EO - TO ES ($T = 3.0927$, $p\text{-adj} = 0.0084$), cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TO ES față de TO EO;
- ne semnificative statistic: TO EO - TS EO ($T = 1.5520$, $p\text{-adj} = 0.3751$); TO ES - TS EO ($T = -1.2755$, $p\text{-adj} = 0.6186$); TO EO - TS ES ($T = 2.4360$, $p\text{-adj} = 0.0519$); TO ES - TS ES ($T = -1.4507$, $p\text{-adj} = 0.4535$); TS EO - TS ES ($T = 0.2192$, $p\text{-adj} = 1.0000$).

După cum se vede în Figura A2.6, influența nivelului activității combinate parasimpatic-simpatic asupra SDV (dorință puternică de urinare) a fost semnificativă statistic ($\chi^2 = 11.9415$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.1192$, $p = 0.0075$), dimensiunea de efect este moderată ($\varepsilon^2 > 0,06$). La analiză *post-*

hoc (Conover-Iman) s-au observat următoarele rezultate la compararea subgrupurilor:

- TO EO - TO ES ($T = 3.6269$, $p\text{-adj} = 0.0015$), cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TO EO față de TO ES;
- TO EO - TS ES ($T = 2.5906$, $p\text{-adj} = 0.0347$), cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TO EO față de TS ES;
- nesemnificative statistic: TO EO - TS EO ($T = 1.6300$, $p\text{-adj} = 0.3223$); TO ES - TS EO ($T = -1.6740$, $p\text{-adj} = 0.2953$); TO ES - TS ES ($T = -1.9377$, $p\text{-adj} = 0.1697$); TS EO - TS ES ($T = 0.2565$, $p\text{-adj} = 1.0000$).

După cum se vede în Figura A2.7, influența nivelului activității combinate parasimpatic-simpatic asupra GAD-7 (*anxietate generalizată*) a fost semnificativă statistic ($\chi^2 = 11.1673$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.1088$, $p = 0.0108$), dimensiunea de efect este moderată ($\varepsilon^2 > 0,06$). La analiză *post-hoc* (Conover-Iman) s-au observat următoarele rezultate la compararea subgrupurilor:

- TO EO - TO ES ($T = -3.2986$, $p\text{-adj} = 0.0045$), cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TO ES față de TO EO;
- TO EO - TS ES ($T = -2.5251$, $p\text{-adj} = 0.0413$), cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TS ES față de TO EO;
- nesemnificative statistic: TO EO - TS EO ($T = -0.7624$, $p\text{-adj} = 1.0000$); TO ES - TS EO ($T = 2.1980$, $p\text{-adj} = 0.0934$); TO ES - TS ES ($T = 1.6122$, $p\text{-adj} = 0.3338$); TS EO - TS ES ($T = -1.1966$, $p\text{-adj} = 0.7061$).

După cum se vede în Figura A2.8, influența nivelului activității combinate parasimpatic-simpatic asupra SSAS (*scala amplificării somatosenzoriale*) a fost semnificativă statistic ($\chi^2 = 10.2930$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.0972$, $p = 0.0162$), dimensiunea de efect este moderată ($\varepsilon^2 > 0,06$). La analiză *post-hoc* (Conover-Iman) s-au observat următoarele rezultate la compararea subgrupurilor:

- TO EO - TO ES ($T = -3.2051$, $p\text{-adj} = 0.0060$), cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TO ES față de TO EO;
- TO EO - TS ES ($T = -2.6702$, $p\text{-adj} = 0.0280$), cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TS ES față de TO EO;
- nesemnificative statistic: TO EO - TS EO ($T = -1.8367$, $p\text{-adj} = 0.2111$); TO ES - TS EO ($T = 1.1077$, $p\text{-adj} = 0.8149$); TO ES - TS ES ($T = 1.3739$, $p\text{-adj} = 0.5211$); TS EO - TS ES ($T = -0.0851$, $p\text{-adj} = 1.0000$).

După cum se vede în Figura A2.7, influența nivelului activității combinate parasimpatic-simpatic asupra CDV a fost semnificativă statistic ($\chi^2 = 14.9864$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.1598$, $p = 0.0018$),

dimensiunea de efect este mare ($\epsilon^2 > 0,14$). La analiză *post-hoc* (Conover-Iman) s-au observat următoarele rezultate la compararea subgrupurilor:

- TO EO - TO ES (T = -3.8415, p-adj = 0.0007), cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TO ES față de TO EO;
- TO ES - TS EO (T = 2.6971, p-adj = 0.0261), cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TO ES față de TS EO;
- TO EO - TS ES (T = -3.0564, p-adj = 0.0094), cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TS ES față de TO EO;
- ne semnificative statistic: TO EO - TS EO (T = -0.7414, p-adj = 1.0000); TO ES - TS ES (T = 1.7747, p-adj = 0.2405); TS EO - TS ES (T = -1.6562, p-adj = 0.3060).

După cum se vede în Figura A2.7, influența nivelului activității combinate parasimpatic-simpatic asupra VSI (*scor sensibilitatea viscerală asociată anxietății*) a fost semnificativă statistic ($\chi^2 = 11.7028$, df = 3, $\epsilon^2 = 0.1160$, p = 0.0084), dimensiunea de efect este moderată ($\epsilon^2 > 0,06$). La analiză *post-hoc* (Conover-Iman) s-au observat următoarele rezultate la compararea subgrupurilor:

- TO EO - TO ES (T = -3.2948, p-adj = 0.0045), cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TO ES față de TO EO;
- TO EO - TS ES (T = -3.0952, p-adj = 0.0084), cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TS ES față de TO EO;
- ne semnificative statistic: TO EO - TS EO (T = -2.1913, p-adj = 0.0949); TO ES - TS EO (T = 0.8542, p-adj = 1.0000); TO ES - TS ES (T = 1.1010, p-adj = 0.8235); TS EO - TS ES (T = -0.0273, p-adj = 1.0000).

După cum se vede în Figura A2.8, influența nivelului activității combinate parasimpatic-simpatic asupra ERTC (*activitatea reflectorie a trunchiului cerebral*) a fost semnificativă statistic ($\chi^2 = 26.3846$, df = 3, $\epsilon^2 = 0.3117$, p < 0.0001), dimensiunea de efect este mare ($\epsilon^2 > 0,14$). La analiză *post-hoc* (Conover-Iman) s-au observat următoarele rezultate la compararea subgrupurilor:

- TO EO - TO ES (T = -6.1136, p-adj < 0.0001), cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TO ES față de TO EO;
- TO EO - TS EO (T = -2.6228, p-adj = 0.0319), cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TS EO față de TO EO;
- TO ES - TS EO (T = 2.9390, p-adj = 0.0133), cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TO ES față de TS EO;
- TO EO - TS ES (T = -4.4517, p-adj < 0.0001), cu mediane statistic semnificativ mai mari

în grupul TS ES față de TO EO;

- TO ES - TS ES ($T = 3.1909$, $p\text{-adj} = 0.0063$), cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TO ES față de TS ES;
- ne semnificativă statistic: TS EO - TS ES ($T = -0.6451$, $p\text{-adj} = 1.0000$).

După cum se vede în Figura A2.9, influența nivelului activității combinate parasimpatic-simpatic asupra unei serii din indicii de impact asupra calității vieții (HRQoL) este ne semnificativă statistic: HRQoL-SD, scor subscala *Deranjament provocat de simptome* ($\chi^2 = 6.9363$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.0524$, $p = 0.0739$), dimensiunea de efect este mică ($\varepsilon^2 < 0,06$); HRQoL-COP, scor subscala *Coping* ($\chi^2 = 5.3765$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.0316$, $p = 0.1462$), dimensiunea de efect este mică ($\varepsilon^2 < 0,06$); HRQoL-SL, scor subscala *Somn* ($\chi^2 = 1.8968$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.0147$, $p = 0.5940$), dimensiunea de efect este mică ($\varepsilon^2 < 0,06$).

Influența nivelului activității combinate parasimpatic-simpatic asupra HRQoL-WR (scor subscala *Îngrijorare*) a fost semnificativă statistic ($\chi^2 = 13.4307$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.1390$, $p = 0.0037$), dimensiunea de efect este moderată ($\varepsilon^2 > 0,06$). La analiză *post-hoc* (Conover-Iman) s-au observat următoarele rezultate la compararea subgrupurilor:

- TO EO - TO ES ($T = -3.8679$, $p\text{-adj} = 0.0007$), cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TO ES față de TO EO;
- TO ES - TS EO ($T = 2.5779$, $p\text{-adj} = 0.0359$), cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TO ES față de TS EO;
- ne semnificative statistic: TO EO - TS EO ($T = -0.8934$, $p\text{-adj} = 1.0000$); TO EO - TS ES ($T = -2.2991$, $p\text{-adj} = 0.0732$); TO ES - TS ES ($T = 2.4787$, $p\text{-adj} = 0.0465$); TS EO - TS ES ($T = -0.8613$, $p\text{-adj} = 1.0000$).

Influența nivelului activității combinate parasimpatic-simpatic asupra HRQoL-SOC (scor subscala *Social*) a fost semnificativă statistic ($\chi^2 = 8.6035$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.0747$, $p = 0.0350$), dimensiunea de efect este moderată ($\varepsilon^2 > 0,06$). La analiză *post-hoc* (Conover-Iman) s-au observat următoarele rezultate ne semnificative statistic la compararea subgrupurilor: TO EO - TO ES ($T = 0.5150$, $p\text{-adj} = 1.0000$); TO EO - TS EO ($T = 0.2414$, $p\text{-adj} = 1.0000$); TO ES - TS EO ($T = -0.2283$, $p\text{-adj} = 1.0000$); TO EO - TS ES ($T = -1.9961$, $p\text{-adj} = 0.1490$); TO ES - TS ES ($T = -2.3760$, $p\text{-adj} = 0.0604$); TS EO - TS ES ($T = -1.9129$, $p\text{-adj} = 0.1791$).

Influența nivelului activității combinate parasimpatic-simpatic asupra HRQoL_{ST} (scor total HRQoL) a fost semnificativă statistic ($\chi^2 = 8.8051$, $df = 3$, $\varepsilon^2 = 0.0774$, $p = 0.0319$), dimensiunea de efect este moderată ($\varepsilon^2 > 0,06$). La analiză *post-hoc* (Conover-Iman) s-au observat următoarele rezultate la compararea subgrupurilor:

- TO EO - TO ES ($T = -2.6511$, $p\text{-adj} = 0.0295$), cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TO ES față de TO EO;
- TO EO - TS ES ($T = -2.6125$, $p\text{-adj} = 0.0328$), cu mediane statistic semnificativ mai mari în grupul TS ES față de TO EO;
- ne semnificative statistic: TO EO - TS EO ($T = -0.8617$, $p\text{-adj} = 1.0000$); TO ES - TS EO ($T = 1.5330$, $p\text{-adj} = 0.3889$); TO ES - TS ES ($T = 0.7776$, $p\text{-adj} = 1.0000$); TS EO - TS ES ($T = -1.1545$, $p\text{-adj} = 0.7562$).

5.2. Rezumatul capitolului 5

Am realizat o analiză de sumarizare a rezultatelor obținute în baza studiului manifestării indicilor clinici la femei cu vezica urinară hiperactivă și asocierii cu activitatea suprasegmentară simpatică/parasimpatică (subgrupe cu diferite variante de asociere a activității simpatică/parasimpatică suprasegmentară), aranjate după valoarea p (probabilității) în baza testului statistic Kruskal-Wallis (Figura 5.1).

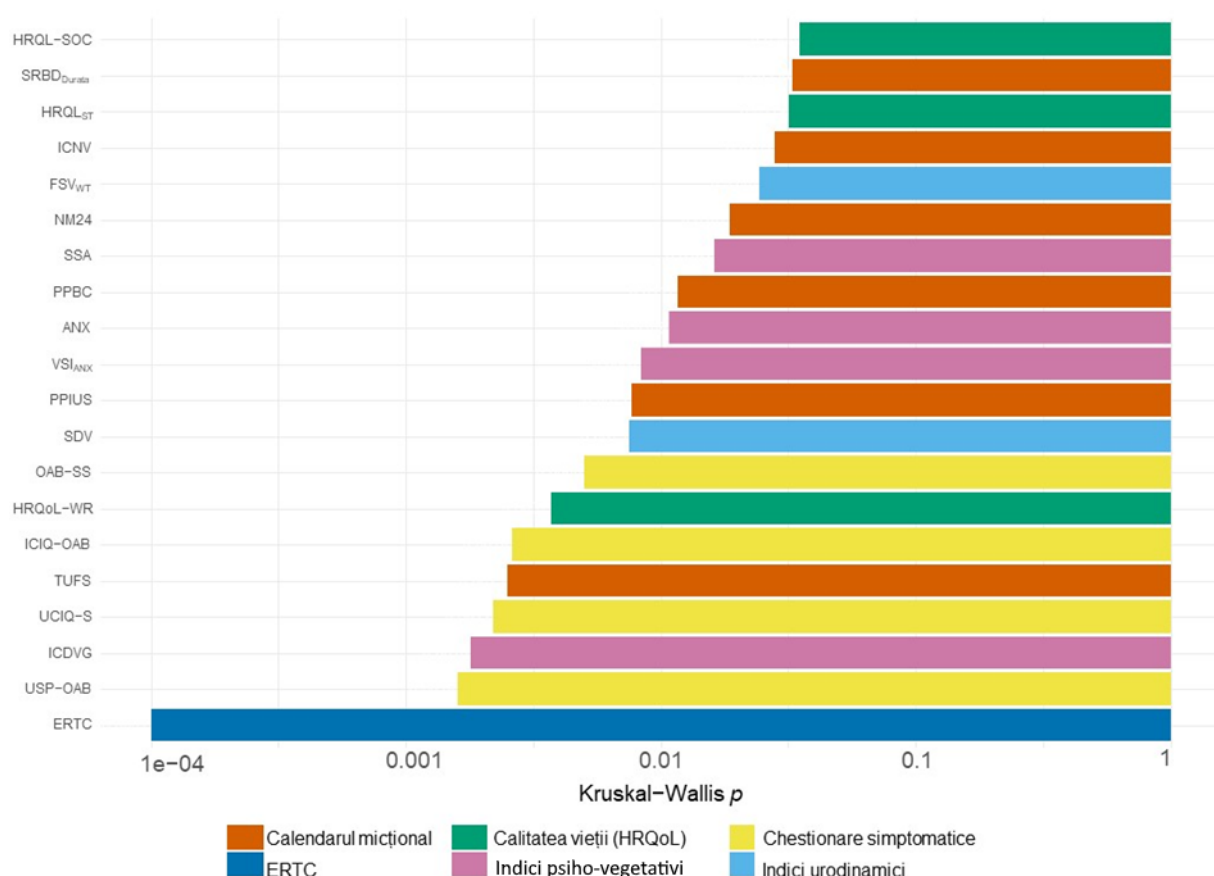


Figura 5.1. Indicii urologici, psihovegetativi, activității trunchiului cerebral și calității vieții la pacienți cu vezica urinară hiperactivă, aranjați după valoarea p (probabilitate, testul Kruskal-Wallis) privind asocierea cu activitatea vegetativă suprasegmentară

După cum se vede în figura 5.1, 20 de variabile dintre indicii clinici testați au demonstrat asocieri de diferită magnitudine cu activitatea vegetativă suprasegmentară parasimpatică/simpatică. Per general, după natura lor, cele mai strânse legături se observă cu indicii activității reflectorii a trunchiului cerebral (ERTC), scorurile totale a chestionarelor urologice simptomatice și mai puțin cu indicii calendarului micțional, /urodinamici de calitate a vieții (HRQoL) și. În mare parte, în baza dimensiunii de efect, se observă un efect moderat-mare al acestor asocieri. La analiza *post-hoc* (Conover Iman), s-a observat că subgrupurile cu un component sporit ergotrop (ES), se deosebesc de celelalte grupe după valorile mediane, în special subgrupul TO ES (trofotrop optim – ergotrop sporit), urmat de TS ES (trofotrop sporit – ergotrop sporit), ceea ce atestă că o dată cu prezența unui component sporit ergotrop în activitatea vegetativă combinată parasimpatică/simpatică, indicii clinici ai VUH demonstrează valori mai severe, ceea ce atestă despre un tablou clinic mai agravat al bolii.

6. SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE

Vezica urinară hiperactivă (VUH) intră în componența a 10 celor mai răspândite maladii de pe globul pământesc [3]. Pe globul pământesc 22 de milioane de oameni suferă de VUH, iar unele simptome ale VUH se întâlnesc aproximativ la 100 milioane persoane [52].

VUH a fost definită în 2002 de Societatea Internațională de Continență (ICS) ca un sindrom al simptomelor de depozitare caracterizat prin „incontinență urinară (IUU) de urgență, cu sau fără urgență, de obicei cu frecvență crescută în timpul zilei și nocturie” [138]. Ghidurile actuale propun un diagnostic ținut urologic, cu toate acestea, rata ridicată de tratamente eșuate, atât medicamentoase, cât și chirurgicale sunt demonstrate în numeroase studii randomizate, evidențiind limitarea abordării unui management „unic pentru toți” [1,9,51,255].

În studiul dat, investigația pacienților cu vezica urinară hiperactivă s-a realizat conform recomandărilor *International Continence Society* [1,256], guideline-urilor internaționale *European Association of Urology* [10] și *American Urological Association / The Society of Urodynamics and Female Urology* [9,149], prin aplicarea chestionarelor validate, care reflectă diferite aspecte clinice ale maladiei (ICIQ-OAB, OABSS, OAB-V8, etc) [48,225–227] și investigațiile paraclinice (uroflowmetria, cistometria de umplere, studiul debit presiune, ultrasonografia).

Pacientele investigate au fost incluse în studiu în corespundere cu criteriile elaborate de includere și excludere. Pacientele cu suspexii la diferite procese inflamatorii, tumorale și alte afecțiuni au fost investigate suplimentar prin aplicarea metodelor corespunzătoare (cistoscopie diagnostică, investigația bacteriologică a urinei, analiza generală a urinei, profilul hormonal etc) [89,150,187,196,202,211]. În studiu au fost incluse 76 de paciente cu vezica urinară hiperactivă, cu vârsta cuprinsă între 18 și 68 de ani și 76 de femei sănătoase de aceeași vârstă.

Tema propusă reiese din faptul că diagnosticul vezicii urinare hiperactive rămâne a fi o problemă actuală și studiată insuficient. Analiza surselor bibliografice moderne de specialitate reflectă necesitatea elaborării unor noi criterii de diagnostic al vezicii urinare hiperactive, care ar facilita evidențierea polimorfismului clinic și gradului de severitate a dereglărilor [2,35,37].

Pe lângă studiul dereglărilor urologice, o atenție mare se acordă manifestărilor non-urologice patogenetic asociate cu vezica urinară hiperactivă. Blanc et al. au fost primii autori care au sugerat că disfuncția subclinică a sistemului nervos vegetativ poate fi un factor cauzal al vezicii urinare hiperactive idiopatice [26]. Majoritatea dereglărilor psihoemoționale la pacienții cu VUH, au în geneza lor disfuncțiile vegetative. În acest aspect se studiază conceptul *psychogenic urinary dysfunction* (PUD). Dereglările psihovegetative sunt mai pronunțate și mai

des întâlnite la femei. Prevalența anxietății la pacienții cu VUH este aproximativ 12-16% [140]. Femeile cu anxietate severă au avut scoruri VUH mai mari, ceea ce confirmă asocierea dintre VUH și anxietate, așa cum a fost demonstrat de multe alte studii [40].

Este neelucidat faptul, în ce măsură dereglările psihovegetative (anxioase) sunt legate cauzal de VUH sau este o simplă asociere. Conform studiilor din literatură, puterea asocierii dintre VUH și anxietate este semnificativă și demonstrată în mod constant [13,163,257]. Aproximativ 48% dintre pacienții diagnosticați cu VUH au dereglări psihovegetative anxioase manifestate clinic, cu impact negativ asupra manifestărilor VUH [2,14,15]. De asemenea, nu este clar dacă dereglările psihovegetative. Viziunile moderne confirmă că legătura dintre dereglările psihovegetative anxioase și VUH este complexă și multifactorială [12,17,38,40,258].

Există dovezi că simptomele urinare și psihovegetative împărtășesc căi biologice comune, ceea ce ar putea explica co-apariția lor, dar aceste particularități etiopatogene nu sunt pe deplin valorificate în clinica urologică în procesul diagnostic și terapeutic la pacienții VUH [158].

În viziunea modernă dereglările psihovegetative, în special anxioase sunt privite ca semne de disfuncție vegetativă suprasegmentară, deoarece structurile cerebrale implicate în geneza acestor dereglări, intră în componența *rețelei autonome cerebrale*. Conform unui studiu longitudinal desfășurat pe parcursul a 10 ani, la care au participat 16.253 de femei, s-a observat că prezența anterioară a dereglărilor psihovegetative erau asociate cu o creștere semnificativă (50%) a incidenței incontinenței urinare, iar preexistența incontinenței urinare contribuia la apariția și amplificarea dereglărilor psihovegetative [2,13].

O importanță deosebită dereglările psihovegetative au la pacienții de sex feminin. Femeile manifestă o vulnerabilitate crescută la influența factorilor psiho-traumatizanți [2,16].

La femei, disfuncțiile psihovegetative sunt corelate cu caracteristici specifice ale tractului urinar inferior, precum o dezvoltare mai redusă a sfincterului uretral extern, modul diferit de exprimare a receptorilor neurotransmițători în vezica urinară și uretră care sunt implicați în procesul de micțiune, etc [2,18]. Datorită nivelurilor mai reduse de 5-HT din creier, este posibil ca femeile să aibă o predispoziție către vezica urinară hiperactivă, ceea ce ar putea afecta mecanismele inhibitorii vegetative implicate în controlul golirii vezicii urinare [2,259]. De asemenea, procesul de naștere poate crea condițiile favorabile pentru apariția VUH, prin inducerea unei leziuni neuromusculare a sfincterului uretral [2,260].

Pentru un diagnostic mai profund, actualmente se studiază diferite metode, care reflectă verigile etiopatogene ale maladiei, în special rolul sistemului nervos vegetativ (fibre vegetative, reflexe vegetative, tonusul mușchiului detrusor și sfincterului uretral etc) [261]. În prezent studiarea sistemului nervos vegetativ la pacienții cu VUH preponderent se bazează pe studierea

variabilității ritmului cardiac, însă această metodă are unele dezavantaje: 1. reflectă preponderent activitatea sistemului nervos vegetativ segmentar; 2. variabilitatea ritmului cardiac în diferite studii VUH a fost obținută la pacienți în decurs de 1, 5 sau 10 minute, care nu aveau un standard de măsurare unificat; 3. variabilitatea ritmului cardiac nu dispune de rezoluția temporală înaltă [262]. Pentru investigarea obiectivă a sistemului nervos vegetativ suprasegmentar s-a propus metoda potențialelor evocate vegetative, care oferă posibilitatea de a aprecia aspectele cantitative și calitative ale procesului de reglare vegetativă.

Geneza potențialelor vegetative evocate suprasegmentare este determinată de activitatea structurilor cerebrale, care sunt implicate atât în apariția disfuncțiilor psihovegetative, cât și a dereglărilor urologice la pacienții cu VUH [29,239].

Reglarea vegetativă a complexului vezico-sfincterian se realizează în asociere cu activitatea reflexelor micționale localizate la diferite nivele ale sistemului nervos central [33]. Principalele centre cortico-cerebrale implicate în reglarea căilor urinare inferioare sunt localizate în structurile corticale (girus frontal inferior, girus cingular anterior, insula etc), centrele subcorticale (talamusul, hipotalamusul, nucleii paraventriculari, regiunea-L a nucleului Barrington, regiunea-M a nucleului Barrington, substanța cenușie periapeductală, etc) [31,111,163,244,263]. Un centru de reglare foarte important și puțin studiat este cerebelul, în special cortexul cerebelar și vermisul [110].

Experimental s-a demonstrat că *nucleus reticularis pontis oralis* inhibă activitatea *pontine micturition centre* (PMC) și *pontine urine storage center* și este considerat ca *pontine micturition inhibitory area*. *Nucleus reticularis pontis oralis* inhibă activitatea detrusorului și a sfincterului uretral extern [112].

În timp ce ghidurile definesc în mod clar diferite metode de investigare pentru VUH, există motive să credem că aceste ghiduri reflectă mai mult un model standard care poate să nu fie adecvat pentru utilizare la toți pacienții și nu permite realizarea unui diagnostic personalizat, deoarece patogeneza acestei afecțiuni este complexă, cu implicarea structurilor cerebrale și spinale [30,110,112]. În prezent există o discrepanță între abordarea conceptuală a patogenezei VUH cu implicarea centrelor de reglare vegetativă și a centrelor de micțiune și includerea lor în procesul diagnostic clinic al acestei afecțiuni.

În ultimii ani la pacienții cu VUH, în acest aspect, de rând cu potențialele evocate vegetative se studiază activitatea reflectorie a trunchiului cerebral. Se propun ipoteze [36] că formația reticulară a trunchiului cerebral, în special la nivel pontin are un rol decisiv în reglarea funcțiilor vezico-sfincteriene. Reflexul de clipire integral reflectă activitatea structurilor reticulare a trunchiului cerebral [34]. Am presupus că activitatea reflectorie a trunchiului cerebral

poate corela cu manifestările clinice ale VUH și poate servi ca un indice atât de severitate a dereglărilor, cât și a variantei clinice cu implicarea mecanismelor centrale de reglare a complexului vezico-sfincterian [27].

În prezent, reieșind din viziunile moderne există necesitatea elaborării unor indici diagnostici în corespundere cu etiopatogenia VUH. În ultimii ani, este analiza activității reflectorii a trunchiului cerebral, unde se proiectează centrele de micțiune, pentru a primi informație diagnostică referitor la starea centrelor de micțiune. A fost propusă ipoteza că formația reticulată a trunchiului cerebral determină activitatea reflectorie a centrelor de micțiune [264]. În acest aspect s-a presupus că analiza reflexului de clipire, ca un indice al activității formației reticulate și activității integrale reflectorie a trunchiului cerebral, reprezintă integral activitatea reflectorie a centrelor de micțiune. În studiul nostru am folosit indicii integrali ai reflexului de clipire, pentru a obține informația integrală referitor la starea centrelor de micțiune proiectați în trunchiul cerebral.

Studiul a fost realizat în baza ipotezei propuse, conform căreia diagnosticul tradițional al vezicii urinare hiperactive bazat pe criteriile clinice/paraclinice urologice, necesită completarea cu indici psihovegetativi și ai activității trunchiului cerebral, care ar permite optimizarea diagnosticului personalizat al vezicii urinare hiperactive (ipoteza urologic-cerebrală).

În cadrul ipotezei propuse, înainte de realizarea investigațiilor clinice și paraclinice am realizat o analiză detaliată a anamnezei și patologiilor concomitente în vederea prezenței/absenței a factorilor de risc la paciențele cu VUH (figura 6.1). Schema elaborată se bazează pe datele din literatură, în care discută factorii și mecanismele fiziopatologice, care predispun la apariția vezicii urinare hiperactive [18,41,56–58,147].

Reieșind din obiectivele propuse am aplicat metode de investigații clinice urologice (examenul obiectiv, chestionare clinice validate, calendarul micțional autoraportat în 24h), paraclinice urologice (uroflowmetria, cistometria de umplere, studiul debit presiune, ultrasonografia), clinice psiho-vegetative (chestionare validate, scale clinice), paraclinice neurofiziologice (potențiale evocate vegetative, activitatea reflectorie a trunchiului cerebral) și indicii calității vieții (chestionarul HRQL-OABq, subscalele în chestionarele urologice ICIQ-OAB, OABSS, USP-OAB, UCIQ-S).

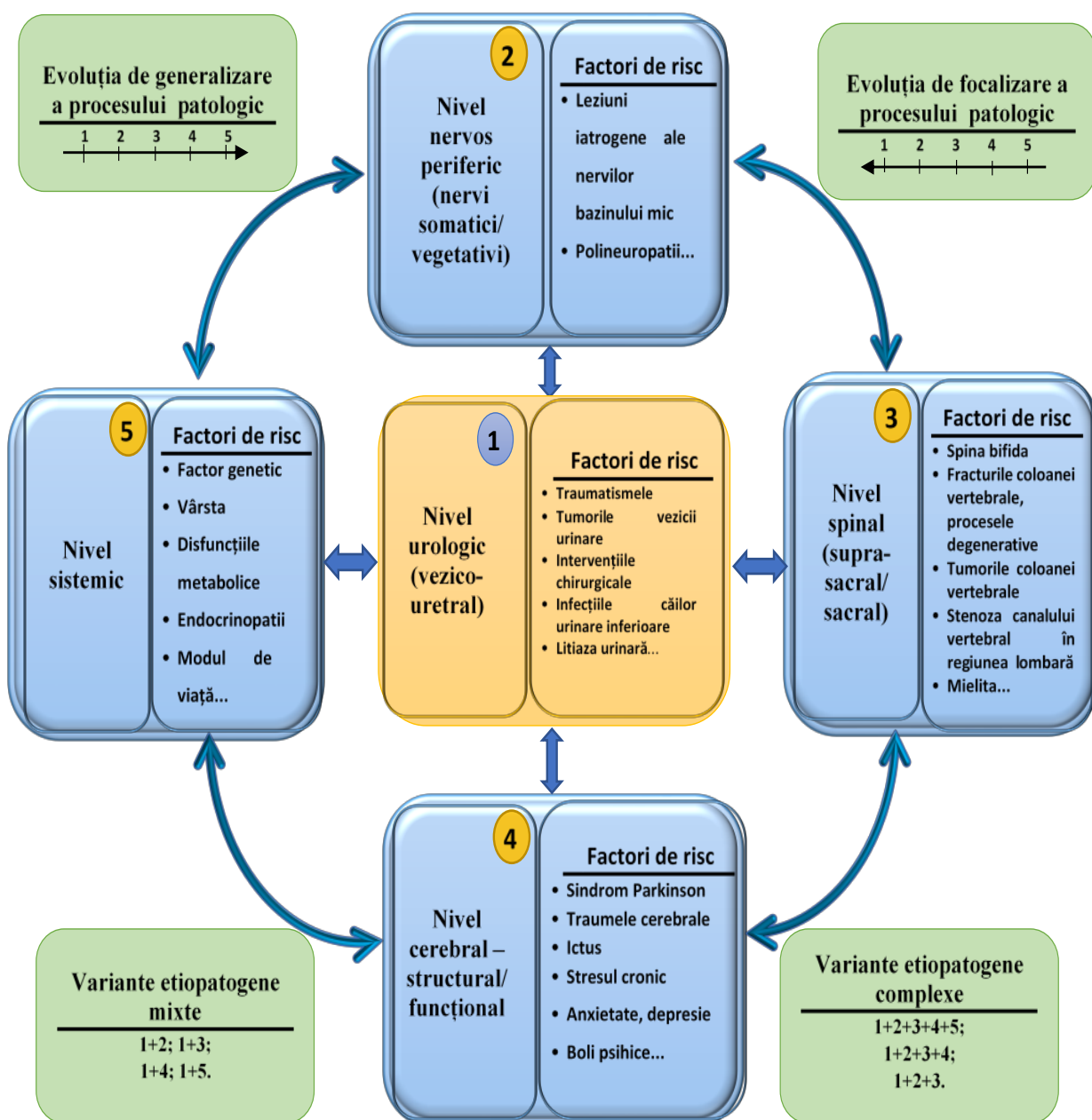


Figura 6.1. Schema procesului de evaluare diagnostică a afecțiunilor și dereglărilor la diferite nivele ale organismului ca factori de risc la pacienți cu vezica urinară hiperactivă

Pacienții cu simptome de vezică urinară hiperactivă (urgența micțională, frecvență urinară, nocturie și/sau incontinență urinară prin imperiozitate), au fost supuși unor etape de diagnostic, care includ: 1) colectarea anamnezei, analiza afecțiunilor și dereglărilor asociate ca factori de risc; 2) completarea calendarului micțional (indicii volumului funcțional a vezicii urinare – VLA24, VTU24, VMU24, VTUN, CFV; nocturiei – IN, IPN, NAMN, NPMN, ICNV; frecvenței micțiunilor – NM24, NMD, NMN; sensibilității vezicii urinare – TUFs, PPIUS, SR-BDurata, PPBC); 3) examinarea clinică și de laborator urologică, aplicarea chestionarelor clinice validate (ICIQ-OAB, OABSS, USP-OAB, UCIQ-S); 4) examinarea paraclinică de urodinamică

(uroflowmetria liberă - IU_{FLM}; cistometria de umplere - FSV, FSVwt, NDV, SDV, MCC; studiul debit-presiune - PIP1); 5) ecografia tractului urinar inferior (urina reziduala postmicțiune) [51,149].

În premieră am analizat diferite componente ale dereglărilor psihovegetative: sensibilitatea senzitivă al complexului vezico-uretral (SSAS, PPIUS, SR-BD); anxietatea viscerală (VSI); anxietatea generalizată (GAD-7); dereglările vegetative clinice sistemice (CDV); reglarea vegetativă suprasegmentară (potențiale evocate vegetative A1, A2). Această abordare complexă ne-a permis să evidențiem corelațiile manifestărilor VUH cu dereglările vegetative la diferite nivele ale organismului.

Studiul actual a oferit rezultatele ce ne demonstrează faptul că activitatea vegetativă suprasegmentară atât simpatică, cât și parasimpatică a fost statistic semnificativ dereglată la femeii cu VUH ($p < 0.001$), comparativ cu lotul de femei fără VUH.

A fost stabilit că indicii vegetativi pot reflecta dinamica de agravare (generalizare) sau ameliorare (focalizare) a dereglărilor urologice. Activitatea vegetativă suprasegmentară simpatică (A2) prezintă mai multe corelații statistic semnificative, o putere medie mai mare a corelațiilor, mai multe modele GAM statistic semnificative, cât și o devianță explicată mai mare decât activitatea vegetativă suprasegmentară parasimpatică (A1). Se atestă exclusiv asocieri semnificative statistic doar al activității vegetative suprasegmentare simpatică (A2) cu: indicii de frecvență micțională din calendarul micțional; indicii stării psihoemoționale, excitabilitatea reflectorie a trunchiului cerebral, cât și indicii de severitate a VUH (scorurile totale a chestionarelor simptomatice). De asemenea A2 demonstrează relații multiple, diverse cu indicii de impact asupra calității vieții a VUH, cu corelații mai puternice decât în cazul A1.

Și în alte studii s-a constatat dezechilibru autonom cu predominanță simpatică la pacienții de sex feminin cu VUH [18]. Respectiv, Hsiao-Su et al. [265] au demonstrat prezența unui raport LF/HF mai mare la pacienții de sex feminin cu VUH [11,130]. În studiu prospectiv efectuat de către Chen et al. 2023 au fost investigați pacienți cu VUH prin evaluarea activității nervoase simpatică cutanate, stabilind faptul că activitatea simpatică crește semnificativ la pacienții cu VUH comparativ cu cea din grupul de femei sănătoase. Activitatea nervoasă simpatică cutanată mai mare este asociată cu scăderea volumului vezicii urinare la care se dorește urinarea și poate fi un biomarker potențial pentru diagnosticarea VUH [262].

Indicii calendarului micțional demonstrează mai multe corelații statistic semnificative cu activitatea sistemului nervos vegetativ suprasegmentar simpatic, decât parasimpatic, inclusiv cu o putere medie a corelațiilor și explicativă a modelului mai înaltă. Aceste constatări oferă o perspectivă relevantă asupra relației dintre modelele micționale și reglarea autonomă în cazul

pacienților cu vezică urinară hiperactivă.

Conform rezultatelor studiului nostru, s-a stabilit faptul că indicii autoraportați ai sensibilității vezicii urinare (calendar micțional) prezintă mai multe corelații semnificative statistic cu activitatea sistemului nervos vegetativ suprasegmentar simpatic (3 corelații pozitive cu TUFs, SR-BDurata și PPBC – versus 1 corelație negativă dintre A1 și PPIUS). Sensibilitatea generală SASS și sensibilitatea vezicii urinare propriu-zise evaluate prin intermediul indicilor PPIUS, TUFs din cadrul calendarului micțional, cât și chestionarului PPBC corelează pozitiv semnificativ statistic doar cu activitatea sistemului nervos vegetativ simpatic.

În cadrul studiului nostru am stabilit, că indicii autoraportați ai nocturiei (calendar micțional) prezintă mai multe corelații semnificative statistic cu activitatea sistemului nervos vegetativ suprasegmentar parasimpatic, decât cu cel simpatic (4 corelații – negative cu IPN și ICNV; pozitive cu IN și NPMN) versus 1 corelație pozitivă dintre A2 și indicele nocturiei NAMN. În baza rezultatelor obținut se poate constata că la pacienții cu VUH are loc o desincronizare a ritmului diurn, cauzat de fluxul interoceptiv de la vezica urinară hiperactivă și dorința imperioasă de micțiune.

Activitatea sistemului nervos parasimpatic demonstrează relații multiple, mai diverse și mai puternice cu indicii volumului funcțional al vezicii urinare din calendarul micțional (CFV), însă aceste legături sunt în mare măsură slabe și cu o putere explicativă redusă, ceea ce este în corespundere și cu efectele periferice ale sistemului nervos vegetativ (activarea sistemului nervos vegetativ parasimpatic în timpul golirii vezicii urinare, și inhibarea parasimpaticului în timpul umplerii) [23,82,86].

În cadrul studiului nostru am stabilit faptul că indicii autoraportați ai frecvenței micțiunilor (calendar micțional) prezintă mai multe corelații semnificative statistic cu activitatea sistemului nervos vegetativ suprasegmentar simpatic (3 corelații pozitive – NM24, NMD, NMN – versus 0 în cazul A1).

În investigațiile noastre am folosit mai multe chestionare pentru studiul manifestărilor clinice ale VUH (ICIQ-OAB, OABSS, UCIQ-OAB, USP-OAB), ce oferă o perspectivă subiectivă asupra impactului simptomelor asupra vieții de zi cu zi. Aceste detalii pot include aspecte precum disconfortul fizic, anxietatea, limitările activităților zilnice și calitatea generală a vieții. Chestionarul ICIQ-OAB conform rezultatelor noastre a fost cel mai informativ pentru aprecierea severității VUH. Aceste date confirmă rezultatele obținute și de alți autori [266]: pe un lot de 48 de pacienți cu VUH, s-a stabilit prezența severității crescute a simptomelor VUH (cu expresia 8.8 ± 2.7 versus 9.6 ± 2.3 în studiile noastre) [266].

În cadrul studiului efectuat s-a determinat faptul că severitatea simptomelor VUH, stabilită

în baza chestionarelor simptomatice (ICIQ-OAB, OABSS, USP-OAB, UCIQ-S), prezintă corelații pozitive, semnificative statistic cu activitatea sistemului nervos vegetativ suprasegmentar simpatic, față de parasimpatic, care nu a prezentat corelații semnificative. Aceasta poate indica un rol mai important al activității sistemului nervos simpatic suprasegmentar în declanșarea sau exacerbarea simptomelor asociate vezicii urinare hiperactive. Aceste rezultate oferă o contribuție semnificativă la înțelegerea mecanismelor fiziopatologice implicate în VUH și pot avea implicații practice în dezvoltarea de strategii terapeutice direcționate spre modularea activității sistemului nervos vegetativ pentru gestionarea simptomelor VUH. Mai mult, rezultatele acestui studiu pot servi drept bază pentru cercetări ulterioare și personalizarea abordărilor terapeutice în funcție de caracteristicile individuale ale pacienților cu vezică urinară hiperactivă. Rezultatele noastre reflectă o corelație strânsă între tensionarea psihovegetativă la pacienții cu VUH și indicii sporiți A2 (activitate simpatică suprasegmentară sporită), ceea ce confirmă datele din literatură referitor la VUH, ca maladie de tipul stresului cronic [95]. În acest aspect prezintă interes în viitor elaborarea metodelor de tratament și profilaxie a acestei maladii prin metode de influență asupra stresului (stres reactivitate versus stres rezistență).

Pentru interrelațiile indicilor urodinamici (cistometria de umplere) și activității sistemului nervos vegetativ suprasegmentar, în cadrul studiului s-a stabilit faptul că indicii activității simpatice prezintă mai multe corelații pozitive semnificative statistic cu indicii urodinamici, înregistrați în cadrul cistometriei de umplere (FSV, FDV), decât indicii activității parasimpatice, care au prezentat corelații statistic nesemnificative cu indicii urodinamici cistometrici.

Există un interes din ce în ce mai mare referitor la rolul sistemului aferent nervos în micțiunea normală, precum și pentru patogeneza simptomelor hiperactivității detrusorului și vezicii urinare hiperactive. Senzațiile legate de umplerea vezicii urinare pot fi evaluate în timpul cistometriei [267]. Cho et al. [268] au investigat rolul UDS la pacientele cu VUH. Ei au concluzionat că doar simptomele VUH nu au fost utile pentru stabilirea disfuncției urinare și de aceea UDS reprezintă instrumentul precis pentru diagnosticul VUH la femei [22,269]. Un studiu retrospectiv monocentric a confirmat rolul UDS ca măsură obiectivă necesară pentru o mai bună evaluare [269]. La fel și Flisser A. și Blaivas J. consideră că urodinamica este extrem de importantă în diagnosticul simptomelor tractului urinar inferior și VUH în special [190].

Rezultatele studiului nostru au demonstrat că, activitatea vegetativă suprasegmentară simpatică are un rol mai variat ca predictor, cu impact asupra unui număr mai mare de indici diagnostici asociați VUH.

Activitatea vegetativă suprasegmentară simpatică în comparație cu activitatea vegetativă

suprasegmentară parasimpatică are efect de predictor exclusiv asupra indicilor psihovegetativi (GAD-7, SSAS, CDV, VSI), indicii de frecvență a micțiunilor din calendarul micțional (NM24, NMD, NMN) și excitabilității reflectorii a trunchiului cerebral (ERTC), și predomină după numărul de asocieri în grupurile de indici al chestionarelor simptomatice (OABSS, USP-OAB, UCIQ-S), calității vieții (HRQoL-COP, HRQoL-WR, HRQOLST) și indicii urodinamici (FSV, FDV, SDV).

Activitatea vegetativă suprasegmentară parasimpatică în comparație cu activitatea vegetativă suprasegmentară simpatică are efect de predictor predominant după numărul de asocieri în grupul de indici – capacitatea funcțională a vezicii urinare din cadrul calendarului micțional (VLA24, VTU24, VMU24, CFV).

Analiza statistică privind prezența asocierii (Kruskall Wallis), direcția asocierii (test post-hoc Conover-Iman) și puterea asocierii (dimensiunea efectului) a relevat că nivelul de activitate sporită vegetativă suprasegmentară simpatică prezintă asocieri: puternică pentru distoniile clinice vegetative (CDV), moderate pentru indicii calendarului micțional (NM24, TUFS și PPBC), chestionare clinice (ICIQ-OAB, OABSS, USP-OAB, UCIQ-S), urodinamici (SDV), indicii anxietății (generalizată, somatică, viscerală) și domenii ale calității vieții (Deranjament, Îngrijorare).

Analiza statistică privind prezența asocierii (Kruskall Wallis), direcția asocierii (test post-hoc Conover-Iman) și puterea asocierii (dimensiunea efectului) a relevat un spectru mult mai îngust de impact a activității vegetative suprasegmentare parasimpatice, cu asocieri slabe cu indici calendarului micțional (poliurie nocturnă, număr de micțiuni per 24h) și domeniul *Social* al calității vieții.

În cadrul studiului s-a efectuat investigarea asocierii diferitor nivele de activitate vegetativă suprasegmentară (optimă/sporită) în funcție de polaritate (trofotropă/ergotropă) cu indicii clinici, urodinamici, psihoemoționali, activității reflectorii a trunchiului cerebral și impactului asupra calității vieții la paciențele cu vezică urinară hiperactivă. S-a stabilit, că indicii autoraportați ai volumului funcțional al vezicii urinare (calendar micțional) nu sunt statistic semnificativi influențați de nici un nivel (trofotrop/ergotrop). Însă indicii autoraportați ai nocturiei - indicele poliuriei nocturne, a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative trofotrope (parasimpatice), iar numărul actual al micțiunilor nocturne a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope (simpatic), pe când indicii autoraportați de frecvență a micțiunilor a fost influențați statistic semnificativ doar de nivelul activității vegetative ergotrope sporite. TUFS, SR-BDurata a fost influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope sporite.

În baza manifestărilor clinice la femei cu vezica urinară hiperactivă a fost posibilă analiza activității suprasegmentare simpatice/parasimpatice (subgrupe cu diferite variante de asociere a activității simpatice/parasimpatice suprasegmentare), evidențiind subtipul de activitate vegetativă suprasegmentară trofotrop optimă – ergotrop sporită în asociere cu indici calendarului micțional (ICNV, TUFS, PPIUS), chestionarul sensibilității vezicii urinare (PPBC), severitatea manifestărilor clinice și a bolii conform chestionarelor simptomatice (ICIQ-OAB, OABSS, UCIQ-S, USP-OAB), indicele urodinamic (FSVwt), indicii psihoemoționali (GAD-7, SASS, CDV, VSI) și trofotrop sporit – ergotrop sporit în strânsă legătură cu indicii calendarului micțional (NM24, TUFS) și indicii psihoemoționali (GAD-7, SASS, CDV, VSI).

În cadrul studiului propriu s-a stabilit faptul că indicii stării psihoemoționale corelează pozitiv doar cu activitatea sistemului nervos vegetativ suprasegmentar simpatc. Indicii psihoemoționali (anxietate generalizată, amplificarea somato-senzorială, sensibilitatea viscerală asociată anxietății) și dereglările clinice vegetative generalizate au fost influențați statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope, cu mediane mai înalte la femeile din subgrupul cu activitate ergotropă sporită (ES).

Severitatea bolii la paciente cu VUH din lotul de studiu a fost influențată statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope, cu mediane mai înalte la femeile din subgrupul cu activitate ergotropă sporită (ES).

Am stabilit faptul că indicii urodinamici (FSV_{WT}, SDV) au fost influențați statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope, cu mediane mai înalte la femeile din subgrupul cu activitate ergotropă sporită (ES). Materialele obținute corespund cu datele din literatură referitor la influența sunetului apei curgătoare asupra reflexele vezicale anxietății. [267,270,271].

Rezultatele studiului propriu denotă faptul că între activitatea reflectorie a trunchiului cerebral versus activitatea vegetativă suprasegmentară simpatc se atestă o corelație pozitivă, puternică și statistic semnificativă și este influențată statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope, cu mediane mai înalte în subgrupul cu activitate ergotropă sporită (ES).

Activitatea reflectorie a trunchiului cerebral este influențată considerabil de structurile cerebelare [110]. După cum arată studiile pe animale și pe oameni, rolul cerebelului în micțiune este asigurat în cea mai mare parte de vermisul anterior și nucleul fastigial, situate în spino-cerebel. Studiile sunt puține, dar sunt descrise proiecțiile neuronale bidirecționale, ce sunt raportate cu centrul de micțiune pontină [263]. Studiile neuroimagistice experimentale arată implicațiile cerebelului în diferite faze ale micțiunii, în distensia vezicii urinare, necesitatea de urinare, prima dorință de urinare, control motor al planșeului pelvin, inițierea micțiunii

[165,263,272–275].

Dominanța influenței activității vegetative suprasegmentare simpatice, se manifestă multi-aspectual și cu magnitudine diferită asupra variabilelor clinice a VUH, ceea ce sugerează o predominare a activității simpatice în modularea acestor variabile, și o contribuție majoră în generalizarea dereglărilor.

Asimetria observată în efectele A1 și A2 ar putea avea implicații semnificative privind potențialul de intervenție în cazul VUH. Astfel, dat fiind că activitatea simpatică crescută se corelează cu rezultate clinice negative, unele strategii terapeutice, precum managementul stresului, tehnici de relaxare și anumite medicamente ar putea fi utilizate pentru a îmbunătăți tonusul parasimpatic și a restabili echilibrul.

De asemenea, asimetria observată, în special prin faptul că activitatea simpatică este asociată în mod constant cu variabile clinice mai grave, ar putea servi ca un marker pentru progresia sau severitatea bolii, inclusiv cu potențial de a contribui la stratificarea riscului și monitorizarea pacienților.

Însă, confirmarea acestor direcții necesită investigații suplimentare și validare extinsă. Diferențele individuale, ale răspunsului vegetativ asimetric ar putea varia în funcție de individul concret (factori genetici, de mediu sau stil de viață etc). De asemenea, asimetriile observate s-ar putea de fapt să reflecte diferențele individuale în ceea ce privește rezistența la stres sau predispoziția la anumite boli stres-asociate. Dezvoltarea unui model explicativ extins al acestor interrelații ar putea conduce la elucidarea impactului sistemului nervos vegetativ asupra indicatorilor clinici, utilizați în diagnosticul VUH.

Așadar la pacienți cu VUH se observă o asimetrie a reglării vegetative, cu o dominanță a influenței activității vegetative suprasegmentare simpatice asupra variabilelor tabloului clinic a bolii.

În literatura actuală, în baza dereglărilor urologice, evidențierea subvariantelor de manifestare a VUH conform ghidurilor clinice internaționale sunt variate atât clinice (umedă/uscă), cât și paraclinice urodinamice (prezența/absența contracțiilor fazice involuntare ale detrusorului, capacității de a întrerupe contracțiile și a contracta sfîcterul urinar în contracțiile de răspuns, percepția plenitudinii) [276]. În cadrul studiului nostru, ne-am bazat nu doar pe manifestările clinico-paraclinice urologice, dar și pe verigele etiopatogene ale VUH.

Diagnosticul complex propus include evaluarea indicilor anxietății generalizate și/sau anxietății viscerale, indicii sensibilității senzitive generale și/sau a complexului vezico-uretral, indicii distoniei vegetative, potențialelor evocate vegetative cutanate și reflexului de clipire, ce

va oferi posibilitatea de a elabora un algoritm diagnostic principal nou (figura 6.2). Acest algoritm se bazează pe ipoteza urologic cerebrală propusă, care permite diagnosticul personalizat cu evidențierea variantelor etiopatogene ale VUH: varianta visceral-urologică, urologic-anxioasă, urologic-senzitivă, urologic-vegetativă, urologic-trunchiular reflectorie, precum și asocierea acestor variante. În baza aprofundării ipotezei propuse apar posibilități noi de diagnostic, monitorizare și tratament personalizat al pacienților cu VUH în funcție de variantele etiopatogene.

Diagnosticul variantei urologic-viscerale este bazat pe lipsa anxietății generalizate (GAD-7 < 14 puncte) și/sau anxietății viscerale (VSI < 34 puncte,) sensibilității senzitive generale (SSAS < 29 puncte) și/sau a complexului vezico-uretral (PPIUS < 2, SR-BD < gr. 2, PPBC < 4), absenței distoniei vegetative (CDV < 35 puncte), activității simpatice (A2 < 3,34 mA) și parasimpatice (A1 < 0,66 mA) și a excitabilității reflectorii a trunchiului cerebral (ERTC < 0,7).

Varianta urologic-anxioasă se evidențiază în baza diagnosticului confirmat al VUH și în prezența anxietății generalizate (GAD-7 ≥ 15 puncte) și/sau anxietății viscerale (VSI ≥ 35 puncte).

Diagnosticul variantei urologic-senzitive se bazează pe prezența VUH confirmat conform guideline-urilor internaționale și în prezența sensibilității senzitive generale (SASS ≥ 30 puncte) și/sau a complexului vezico-uretral (PPIUS ≥ 3 , SR-BD $\geq$ gr. 3-4, PPBC ≥ 5).

Diagnosticul variantei urologic-vegetative, se bazează pe aprecierea indicilor cantitativi (amplitudinea undelor A1 și A2) și calitativi (simpatic/ergotrop, parasimpatic/trofotrop) al proceselor de reglare vegetativă suprasegmentară, de rând cu manifestările vegetative clinice sistemice. Diagnosticul a fost stabilit în baza prezenței VUH, distoniei vegetative (CDV ≥ 36 puncte) și activității simpatice (A2 $\geq 3,5$ mA) și parasimpatice (A1 $\geq 0,81$ mA).

Varianta urologic-trunchiular reflectorie se evidențiază în baza diagnosticului confirmat al VUH și în prezența excitabilității reflectorii a trunchiului cerebral (ERTC $\geq 1,29$).

În baza variantelor etiopatogene evidențiate ale VUH este posibilă recomandarea tratamentului personalizat al acestei maladii. Pentru a ilustra aceste posibilități terapeutice am analizat efectul de corecție a dereglărilor la o pacientă cu vezica urinară hiperactivă, cu activitatea reflectorie sporită a trunchiului cerebral versus activitatea slab moderată la altă pacientă.

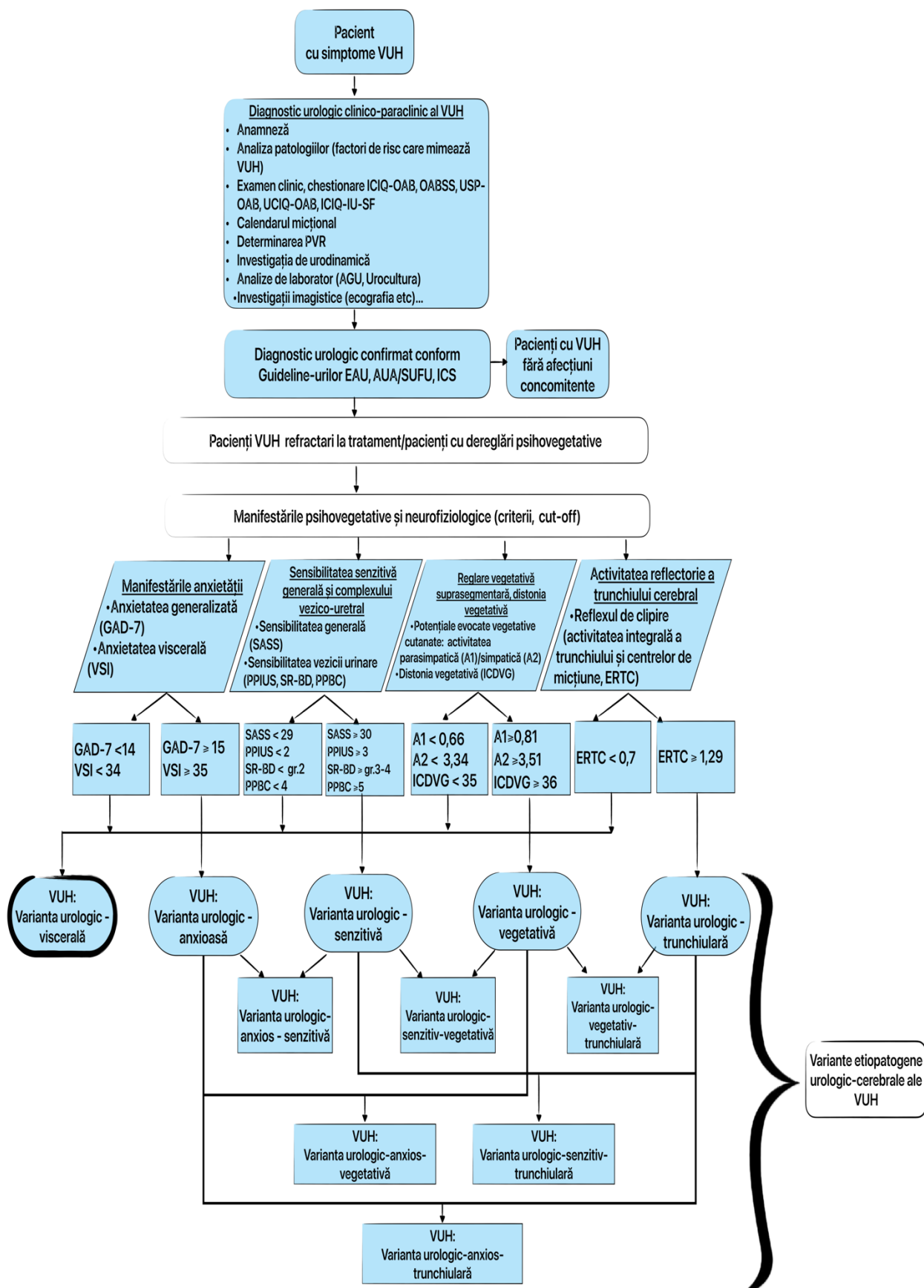


Figura 6.2. Algoritm de diagnostic al vezicii urinare hiperactive în funcție de structura manifestărilor urologice și dereglărilor asociate

Pentru a compara importanța activității reflectorii a trunchiului cerebral, ambele paciente au avut dereglări urologice, psihovegetative moderate aproximativ identice. Caracteristica nivelului activității vegetative suprasegmentare și activității reflectorii a trunchiului cerebral la pacientele supuse stimulării cu curent continuu asupra vermisului cerebelar (trunchiului cerebral):

<i>Caz clinic</i>	<i>Nivelul activității reflectorii a trunchiului cerebral (ERTC)</i>	<i>Nivelul activității suprasegmentare simpatică (A2)</i>
Nr.1 Pacienta M.M., 64 ani	Sporire esențială (ERTC = 2,5)	Sporire moderată (A2 = 3,81 mV)
Nr.2 Pacienta I.D., 52 ani	Sporire slab-moderată (ERCT = 1,31)	Sporire moderată (A2 = 3,95 mV)

Cazul clinic nr. 1 (pacienta M.M., vârsta 64 ani): diagnosticul de vezică urinară hiperactivă (variantea urologic-trunchiular reflectorie) (Anexa 2). Ambele paciente au fost supuse stimulării transcraniene cu curent continuu (dispozitiv pentru Micropolarizare „Polaris”, Reamed) [31]. Parametrii stimulării: a fost folosit electrod 6x7cm. Conform recomandărilor din literatură a fost folosit electrodul activ s-a plasat pe linia mediană 1-2 cm inferior de *inion* cu marginea laterală aproximativ 1cm medial de procesul mastoid. Electrocul de referință s-a plasat în regiunea mușchiului deltoid pe dreapta (poziția non-cefalică). S-a aplicat un curent de 2 mA, timp de 20 de minute. După 12 zile de stimulare transcraniană cu curent continuu (1 procedură pe zi), la pacienta cu dereglări ale trunchiului cerebral s-a evidențiat o ameliorare considerabilă a manifestărilor urologice clinice/urodinamice, activității reflectorii a trunchiului cerebral și ameliorare ușoară a indicilor psihovegetativi.

Cazul clinic nr. 2 (pacienta I.D., vârsta 52 ani): vezica urinară hiperactivă (variantea urologic-viscerală) (Anexa 3) se caracterizează prin prezența manifestărilor clinice și paraclinice severe de vezică urinară hiperactivă, fără dereglări pronunțate ale activității reflectorii a trunchiului cerebral și fără modificări esențiale ale activității sistemului nervos vegetativ suprasegmentar. După 12 zile de stimulare transcraniană cu curent continuu (1 procedură pe zi), s-a evidențiat o tendință de ameliorare a indicilor clinci/urodinamici și psihovegetative, fără modificări esențiale a excitabilității trunchiului cerebral și activității sistemului vegetativ suprasegmentar. Analiza comparativă a cazului clinic nr. 1 și nr. 2 este prezentat în Anexa 4.

Eficiența stimulării transcraniene cu curent continuu la pacientele cu activitate sporită a trunchiului cerebral a fost mult mai evidentă comparativ cu pacientele cu activitatea fără dereglări esențiale ale activității reflectorie trunchiulară. Aceste rezultate confirmă ipoteza

propusă de aplicare personalizată a metodelor de corecție bazată pe activitatea reflectorie a trunchiului cerebral la pacienți cu VUH (variante urologic-trunchiular reflectorie).

În cazurile clinice nr. 3 și nr. 4 sunt reflectate modificările manifestărilor clinice/paraclinice a pacientelor cu VUH, după aplicarea metodei de modificare a activității insulei. Pacienta nr. 3 avea dereglări esențiale ale activității vegetative suprasegmentare simpatice, iar pacienta nr. 4 avea dereglări slab-moderate. Pentru a minimaliza influența activității reflectorii a trunchiului cerebral, au fost selectate pacientele cu dereglări moderate. Caracteristica nivelului activității vegetative suprasegmentare și activității reflectorii a trunchiului cerebral la pacientele supuse stimulării cu curent continuu asupra insulei:

<i>Caz clinic</i>	<i>Nivelul activității suprasegmentare simpatice (A2)</i>	<i>Nivelul activității reflectorii a trunchiului cerebral (ERTC)</i>
Nr.3 Pacienta G.L., 53 ani	Sporire esențială (A2 = 5,31 mV)	Sporire moderată (ERTC = 1,46)
Nr.4 Pacienta V.P., 59 ani	Sporire moderată (A2 = 3,53 mV)	Sporire moderată (ERCT = 1,41)

Cazul clinic nr. 3 (pacienta G.L., vârsta 53 ani): vezica urinară hiperactivă (variante visceral urologic-vegetativă) (Anexa 5). A fost aplicată stimularea transcraniană cu curent continuu asupra insulei. Zona de stimulare cerebrală a fost selectată reieșind din datele literaturii, care demonstrează că activitatea insulei este asociată cu procesele senzitiv-viscerale din complexul vezico-uretral și starea psihovegetativă. A fost demonstrat că insula este interconectată cu diferite structuri cerebrale, care reglează procesele vegetative suprasegmentare (*central autonomic network*). A fost demonstrat corelații semnificative între activitatea insulei, nivelul anxietății și cu activitatea sistemului nervos vegetativ simpatice și parasimpatice [277]. Parametrii stimulării: anodul s-a aplicat la mijlocul distanței între F7 și T3 pe stânga și între F8 și T4 pe dreapta (sistemul EEG 10-20). Electrocul catodal sa fost amplasat pe polul frontal controlateral (Fp2 la stimularea pe stânga și Fp1 la stimularea pe dreapta). Curentul aplicat a fost de 1 mA, timp de 15 minute [31,278]. Stimularea cortexului a fost realizată reieșind din datele literaturii, care demonstrează ca această metodă conduce la modificarea esențială a activității suprasegmentare. După 12 zile de de stimulare transcraniană cu curent continuu (1 procedură pe zi, 6 zile stimulare pe stânga/6 zile stimulare pe dreapta), s-a constatat o ameliorare considerabilă a manifestărilor clinice/urodinamice a vezicii urinare hiperactive, psihovegetative și fără modificări esențiale a activității reflectorii a trunchiului cerebral.

Cazul clinic nr. 4 (pacienta V.P., vârsta 59 ani): vezica urinară hiperactivă (variante urologic-viscerală) (Anexa 6) se caracterizează prin prezența manifestărilor clinice și paraclinice

moderate de vezică urinară hiperactivă. După 12 zile de de stimulare transcraniană cu curent continuu (1 procedură pe zi, 6 zile stimulare stânga/6 zile stimulare pe dreapta), s-a stabilit ameliorare nesemnificativă a indicilor clinici/urodinamici, psihovegetativi, fără o ameliorare esențială în cadrul indicilor excitabilității trunchiului cerebral și sistemului vegetativ suprasegmentar (anexa 7).

Până la stimulare transcraniană cu curent continuu, indicii clinici/paraclinici urologici erau aproximativ egali, însă după procedură răspunsul la tratament este diferit, deși diagnosticul clinic VUH inițial este similar, acest fapt se datorează prezenței activității vegetative suprasegmentare sporite în cazul clinic nr. 3.

Polimorfismul clinic la pacientele cu VUH are o influență majoră asupra indicilor calității vieții. Acest aspect este în literatură discutat contradictoriu, referitor la factorii predominanți care influențează calitatea vieții (starea psihoemoțională, dereglările urologice, impactul social-psihologic, nivelul stresului emoțional etc). Într-un studiu epidemiologic, Milsom et al. a determinat că nivelul dereglărilor psihovegetative (anxietatea) influențează considerabil calitatea vieții legate de sănătate la pacienții cu VUH, urgența este un predictor important asociat cu anxietatea [257].

Într-un studiu realizat de Lai et al. 2016, a inclus 51 de pacienți care au fost diagnosticați cu vezică urinară hiperactivă (VUH), simptomele psihovegetative au fost evaluate utilizând scala de anxietate și depresie (HADS-A), iar simptomele VUH / incontinență au fost evaluate utilizând ICIQ-UI, ICIQ-OAB. Aproximativ jumătate dintre pacienți VUH (48%) au avut simptome de anxietate, iar un sfert dintre pacienți VUH (24%) au avut anxietate moderată până la severă. Pacienții cu VUH cu dereglări psihovegetative au raportat simptome VUH/incontinență mai severe, un impact mai mare asupra calității vieții comparativ cu subiecții VUH fără anxietate ($p < 0,05$) demonstrând corelații pozitive între severitatea simptomelor de anxietate și VUH [14].

În cadrul studiului am stabilit că impactul calității vieții corelează semnificativ statistic cu activitatea sistemului nervos simpatic, în special *symptom-deranjament*, *coping*, *îngrijorare* și *socializare* și este influențat statistic semnificativ de nivelul activității vegetative ergotrope cu mediane mai înalte la femeile din subgrupul activitate ergotropă sporită (ES).

Tabloul clinic mai agravat al bolii, reflectat de indicii clinici mai severi ai VUH în prezența activității vegetative sporite, în special ergotrope, subliniază importanța polimorfismului clinic și severității dereglărilor în înrăutățirea calității vieții.

CONCLUZII GENERALE

1. În baza studiului propriu se propune o ipoteză nouă a diagnosticului vezicii urinare hiperactive de integrare a manifestărilor urologice clinice/urodinamice cu procesele de reglare vegetativă suprasegmentară (potențiale evocate vegetative cutanate), disfuncții sistemice vegetative și psihovegetative în corelare cu starea funcțională a trunchiului cerebral (reflexul de clipire), unde se proiectează centrele reflectorii micționale.
2. Indicii de diagnostic al calendarului micțional (nocturie - IN, NPMN, ICNV; sensibilitate a vezicii urinare - TUFS), scorului total a chestionarului simptomatic ICIQ-OAB, indicelui urodinamic PIP1 și a subscalei HRQoL-SOC din calitatea vieții pot fi influențați atât de activitatea vegetativă suprasegmentară simpatică, cât și de parasimpatică, având un rol de predictor în vezica urinară hiperactivă.
3. Indicii calendarului micțional (volum funcțional - VTUN; nocturiei - NAMN; frecvenței micționale - NM24, NMD, NMN; sensibilității vezicii urinare - PPBC), chestionarele simptomatice (OABSS, USP-OAB, UCIQ-S), indicii urodinamici (FSV, FDV, SDV); indicii de impact a vezicii urinare hiperactive asupra calității vieții (HRQoL-COP, HRQoL-WR, HRQoLST), indicii stării psiho-emoționale (GAD-7, SSAS, CDV, VSI) și activitatea reflectorie a trunchiului cerebral (ERTC) pot fi influențați predominant de activitatea vegetativă suprasegmentară simpatică la pacienți cu vezica urinară hiperactivă.
4. La femei cu vezica urinară hiperactivă semnificativ statistic mai frecvent se întâlnesc față de femei sănătoase, cazuri cu valori sporite, atât pentru nivelul de activitate vegetativă suprasegmentară trofotropă (65,79% vs 0%), cât și ergotropă (68,42% vs 1,32%). Evaluarea impactului diferitor nivele (optim/sporit) de activitate vegetativă suprasegmentară asupra indicilor investigați a relevat că activitatea ergotropă are un impact mai vădit asupra variabilelor clinice față de cea trofotropă; este asociată cu dereglări mai severe din diferite domenii, dimensiunea de efect fiind preponderent medie.
5. Analiza statistică privind prezența asocierii (Kruskall Wallis), direcția asocierii (test post-hoc Conover-Iman) și puterea asocierii (dimensiunea efectului) a relevat prezența unei asocieri moderate a indicilor calendarului micțional (NM24, TUFS și PPBC), chestionarelor clinice (ICIQ-OAB, OABSS, USP-OAB, UCIQ-S), indicilor urodinamici (SDV), anxietății (generalizată, somatică, viscerală) și domeniilor calității vieții (*Deranjament, Îngrijorare*) cu nivelul de activitate sporită vegetativă suprasegmentară simpatică. Calitatea vieții fiind influențată nu numai de dereglările urologice, dar și de factorii concomitenți.

6. În baza ipotezei urologic-cerebrale propuse se evidențiază variantele etiopatogene de bază ale vezicii urinare hiperactive (visceral-urologică, anxioasă, senzitivă, vegetativă, trunchiular reflectorie), care permit un diagnostic personalizat al afecțiunii și elaborarea unui tratamentului non-farmacologic inovativ (ex: stimularea transcraniană cu curent continuu).

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Se recomandă la pacienții cu vezica urinară hiperactivă și disfuncții pronunțate psihovegetative analiza anamnezei și manifestărilor actuale ale maladiilor, care pot mima vezica urinară hiperactivă sau prezintă factori de risc (aceste maladii au impact important asupra sistemului nervos vegetativ și respectiv asupra activității complexului vezico-uretral):
 - nivel vezico-uretral (infecțiile tractului urinar inferior, obstrucțiile infravezicale ...);
 - nivel nervos periferic (polineuropatii...);
 - nivel spinal sacral-suprasacral (spina bifida, mielita...);
 - nivel cerebral structural/funcțional (ictus, sindrom Parkinson ...);
 - nivel sistemic (modul de viață, boli metabolice ...).
2. Chestionarul ICIQ-OAB se recomandă pentru aprecierea severității VUH ca fiind mai informativ comparativ cu chestionarele OABSS, UCIQ-S, USO-OAB pentru aprecierea severității VUH.
3. Realizarea diagnosticului personalizat al pacienților cu VUH poate fi ameliorată în baza investigațiilor standardizate urologice clinice și urodinamice în asociere cu indicii psihovegetativi și activității reflectorii a trunchiului cerebral, care reflectă severitatea maladiei și dinamica procesului spre focalizare (ameliorare), sau generalizare (agravare).
4. Diagnosticul variantelor etio-patogene ale vezicii urinare hiperactive confirmate, bazate pe prezența/absența următoarelor criterii:
 - varianta urologic-viscerală: $GAD-7 < 14$, $VSI < 34$, $SASS < 2$, $PPIUS < 2$, $SR-BD < \text{gr. 2}$, $PPBC < 4$, $CDV < 35$, $A2 < 3,34 \text{ mA}$, $A1 < 0,66 \text{ mA}$, $ERTC < 0,7$;
 - varianta urologic-anxioasă: $GAD-7 \geq 15$, $VSI \geq 35$;
 - varianta urologic-senzitivă: $SASS \geq 30$, $PPIUS \geq 3$, $SR-BD \geq \text{gr. 3-4}$, $PPBC \geq 5$;
 - varianta urologic-vegetativă: $CDV \geq 36$, $A2 \geq 3,5 \text{ mA}$, $A1 \geq 0,81 \text{ mA}$;
 - varianta urologic-trunchiular reflectorie: $ERTC \geq 1,29$.
5. Se recomandă de elaborat protocolul național și de inclus în programul de investigație a pacienților cu vezica urinară hiperactivă:
 - aplicarea chestionarelor psihovegetative ($GAD-7$, VSI , $SASS$, CDV);
 - analiza paraclinică a activității sistemului nervos vegetativ suprasegmentar prin aplicarea potențialelor evocate vegetative cutanate;
 - analiza activității reflectorii a trunchiului cerebral prin analiza indicilor reflexului de clipire (activitatea formației reticulate, unde se proiectează centrele reflectorii de micțiune).

BIBLIOGRAFIE

1. Bo K, Frawley HC, Haylen BT, Abramov Y, Almeida FG, Berghmans B, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for the conservative and nonpharmacological management of female pelvic floor dysfunction. *Neurourol. Urodyn.* 2017; 36(2): 221–244.
2. **Ivanov M.** Vezica urinară hiperactivă la femei: aspecte etiopatogene și clinic. *Arta Medica.* 2023; 2: 61–72. DOI: 10.5281/zenodo.8213045
3. Patra PB, Patra S. Research findings on overactive bladder. *Curr. Urol.* 2015; 8(1): 1–21.
4. Irwin DE, Kopp ZS, Agatep B, Milsom I, Abrams P. Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. *BJU Int.* 2011; 108(7): 1132–1139.
5. Dobrek L, Thor P. Heart rate variability in overactive bladder experimental model. *Archives of Medical Science.* 2013; 9(5): 930–935.
6. Chu CM, Arya LA, Andy UU. Impact of urinary incontinence on female sexual health in women during midlife. *Womens Midlife Health.* 2015; 1:6.
7. Pratt TS, Suskind AM. Management of overactive bladder in older women. *Curr. Urol. Rep.* . 2018; 19(11): 92. Disponibil: <http://link.springer.com/10.1007/s11934-018-0845-5>
8. Palmer MH, Willis-Gray MG. Overactive bladder in women. An evidence-based review of screening, assessment, and management. *AJN, American Journal of Nursing* . 2017; 117(4): 34–41. Disponibil: <http://journals.lww.com/00000446-201704000-00026>
9. Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L, Vasavada SP. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU Guideline Amendment 2019. *Journal of Urology* . 2019; 202(3): 558–563. Disponibil: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2012.09.079>
10. Nambiar AK, Arlandis S, Bø K, Cobussen-Boekhorst H, Costantini E, de Heide M, et al. European Association of Urology Guidelines on the diagnosis and management of female non-neurogenic lower urinary tract symptoms. Part 1: diagnostics, overactive bladder, stress urinary incontinence, and mixed urinary incontinence. *Eur. Urol.* 2022; 82(1): 49–59.
11. Hubeaux K, Deffieux X, Ismael SS, Raibaut P, Amarenco G. Autonomic nervous system activity during bladder filling assessed by heart rate variability analysis in women with idiopathic overactive bladder syndrome or stress urinary incontinence. *Journal of Urology.* 2007; 178(6): 2483–2487.
12. Sakakibara R, Ito T, Yamamoto T, Uchiyama T, Yamanishi T, Kishi M, et al. Depression, anxiety and the bladder. *Lower Urinary Tract Symptoms.* 2013; 5(3): 109–120.
13. Felde G, Ebbesen MH, Hunskaar S. Anxiety and depression associated with urinary incontinence. A 10-year follow-up study from the Norwegian HUNT study (EPINCONT); Anxiety and depression associated with urinary incontinence. A 10-year follow-up study from the Norwegian HUNT study (EPINCONT). *Neurourol. Urodyn.* 2017; 36(2): 322–328.
14. Lai HH, Shen B, Rawal A, Vetter J. The relationship between depression and overactive bladder/urinary incontinence symptoms in the clinical OAB population. *BMC Urol* . 2016; 16(1): 1–8. Disponibil: <http://dx.doi.org/10.1186/s12894-016-0179-x>
15. Nacu A, Revenco M, Curocichin G, Chihai J, Deliv I. Tulburări de anxietate. *Protocol clinic național PCN-278.* 2017. p. 1–77.

16. Liao WC, Jaw FS. A noninvasive evaluation of autonomic nervous system dysfunction in women with an overactive bladder. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2010; 110(1): 12–17. Disponibil: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.03.007>
17. Mutungi S, Parrish J, Maunder R, Alarab M, McDermott CD, Lemos N, et al. Is overactive bladder independently associated with anxiety? *Int. Urogynecol. J.* 2019; 30(10): 1763–1769.
18. Kim SY, Bang W, Choi HG. Analysis of the prevalence and associated factors of overactive bladder in adult Korean men. *PLoS One*. 2017; 12(4): 1–14.
19. Al-Ghazo MA, Ghalayini IF, Al-Azab R, Hani OB, Matani YS, Haddad Y. Urodynamic detrusor overactivity in patients with overactive bladder symptoms. *Int. Neurol. J.* . 2011; 15(1): 48–54. Disponibil: www.einjournal.org
20. Zacche MM, Giarenis I, Thiagamoorthy G, Robinson D, Cardozo L. Is there an association between aspects of the metabolic syndrome and overactive bladder? A prospective cohort study in women with lower urinary tract symptoms. *European journal of obstetrics and gynecology and reproductive biology*. 2017; 217: 1–5. Disponibil: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.08.002>
21. Yeh C-H, Hwang TI-S, Chiang H-S. Is OAB different from bladder hypersensitivity and detrusor overactivity. *Incont. Pelvic. Floor Dysfunct.* 2008; 2(1): 5–6.
22. Digesu GA, Khullar V, Cardozo L, Salvatore S. Overactive bladder symptoms: do we need urodynamics? *Neurol. Urodyn.* 2003; 22(2): 105–108.
23. Kowalik CG, Cohn JA, Kaufman MR, Stuart Reynolds W, Dmochowski RR, Milam DF. Impact of autonomic dysfunction on lower urinary tract symptoms. *Curr. Bladder. Dysfunct. Rep.* 2017; 4: 273–279.
24. Mora AG, Furquim SR, Tartarotti SP, Andrade DR, Janussi SC, Krikorian K, et al. Progression of micturition dysfunction associated with the development of heart failure in rats: Model of overactive bladder. *Life Sci.* . 2019; 226: 107–116. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.04.017>
25. Aydogmus Y, Uzun S, Gundogan FC, Ulas UH, Ebiloglu T, Goktas MT. Is overactive bladder a nervous or bladder disorder? Autonomic imaging in patients with overactive bladder via dynamic pupillometry. *World J. Urol.* 2017; 35(3): 467–472.
26. Blanc F, Pichot V, Roche F, Barthelemy JC, Tostain J. Activity of the autonomous nervous system measured based on the variability of heart rate in female urinary incontinence. *Prog. Urol.* 2001; 11(3): 492–497.
27. Van der Lely S, Liechti MD, Schmidhalter MR, Schubert M, Bachmann LM, Kessler TM, et al. Optimized measurement parameters of sensory evoked cortical potentials to assess human bladder afferents - a randomized study. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 19478.
28. Kaufman MR, Chang-Kit L, Raj SR, Black BK, Milam DF, Reynolds WS, et al. Overactive bladder and autonomic dysfunction: Lower urinary tract symptoms in females with postural tachycardia syndrome. *Neurol. Urodyn.* 2017; 36(3): 610–613.
29. Гнездицкий ВВ. *Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография*. Москва: МЕДпресс-информ, 2004. 626 с. ISBN 5-8327-0058-9.
30. Barrington FJF. The component reflexes of micturition in the cat. *Brain*. 1931; 54: 177–188.
31. Bastide L, Herbaut A-G. Cerebellum and micturition: what do we know? A systematic review. *Cerebellum Ataxias*. 2020; 7: 9.

32. Appenzeller O, Lamotte GJ, Coon EA. Introduction to basic aspects of the autonomic nervous system. In: *Neurogenic control of micturition*. Elsevier. 2022. pp. 491–557.
33. Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. *Nat. Rev. Neurosci.* . 2008; 9(6): 453–466. Disponibil: <https://www.nature.com/articles/nrn2401>
34. Bocci T, Ferrucci R, Barloscio D, Parenti L, Cortese F, Priori A, et al. Cerebellar direct current stimulation modulates hand blink reflex: implications for defensive behavior in humans. *Physiol. Rep.* 2018; 6(10): e13471.
35. Zorba OÜ, Kırbaş S, Uzun H, Çetinkaya M, Önem K, Rifaioğlu MM. Overactive bladder and pontine reticular formation. *Urol. Int.* 2013; 91(4): 417–422.
36. Llinas R. Mechanisms of supraspinal actions upon spinal cord activities. Differences between reticular and cerebellar inhibitory actions upon alpha extensor motoneurons. *J. Neurophysiol.* . 1964; 27: 1117–1126. Disponibil: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/jn.1964.27.6.1117>
37. Nishizawa O, Sugaya K, Shimoda N. Pontine and spinal modulation of the micturition reflex. *Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl.* 1995; 175: 15–19.
38. Grizelj B, Oreskovic S, Mikus M, Banovic V, Kalafatic D, Goldstajn MS. Overactive bladder or anxiety: which came first? *Psychiatr. Danub.* 2021; 33(4): 485–490.
39. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166(10): 1092–1097.
40. Melotti IGR, Juliato CRT, Tanaka M, Riccetto CLZ. Severe depression and anxiety in women with overactive bladder. *Neurourol. Urodyn.* 2018; 37(1): 223–228.
41. Zhang W, Song Y, He X, Huang H, Xu B, Song J. Prevalence and risk factors of overactive bladder syndrome in Fuzhou chinese women. *Neurourol. Urodyn.* 2006; 25(7): 717– 721.
42. Juliato CRT, Melotti IGR, Junior LCS, Britto LGO, Riccetto CLZ. Does the severity of overactive bladder symptoms correlate with risk for female sexual dysfunction? *J. Sex. Med.* 2017; 14(7): 904–909.
43. Tzeng NS, Chang HA, Chung CH, Kao YC, Yeh HW, Yeh C Bin, et al. Risk of psychiatric disorders in overactive bladder syndrome: A nationwide cohort study in Taiwan. *Journal of Investigative Medicine.* 2019; 67(2): 312–318.
44. Jacomo RH, Alves AT, Garcia PA, da Silva ML, Matheus LBG, Lorena DCR, et al. Risk factors for mild depression in older women with overactive bladder syndrome—A cross sectional study. *PLoS One.* 2020; 15(1): 1–9.
45. Coyne K, Lai J-S, Zyczynski T, Kopp Z, Avery K, Abrams P. An overactive bladder symptom and quality-of-life short form: development of the Overactive Bladder Questionnaire Short Form (OAB-q SF). In: *34th Joint Meeting of the International Continence Society and the International Urogynecological Association*, August 23-27, 2004, Paris, France. Disponibil: http://www.prolutssh.com/articles/DET04002_3007p_v2.pdf
46. Gomes CM, Averbek MA, Koyama M, Soler R. Impact of OAB symptoms on work, quality of life and treatment-seeking behavior in Brazil. *Curr. Med. Res. Opin.* 2020; 36(8): 1403–1415.
47. Oh SJ, Ku JH, Choo MS, Yun JM, Kim DY, Park WH. Health-related quality of life and sexual function in women with stress urinary incontinence and overactive bladder. *International Journal of Urology.* 2008; 15(1): 62–67.
48. Coyne K, Revicki D, Hunt T, Corey R, Stewart W, Bentkover J, et al. Psychometric validation of an overactive bladder symptom and health-related quality of life questionnaire: the

- OAB-q. *Qual. Life Res.* . 2002; 11(6): 563–574. Disponibil: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12206577>
49. Ates E, Ipekci T, Akin Y, Kizilay F, Kukul E, Guntekin E. Impact of sympathetic dysfunction in the etiology of overactive bladder in women: A preliminary study. *Neurourol. Urodyn.* . 2016; 35(1): 26–28. Disponibil: <http://doi.wiley.com/10.1002/nau.22652>
 50. Milsom I, Stewart W, Thuroff J. The prevalence of overactive bladder. *American Journal of Managed Care.* 2000; 6(11): 565–573.
 51. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology.* 2003; 61(1): 37–49.
 52. Любарская Ю.О., Атдуев. В.А. Гиперактивный мочевой пузырь. *Ремедиум Приволжье.* 2014; 5: 36–41.
 53. Ganz ML, Smalarz AM, Krupski TL, Anger JT, Hu JC, Wittrup-Jensen KU, et al. economic costs of overactive bladder in the United States. *Urology.* 2010; 75(3): 526–532.
 54. Sacco E. Social, economic, and health utility considerations in the treatment of overactive bladder. *Res. Rep. Urol.* . 2010; 2:11–24. Disponibil: <https://www.dovepress.com/social-economic-and-health-utility-considerations-in-the-treatment-of--peer-reviewed-article-RRU>
 55. Bunn F, Kirby M, Pinkney E, Cardozo L, Chapple C, Chester K, et al. Is there a link between overactive bladder and the metabolic syndrome in women? A systematic review of observational studies. *Int. J. Clin. Pract.* 2015; 69: 199–217.
 56. İrer B, Şen V, Bozkurt O, Demir Ö, Esen A. Prevalence and possible risk factors of overactive bladder symptoms in women living in the city of İzmir. *Journal of Urological Surgery.* 2018; 5: 180–187.
 57. de Boer TA, Sliker-ten Hove MC, Burger CW, Vierhout ME. The prevalence and risk factors of overactive bladder symptoms and its relation to pelvic organ prolapse symptoms in a general female population. *Int. Urogynecol. J.* . 2011; 22(5): 569–575. Disponibil: <http://link.springer.com/10.1007/s00192-010-1323-x>
 58. Wen JG, Li JS, Wang ZM, Huang CX, Shang XP, Su ZQ, et al. The prevalence and risk factors of oab in middle-aged and old people in China. *Neurourol. Urodyn.* 2014; 33: 387–391.
 59. Chuang YC, Liu SP, Lee KS, Liao L, Wang J, Yoo TK, et al. Prevalence of overactive bladder in China, Taiwan and South Korea: Results from a cross-sectional, population-based study. *Lower Urinary Tract Symptoms.* 2019; 11(1): 48–55.
 60. Kawahara T, Ito H, Yao M, Uemura H. Impact of smoking habit on overactive bladder symptoms and incontinence in women. *International Journal of Urology.* 2020; 27(12): 1078–1086.
 61. Suskind AM. The ageing overactive bladder: a review of ageing-related changes from the brain to the bladder. *Curr. Bladder. Dysfunct. Rep.* 2017; 12(1): 42–47.
 62. Keles H, Canver B, Basar H, Uysal Tan F. Neurogenic bladder induced by chronic alcohol abuse: a case report. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2023; 25(1): 161–165.
 63. Jairam A, Kachhela R, Mukherjee D, Hooda A. Urinary ascites after an alcohol binge: An uncommon treatable cause of acute kidney injury. *Indian J. Nephrol.* 2014; 24(4): 255–256.
 64. Peyronnet B, Mironska E, Chapple C, Cardozo L, Oelke M, Dmochowski R, et al. A comprehensive review of overactive bladder pathophysiology: on the way to tailored treatment. *Eur. Urol.* 2019; 75(6): 988–1000.

65. Robinson D, Cardozo L. Estrogens and the lower urinary tract. *Neurourol. Urodyn.* 2011; 30(5): 754–757.
66. Iosif CS, Batra S, Ek A, Åstedt B. Estrogen receptors in the human female lower urinary tract. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1981; 141(7): 817–820.
67. Cheng C-L, Li J-R, Lin C-H, de Groat WC. Positive association of female overactive bladder symptoms and estrogen deprivation. *Medicine.* 2016; 95(28): e4107. Disponibil: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4956789/>
68. Baruch Y, Torella M, De Bastiani S, Meschia M, Candiani M, Colacurci N, et al. Pre- versus post-menopausal onset of overactive bladder and the response to vaginal estrogen therapy: A prospective study. *Medicina (B Aires).* 2023; 59(2): 245.
69. Creciun M., **Ivanov M.**, Banov P., Ceban E. Impact of overactive bladder syndrome on sexual life in women. In: *Conferința științifică anuală Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău; 2021. p. 257. ISBN 978-9975-82-223-7
70. Matarazzo MG, Caruso S, Giunta G, Valenti G, Sarpietro G, Cianci A. Does vaginal estriol make urodynamic changes in women with overactive bladder syndrome and genitourinary syndrome of menopause? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2018; 222: 75–79. Disponibil: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301211518300022>
71. Batra SC, Iosif CS. Progesterone receptors in the female lower urinary tract. *Journal of Urology.* 1987; 138(5): 1301–1204. Disponibil: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)43588-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(17)43588-9)
72. Robinson D, Cardozo L, Milsom I, Pons ME, Kirby M, Koelbl H, et al. Oestrogens and overactive bladder. *Neurourol. Urodyn.* 2014; 33(7): 1086–1091.
73. Zoqlam R, Lazauskaite S, Glickman S, Zaitseva L, Ilie P-C, Qi S. Emerging molecular mechanisms and genetic targets for developing novel therapeutic strategies for treating bladder diseases. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* . 2022;173:106167. Disponibil: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098722000525>
74. Hakimi S, Aminian E, Alizadeh Charandabi SM, Bastani P, Mohammadi M. Risk factors of overactive bladder syndrome and its relation to sexual function in menopausal women. *Urologia.* 2018; 85(1): 10–14.
75. **Ivanov M**, Ceban E. Idiopathic overactive bladder treatment in women after reinjection of botulin toxin. In: *MedEspera 2022: The 9th International Medical Congress for Students and Young Doctors*. Chișinău, 2022. pp. 417. ISBN 978-9975-3544-2-4.
76. Scarneciu I, Lupu S, Bratu O, Teodorescu A, Maxim L, Brinza A, et al. Overactive bladder: A review and update. *Exp. Ther. Med.* 2021; 22(6): 1444.
77. De Groat WC. Neurologic basis for the overactive bladder. *Urology.* 1997; 50(6A):36–52.
78. Brading AF. A myogenic basis for the overactive bladder. *Urology.* 1997; 50(6A): 57–67.
79. Mills IW, Greenland JE, McMurray G, McCoy R, Ho KMT, Noble JG, et al. Studies of the pathophysiology of idiopathic detrusor instability: The physiological properties of the detrusor smooth muscle and its pattern of innervation. *Journal of Urology.* 2000; 163(2): 646–651.
80. Mak TC, Chen HY, Cho WC. Acupuncture for overactive bladder in adults: a systematic review and meta-analysis. *Acupuncture in Medicine.* 2019; 37(6): 321–331.
81. Jenks JC. Overactive bladder in women. *Nursing Standard.* 2016; 31(9): 52–63. Disponibil: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.01.002>

82. Drake M, Mills I, Gillespie J. Model of peripheral autonomous modules and a myovesical plexus in normal and overactive bladder function. *The Lancet*. 2001; 358(9279): 401–403.
83. Гаджиева З. Нейрогенные дисфункции нижних мочевых путей (НДНМП). *Сеченовский вестник*. 2012; 3(9): 15–24.
84. Wyndaele JJ, Kovindha A, Madersbacher H, Radziszewski P, Ruffion A, Schurch B, et al. Neurologic urinary incontinence. *Neurourol. Urodyn*. 2010; 29(1): 159–164.
85. Zheng M-X, Liu X-D, Fan S-C, Yu X-L, Zhu B, Shen J. Expression of nerve growth factor and type 3 of acid sensitive ion channels in rat model of type III prostatitis. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2018; 49(1): 39–43.
86. Keast JR, Yoshimura N, Zderic SA, Beckel JM, Green AL, Roy HA. The Central Autonomic Network and Regulation of Bladder Function. *Front. Neurosci*. 2019; 13: 535. Disponibil: www.frontiersin.org
87. Chen G, Liao L, Dong Q, Ju Y. The inhibitory effects of pudendal nerve stimulation on bladder overactivity in spinal cord injury dogs: Is early stimulation necessary? *Neuromodulation*. 2012; 15(3): 232–237.
88. Ali RH, Gadallah NA, El Zohiery AK, Elwy M, Serag I. Neurophysiologic study in idiopathic overactive bladder. *Neurourol. Urodyn*. 2019; 38(1): 223–230.
89. Davis R, Jones JS, Barocas DA, Castle EP, Lang EK, Leveillee RJ, et al. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. *Journal of Urology*. 2012; 188(6): 2473–2481. Disponibil: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2012.09.078>
90. Glass Clark S, Nagle AS, Bernardo R, Vinod N, Carucci L, Carroll A, et al. Use of ultrasound urodynamics to identify differences in bladder shape between individuals with and without overactive bladder. *Female Pelvic Med. Reconstr. Surg.*. 2020; 26(10): 635–639.
91. Frazier EP, Peters SLM, Braverman AS, Ruggieri MR, Michel MC. Signal transduction underlying the control of urinary bladder smooth muscle tone by muscarinic receptors and β -adrenoceptors. *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*. 2008; 377(4-6): 449–462.
92. Ford APDW, Cockayne DA. ATP and P2X Purinoceptors in Urinary Tract Disorders. *Handb. Exp. Pharmacol.*. 2011; 202: 485–526. Disponibil: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-16499-6_22
93. Fayyad AM, Hill SR, Jones G. Prevalence and risk factors for bothersome lower urinary tract symptoms in women with diabetes mellitus from hospital-based diabetes clinic. *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct*. 2009; 20(11): 1339–1344.
94. Yuan Z, Tang Z, He C, Tang W. Diabetic cystopathy: A review. *J. Diabetes*. 2015; 7(4): 442–447.
95. West EG, Sellers DJ, Chess-Williams R, McDermott C. Bladder overactivity induced by psychological stress in female mice is associated with enhanced bladder contractility. *Life Sci.*. 2021; 265: 118735. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118735>
96. Christopher Chapple. Chapter 2: Pathophysiology of neurogenic detrusor overactivity and the symptom complex of „Overactive Bladder”. *Neurourol. Urodyn*. 2014; 33(3): 6–13.
97. Banakhar MA, Al-Shaiji TF, Hassouna MM. Pathophysiology of overactive bladder. *Int. Urogynecol. J.* 2012; 23(8): 975–982.
98. Ke Q-S, Lee C-L, Kuo H-C. Recurrent urinary tract infection in women and overactive bladder – Is there a relationship? *Tzu Chi Med J*. 2021; 33(1): 13.

99. Grundy L, Caldwell A, Brierley SM. Mechanisms Underlying Overactive Bladder and Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. *Front Neurosci.* 2018; 12: 1–11.
100. Balachandran AA, Wildman SS, Strutt M, Duckett J. Is chronic urinary infection a cause of overactive bladder? *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* . 2016;201: 108–112. Disponibil: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.03.024>
101. Lai HH, Vetter J, Jain S, Andriole GL. Systemic Nonurological Symptoms in Patients with Overactive Bladder. *Journal of Urology* . 2016; 196(2): 467–472. Disponibil: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2016.02.2974>
102. Kirschner-Hermanns R, Anding R, Rosier P, Birder L, Andersson KE, Djurhuus JC. Fundamentals and clinical perspective of urethral sphincter instability as a contributing factor in patients with lower urinary tract dysfunction—ICI-RS 2014. *Neurourol. Urodyn.* 2016; 35(2): 318–323.
103. Reynolds WS, Dmochowski R, Wein A, Bruehl S. Does central sensitization help explain idiopathic overactive bladder? *Physiol. Behav.* 2016; 13(8): 481–491.
104. Kanai A, Andersson KE. Bladder afferent signaling: recent findings. *Journal of Urology.* 2010; 183(4): 1288–1295. Disponibil: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2009.12.060>
105. Birder L, de Groat W, Mills I, Morrison J, Thor K, Drake M. Neural control of the lower urinary tract: Peripheral and spinal mechanisms. *Neurourol. Urodyn.* 2010; 29(1): 128–139. Disponibil: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
106. Yoshimura N, De Groat WC. Increased excitability of afferent neurons innervating rat urinary bladder after chronic bladder inflammation. *Journal of Neuroscience.* 1999; 19(1): 4644–4653.
107. Häbler HJ, Jänig W, Koltzenburg M. Activation of unmyelinated afferent fibres by mechanical stimuli and inflammation of the urinary bladder in the cat. *J. Physiol.* 1990; 425: 545–562. Disponibil: <http://doi.wiley.com/10.1113/jphysiol.1990.sp018117>
108. Mazières L, Jiang CH, Lindström S. The C fibre reflex of the cat urinary bladder. *Journal of Physiology.* 1998; 513(2): 531–541.
109. Bors E, Turner RD. History and Physical Examination in Neurological Urology. *Journal of Urology.* 1960; 83: 759–767.
110. Lacusta V. *Cerebelul și funcțiile cognitive*. Chișinău. 2010.
111. Bradley WE, Teague CT. Cerebellar influence on the micturition reflex. *Exp Neurol.* 1969; 23(3): 399–411. Disponibil: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0014488669900879>
112. Miyazato M, Sugaya K, Nishijima S, Ashitomi K, Hatano T, Ogawa Y. Inhibitory effect of intrathecal glycine on the micturition reflex in normal and spinal cord injury rats. *Exp. Neurol.* 2003; 183(1): 232–240.
113. Шварц ПГ, Горячев ФК, Плотников АН, Саввин ДЮ, Попов СВ. Дифференциальная диагностика и лечение нейрогенных и психогенных нарушений мочеиспускания на примере синдрома гиперактивного мочевого пузыря. *Терапевтический Архив.* 2013; 85(9): 86–92.
114. Claudino MA, Leiria LOS, Da Silva FH, Alexandre EC, Renno A, Mónica FZ, et al. Urinary bladder dysfunction in transgenic sickle cell disease mice. *PLoS One.* 2015; 10(8): e0133996. Disponibil: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133996>.
115. de Groat WC. Integrative control of the lower urinary tract: preclinical perspective. *Br. J. Pharmacol.* 2006;147(2):S25–40. Disponibil: <http://doi.wiley.com/10.1038/sj.bjp.0706604>

116. Vrijens D, Marcelissen T, Drossaerts J, Heeringa R, Degallier S, Leue C, et al. Self-consciousness/awareness and bladder sensations: Comparative study of overactive bladder patients and healthy volunteers. *Lower Urinary Tract Symptoms*. 2019;11(1): 3–7.
117. Fernández-Cuadros ME, Martín-Martín LM, Albaladejo-Florín MJ, Pérez-Moro OS, Álava-Rabasa S, Goizueta-San-Martín G. Overactive bladder, lack of habituation, and central sensitisation: The sympathetic skin response as a possible diagnostic marker and neuromodulation as a treatment. *Neurology Perspectives*. 2023; 3(1): 1-11.
118. Maeda T, Tomita M, Nakazawa A, Sakai G, Funakoshi S, Komatsuda A, et al. Female Functional Constipation Is Associated with Overactive Bladder Symptoms and Urinary Incontinence. *Biomed. Res. Int*. 2017; 2017: 2138073.
119. Pang D, Gao Y, Liao L. Functional brain imaging and central control of the bladder in health and disease. *Front. Physiol*. 2022;13: 914963.
120. Abelson B, Sun D, Que L, Nebel RA, Baker D, Popiel P, et al. Sex differences in lower urinary tract biology and physiology. *Biol. Sex Differ*. 2018; 9. Disponibil: <https://rdcu.be/dJ9fm>.
121. Zabbarova I, Ikeda Y, Getchell S, Kozlowski M, Bandyopadhyay R, Birder L, et al. Gender differences in age-related bladder dysfunction in rats. In: *49th ICS Annual Meeting*. Poster. 2019. Disponibil: <https://www.ics.org/Abstracts/Publish/484/eposter/589.pdf>
122. Sako T, Inoue M, Watanabe T, Ishii A, Yokoyama T, Kumon H. Impact of overactive bladder and lower urinary tract symptoms on sexual health in Japanese women. *Int. Urogynecol. J*. 2011; 22(2): 165–169.
123. Coyne KS, Cash B, Kopp Z, Gelhorn H, Milsom I, Berriman S, et al. The prevalence of chronic constipation and faecal incontinence among men and women with symptoms of overactive bladder. *BJU Int*. 2011; 107(2): 254–261.
124. Burgio KL, Kraus SR, Johnson TM, Markland AD, Vaughan CP, Li P, et al. Effectiveness of combined behavioral and drug therapy for overactive bladder symptoms in men: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2020; 180(3): 411-419.
125. Dmochowski R, Abrams P, Marschall-Kehrel D, Wang JT, Guan Z. Efficacy and tolerability of tolterodine extended release in male and female patients with overactive bladder. *Eur. Urol*. 2007; 51(4): 1054–1064.
126. Вейн АМ. *Вегетативные расстройства. Клиника, лечение, диагностика*. Под ред. В.Л. Голубева. МИА (Медицинское информационное агентство); 2010.
127. Demir AD, Gursoy AE, Goknar N, Uzuner S, Ozkaya E, Erenberk U, et al. Evaluation of autonomic nervous system function in children with overactive bladder syndrome. *Neurourol. Urodyn*. 2017; 36(3): 673–676. Disponibil: <http://doi.wiley.com/10.1002/nau.22993>
128. Lacusta V, Fala V, **Ivanov M**, Bordeniuc G, Grîu C, Litovcenco A. Diagnostic value of sympathetic skin responses determined by maximum voluntary jaw contraction in patients with autonomous disorders. In: *Congresul Aniversării a 75 de ani a USMF" Nicolae Testemițanu*. 2020; pp. 21–23. ISBN 978-9975-82-198-8.
129. Jong BC, Young BK, Bum TK, Young SK. Analysis of heart rate variability in female patients with overactive bladder. *Urology*. 2005; 65(6):1109–1112.
130. Ben-Dror I, Weissman A, Leurer MK, Eldor-Itskovitz J, Lowenstein L. Alterations of heart rate variability in women with overactive bladder syndrome. *Int. Urogynecol. J*. 2012; 23(8): 1081–1086.

131. Hubeaux K, Deffieu X, Raibaut P, Breton F Le, Jousse M, Amarenco G. Evidence for autonomic nervous system dysfunction in females with idiopathic overactive bladder Syndrome Katelyne. *Neurourol. Urodyn.* 2011; 30(8): 1467–1472.
132. Bonilla-Becerra SM, de Oliveira MG, Calmasini FB, Rojas-Moscoco JA, Zanesco A, Antunes E. Micturition dysfunction in four-month old ovariectomized rats: Effects of testosterone replacement. *Life Sci* . 2017; 179: 120–129. Disponibil: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2017.05.006>
133. Andersson KE, Wein AJ. Pharmacology of the lower urinary tract: Basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacol. Rev.* 2004; 56(4): 581–631.
134. Wyndaele J-J, Wachter S De. The sensory bladder (1): an update on the different sensations described in the lower urinary tract and the physiological mechanisms behind them. *Neurourol. Urodyn.* 2008; 27(4): 274–278.
135. Michel MC, Chapple CR. Basic mechanisms of urgency: preclinical and clinical evidence. *Eur. Urol.* 2009; 56(2): 298–308.
136. Морозов СЛ, Длин ВВ. Характер нарушения вегетативного тонуса и его коррекция у детей с гиперактивным мочевым пузырем. *Ros. Vestn. Perinatol. Pediat.* 2014; 6: 74–78.
137. Yetkin E, Sekeroglu MA, Ibis MA, Ozen O. Evaluation of pupil responses and anterior chamber parameters in overactive bladder syndrome before and after antimuscarinic treatment. *Eye.* 2021; 35(5): 1450–1458.
138. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the international continence society. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:116–26.
139. Stewart F, Gameiro LF, El Dib R, Gameiro MO, Kapoor A, Amaro JL. Electrical stimulation with non-implanted electrodes for overactive bladder in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 12(12): CD010098.
140. Temml C, Heidler S, Ponholzer A, Madersbacher S. Prevalence of the overactive bladder syndrome by applying the International Continence Society definition. *Eur. Urol.* 2005; 48(4): 622–627.
141. Borisov VV. Overactive bladder pathogenetic features and choice of drug therapy. *Urologiia.* 2021;120–127. Disponibil: <https://urologyjournal.ru/archive/article/40269>
142. Araklitis G, Baines G, da Silva AS, Robinson D, Cardozo L. Recent advances in managing overactive bladder. *F1000Res.* 2020; 9: F1000. Disponibil: <https://f1000research.com/articles/9-1125/v1>
143. Burac M, Corolcova N, Friptu V. Molecular characterization of the endometrium as a fertility-determining factor. *Moldovan Medical Journal.* 2020; 63(1): 39–43.
144. Profire L, Niguleanu A, Corolcova N, Burac M, Cotelea V. Lactobacillus rhamnosus, and Lactobacillus reuteri with estriol in the treatment of vaginal dysbiosis pathologies. *Moldovan Medical Journal.* 2021; 64(1): 35–40.
145. Yuksel B, Özgör F, Şahan M, Ozturk S, Can MM, Sarilar O. Correlation between overactive bladder syndrome and severity of coronary artery disease in postmenopausal women. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan.* 2020; 30(6): 622–626. Disponibil: <https://jcpsp.pk/article-detail/correlation-between-overactive-bladder-syndrome-and-severity-of-coronary-artery-disease-in-postmenopausal-women>

146. Nam EY, Park JY, Jo J, Jung SH, Lim CY, Kim D Il. Electroacupuncture to treat with Overactive Bladder in Postmenopausal Women: study protocol for a multicenter, randomized, controlled, parallel clinical trial. *Trials*. 2018; 19: 493. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30219086/>
147. Yang C-F, Huang C-Y, Wang S-Y, Chang S-R. Prevalence of and associated factors for overactive bladder subtypes in middle-aged women: a cross-sectional study. *Medicina*. 2022; 58(3): 383.
148. Raju R, Linder BJ. Evaluation and Treatment of Overactive Bladder in Women. *Mayo Clin. Proc.* 2020; 95(2): 370–377. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.11.024>
149. Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL, Chai TC, Clemens JQ, Culkin DJ, et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. *Journal of Urology*. 2012; 188(6): 2455–2463.
150. Rovner ES, Rolef J. Diagnosis of Overactive Bladder. In: *Contemporary Pharmacotherapy of Overactive Bladder*. Cham: Springer International Publishing; 2019. pp. 13–25. Disponibil: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-97265-7_2
151. Wein AJ. Overactive bladder: defining the disease. *American Journal of Managed Care*. 2000; 6(11): 559–564.
152. Wein AJ, Rovner ES. Definition and epidemiology of overactive bladder. *Urology*. 2002; 60(5): 7–12. Disponibil: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090429502017843>
153. Tikkinen KAO, Johnson TM, Tammela TLJ, Sintonen H, Haukka J, Huhtala H, et al. Nocturia frequency, bother, and quality of life: how often is too often? a population-based study in Finland. *Eur. Urol.* 2010; 57(3): 488–498.
154. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC Study. *Eur. Urol.* 2006; 50(6): 1306–1315.
155. Куренков А. *Диагностика и лечение расстройств мочеиспускания у больных пожилого и старческого возраста*: диссертация доктора медицинских наук: Санкт-Петербург, 2016, 250 с.
156. Ku JH, Lim DJ, Byun SS, Paick JS, Oh SJ. Nocturia in patients with lower urinary tract symptoms: Association with diurnal voiding patterns. *BJU Int.* 2004; 93(7): 1005–1008.
157. Truzzi JC, Gomes CM, Bezerra CA, Plata IM, Campos J, Garrido GL, et al. Overactive bladder - 18 years - Part I. *International Braz J Urol.* 2016; 42(2): 188–198.
158. Giarenis I, Mastoroudes H, Srikrishna S, Robinson D, Cardozo L. Is there a difference between women with or without detrusor overactivity complaining of symptoms of overactive bladder? *BJU Int.* 2013; 112(4): 501–507.
159. Itam S, Singh G. Primary care management of overactive bladder symptoms: evaluation and treatment. *British Journal of General Practice*. 2017; 67(657): 187–188. Disponibil: <http://bjgp.org/lookup/doi/10.3399/bjgp17X690413>
160. Chuang FC, Liu HT, Wang LY, Kuo HC. Overactive bladder changes with time: A 5-year longitudinal followup of changes in overactive bladder symptoms, urodynamic studies and urinary nerve growth factor levels. *Journal of Urology*. 2014; 192(2): 458–463.
161. Chapple CR, Artibani W, Cardozo LD, Castro-Diaz D, Craggs M, Haab F, et al. The role of urinary urgency and its measurement in the overactive bladder symptom syndrome: Current concepts and future prospects. *BJU Int.* 2005; 95(3): 335–340.

162. Drake NL, Flynn MK, Romero AA, Weidner AC, Amundsen CL. Nocturnal polyuria in women with overactive bladder symptoms and nocturia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 192(5): 1682–1686.
163. Dietrichs E, Haines DE. Possible pathways for cerebellar modulation of autonomic responses: Micturition. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology.* 2002; 210: 16–20.
164. Hruz P, Lövblad KO, Nirkko AC, Thoeny H, El-Koussy M, Danuser H. Identification of brain structures involved in micturition with functional magnetic resonance imaging (fMRI). *Journal of Neuroradiology.* 2008; 35(3): 144–149.
165. Sakakibara R, Uchida Y, Uchiyama T, Yamanishi T, Hattori T. Reduced cerebellar vermis activation during urinary storage and micturition in multiple system atrophy: ^{99m}Tc-labelled ECD SPECT study. *Eur. J. Neurol.* 2004; 11(10): 705–708.
166. FitzGerald MP, Ayuste D, Brubaker L. How do urinary diaries of women with an overactive bladder differ from those of asymptomatic controls? *BJU Int.* 2005; 96(3): 365–367.
167. Dmochowski RR, Sanders SW, Appell RA, Nitti VW, Davila GW. Bladder-health diaries: An assessment of 3-day vs 7-day entries. *BJU Int.* 2005; 96(7): 1049–1054.
168. Brown JS, McNaughton KS, Wyman JF, Burgio KL, Harkaway R, Bergner D, et al. Measurement characteristics of a voiding diary for use by men and women with overactive bladder. *Urology.* 2003; 61(4): 802–809.
169. Nassir AM, Baazeem A, Saada H, Elkoushy MA, Badr H, Bahuwyrith M, et al. Urological knowledge among primary health care physicians in Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2019;40(5): 483–489.
170. Ferreira LR, Gameiro MO, Kawano PR, Yamamoto HA, Guerra R, Reis LO, et al. Schooling impacts on the overactive bladder diagnosis in women. *International Braz. J. Urol.* 2017; 43(6): 1129–1135.
171. Kay GG, Ebinger U. Preserving cognitive function for patients with overactive bladder: evidence for a differential effect with darifenacin. *Int. J. Clin. Pract.* 2008; 62(11): 1792–1800.
172. Araklitis G, Robinson D, Cardozo L. Cognitive effects of anticholinergic load in women with overactive bladder. *Clin Interv Aging.* 2020; 15: 1493–1503. Disponibil: <https://www.dovepress.com/cognitive-effects-of-anticholinergic-load-in-women-with-overactive-bla-peer-reviewed-article-CIA>
173. Jackson S, Donovan J, Brookes S, Eckford S, Swithinbank L, Abrams P. The bristol female lower urinary tract symptoms questionnaire: Development and psychometric testing. *Br. J. Urol.* 1996; 77(6): 805–812.
174. Frankel SJ, Donovan JL, Peters TI, Abrams P, Dabhoiwala NF, Osawa D, et al. Sexual dysfunction in men with lower urinary tract symptoms. *J. Clin. Epidemiol.* 1998; 51(8): 677–685. Disponibil: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435698000444>
175. Mamik MM, Rogers RG, Qualls CR, Morrow JD. The minimum important difference for the pelvic organ prolapse-urinary incontinence sexual function questionnaire. *Int. Urogynecol. J.* 2014; 25(10): 1321–1326.
176. Palleschi G, Pastore AL, Stocchi F, Bova G, Inghilleri M, Sigala S, et al. Correlation between the overactive bladder questionnaire (OAB-q) and urodynamic data of Parkinson disease patients affected by neurogenic detrusor overactivity during antimuscarinic treatment. *Clin. Neuropharmacol.* 2006; 29(4): 220–229.

177. Abrams P, Andersson KE, Birdier L, Brubaker L, Cardozo L, Chapple C, et al. Fourth international consultation on incontinence recommendations of the international scientific committee: evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence. *Neurourol. Urodyn.* 2010; 29(1): 213–240.
178. Roller V. Disfuncția neurogenă a vezicii urinare la copii. *Anale Științifice.* 2011; 5: 206–209.
179. White N, Iglesia CB. Overactive Bladder. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 2016; 43(1): 59–68. Disponibil: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2015.10.002>
180. Latthe PM, Tooze-Hobson P, Gray J. Mycoplasma and ureaplasma colonisation in women with lower urinary tract symptoms. *J Obstet Gynaecol.* 2008; 28(5): 519–521.
181. Drake MJ, Doumouchtsis SK, Hashim H, Gammie A. Fundamentals of urodynamic practice, based on International Continence Society good urodynamic practices recommendations. *Neurourol Urodyn.* 2018; 37(S6): S50–60.
182. Bosch JLHR, Cardozo L, Hashim H, Hilton P, Oelke M, Robinson D. Constructing trials to show whether urodynamic studies are necessary in lower urinary tract dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2011; 30(5): 735–740.
183. Dağdeviren H, Cengiz H, Helvacioğlu Ç, Heydarova U, Kaya C, Ekin M. A comparison of normal and high post-void residual urine and urodynamic parameters in women with overactive bladder. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi.* 2017; 14(4): 210–213.
184. Manu-Marin A. Investigațiile urodinamice. *Ginecologia.* 2015; 3: 37–44.
185. **Ivanov M**, Galescu A, Ghicavii V, Arian I, Ceban E. Role of urodynamic and clinical findings in women with refractory overactive bladder. In: *The 37th Balkan Medical Week „Perspectives of the Balkan Medicine in the Post COVID-19 Era” & The 8th Congress on Urology, Dialysis and Kidney Transplant from the Republic of Moldova with International Participation „New horizons in Urology”*. Chișinău; 2023. p. 380. ISSN 1584-9244
186. Foon R, Tooze-Hobson P. Detrusor overactivity. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2007; 17: 255–260. Disponibil: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S175172140700125X>
187. Futyma K, Nowakowski L, Bogusiewicz M, Ziętek A, Wieczorek AP, Rechberger T. Use of uroflow parameters in diagnosing an overactive bladder—Back to the drawing board. *Neurourol Urodyn.* 2017; 36(1): 198–202. Disponibil: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/nau.22898>
188. Caruso DJ, Kanagarajah P, Cohen BL, Ayyathurai R, Gomez C, Gousse AE. What is the predictive value of urodynamics to reproduce clinical findings of urinary frequency, urge urinary incontinence, and/or stress urinary incontinence? *Int Urogynecol J.* 2010; 21(10): 1205–1209.
189. Mahfouz W, Al Afraa T, Campeau L, Corcos J. Normal urodynamic parameters in women: Part II - Invasive urodynamics. *Int Urogynecol J.* 2012; 23(3): 269–277.
190. Flisser AJ, Blaivas JG, Dmochowski RR, Bauer SB. Role of cystometry in evaluating patients with overactive bladder. *Urology.* 2002; 60(5): 33–42.
191. Shim JS, Kang SG, Park JY, Bae JH, Kang SH, Park HS, et al. Differences in urodynamic parameters between women with interstitial cystitis and/or bladder pain syndrome and severe overactive bladder. *Urology.* 2016; 94: 64–69.
192. Simon LJ, Landis JR, Erickson DR, Nyberg LM. The interstitial cystitis data base study: Concepts and preliminary baseline descriptive statistics. *Urology.* 1997; 49(5A): 64–75.

193. **Ivanov M**, Ceban E. Role of Botulinum Toxin A injections as a salvage therapy for refractory overactive bladder: insights from urodynamic studies. In: *6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering*. 2024; pp. 267–277. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031-42782-4_29 (**SJR: 0.155, SCOPUS**)
194. Cameron A, Gajewski J. Bladder outlet obstruction in painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *Ann. Neurol. Urodyn.* 2009; 28(8): 944–948.
195. Kim SH, Kim TB, Kim SW, Oh SJ. Urodynamic findings of the painful bladder syndrome/interstitial cystitis: a comparison with idiopathic overactive bladder. *Journal of Urology*. 2009; 181(6): 2550–2554. Disponibil: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2009.01.106>
196. **Ivanov M**, Ceban E. Valoarea diagnosticului preoperator urodinamic în eficacitatea tratamentului injectabil cu toxina botulinică la pacienți cu detrusor hiperactiv idiopatic. *Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”*. 2022; 1: 1–8. DOI: <https://doi.org/10.52673/18570461.22.1-64.07>
197. **Ivanov M**, Ceban E. Role of botulinum toxin A injections as a salvage therapy for refractory overactive bladder: insights from urodynamic studies. In: *ICNBME-2023 Conference*. Chișinău; 2023. p. 70. ISBN 978-9975-72-773-0.
198. Tomaszewski J. Postmenopausal overactive bladder. *Prz Menopauzalny*. 2014; 13(6): 313–29.
199. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol*. 2003; 20(6): 327–336.
200. Coyne KS, Wein A, Nicholson S, Kvasz M, Chen CI, Milsom I. Comorbidities and personal burden of urgency urinary incontinence: A systematic review. *Int J Clin Pract*. 2013; 67(10): 1015–1033.
201. Brocklehurst JC. Urinary incontinence in the community - Analysis of a MORI poll. *Br Med J*. 1993; 306(6881): 832–834.
202. Nitti VW, Patel A, Karlam M. Diagnosis and management of overactive bladder: A review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2021; 47(5): 1654–1665.
203. Santander J, Plata M, Zuluaga L, Azuero J, Daza F, Trujillo CG, et al. What is the real burden of the overactive bladder? Results from a national prevalence study. *Neurol. Urodyn.* 2022; 41(4): 926–934.
204. Kim S-K, Kim S-H. The impact of overactive bladder on health-related quality of life in Korea: based on the results of a Korean Community Health Survey. *Quality of Life Research*. 2021; 30(4): 1017–1024.
205. McCammon K, Gousse A, Kohan A, Glazier D, Gruenenfelder J, Bai Z, et al. Early and consistent improvements in urinary symptoms and quality of life with OnabotulinumtoxinA in patients with overactive bladder and urinary incontinence: results from a randomized, placebo-controlled, phase iv clinical trial. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2021; 27(7): 450–456.
206. Fine ND, Weiss JP, Wein AJ. Nocturia: consequences, classification, and management. *F1000Res*. 2017; 6: 1627.
207. Irwin DE, Milsom I, Kopp Z, Abrams P, Cardozo L. Impact of overactive bladder symptoms on employment, social interactions and emotional well-being in six European countries. *BJU Int*. 2006; 97(1): 96–100.

208. Abu Mahfouz I, Asali F, Abdel-Razeq R, Ibraheem R, Abu Mahfouz S, Jaber H, et al. Bladder sensations in women with nocturia due to overactive bladder syndrome. *Int Urogynecol J*. 2020; 31(5): 1041–1048.
209. Reynolds WS, Fowke J, Dmochowski R. The burden of overactive bladder on US public health. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2016; 11(1): 8–13.
210. Coyne KS, Matza LS, Kopp Z, Abrams P. The Validation of the Patient Perception of Bladder Condition (PPBC): a single-item global measure for patients with overactive bladder. *Eur Urol*. 2006; 49(6): 1079–1086.
211. **Ivanov M**, Ceban E. The importance of multimodal diagnostic methods for therapeutic decision making for overactive bladder in women. *Med Pharm Rep*. 2024. Disponibil: <https://medpharmareports.com/index.php/mpr/article/view/2669>. (IF:1.98) DOI: 10.15386/mpr-2669
212. **Ivanov M**, Ceban E. Influența modificărilor de urodinamică asupra tacticii ulterioare de tratament al vezicii urinare hiperactive la femei. In: *Conferința științifică anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, excelență și performanță”*. Chișinău; 2022. pp. 304. ISSN 2345-1467.
213. **Ivanov M**, Ceban E. Variability of urodynamic parameters in patients with idiopathic overactive bladder before intradetrusor botulinum toxin injections. *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2022; 28(2): 5–12. DOI: <https://doi.org/10.52645/MJHS.2022.2.01>
214. **Ivanov M**, Ceban E. Importance of urodynamic testing prior to treatment for overactive bladder in women. *Moldovan Journal of Health Sciences*. 2022; 29(3): 21–26. <https://doi.org/10.52645/MJHS.2022.3.04>.
215. **Ivanov M**, Galescu A, Ghicavii V, Ceban E. The role of botulinum toxin type A in treatment of overactive bladder (clinical case). In: *Abstract book Conferința științifică anuală Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău; 2021. pp. 255. ISBN 978-9975-72-773-0.
216. **Ivanov M**, Ceban E. Importance of urodynamic investigations in the management of women with overactive urinary bladder. In: *MedEspera 2022: The 9th International Medical Congress for Students and Young Doctors*. Chișinău; 2022. pp. 420. ISBN 978-9975-3544-2-4.
217. Pourhoseingholi MA, Vahedi M, Rahimzadeh M. Sample size calculation in medical studies. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2013; 6(1): 14–17.
218. Soumpasis I, Grace B, Johnson S. Real-life insights on menstrual cycles and ovulation using big data. *Hum Reprod Open*. 2020; 2020(2): hoaa011. doi: 10.1093/hropen/hoaa011. eCollection 2020.
219. Blümel JE, Chedraui P, Baron G, Belzares E, Bencosme A, Calle A, et al. Menopausal symptoms appear before the menopause and persist 5 years beyond: a detailed analysis of a multinational study. *Climacteric*. 2012; 15(6): 542–551.
220. Murphy M, Hollinghurst S, Cowlshaw S, Salisbury C. Primary care outcomes questionnaire: Psychometric testing of a new instrument. *British Journal of General Practice*. 2018; 68(671): e433–e440.
221. Cartwright R, Srikrishna S, Cardozo L, Robinson D. Validity and reliability of the patient's perception of intensity of urgency scale in overactive bladder. *BJU Int*. 2011; 107(10): 1612–1617.

222. Cardozo L. Systematic review of overactive bladder therapy in females. *Canadian Urological Association Journal*. 2011; 5(5): S139–S142.
223. Cardozo L, Heßdörfer E, Milani R, Arañó P, Dewilde L, Slack M, et al. Solifenacin in the treatment of urgency and other symptoms of overactive bladder: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, rising-dose trial. *BJU Int*. 2008; 102(9): 1120–1127. Disponibil:<https://bjui-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-410X.2008.07939.x>
224. Sonbahar AE, Durmaz K, Culha MG. Impact of combined usage of questionnaire forms with bladder diary for overactive bladder syndrome. *Urologia Journal*. 2022; 89(4): 517–520.
225. Pereira SB, Thiel R do RC, Riccetto C, Silva JM da, Pereira LC, Herrmann V, et al. Validação do International Consultation on Incontinence Questionnaire Overactive Bladder (ICIQ-OAB) para a língua portuguesa. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2010; 32(6): 273–278.
226. Wróbel A, Skorupska K, Rechberger E, Woźniak A, Miotla P, Kubik-Komar A, et al. Reliability of the Polish version of the Overactive Bladder Symptom Score (OABSS) questionnaire: Correlation of the OABSS with urodynamic study and the UDI-6 and IIQ-7 questionnaires. *Int Urogynecol J*. 2019; 30(12): 2135–2139.
227. McKown S, Abraham L, Coyne K, Gawlicki M, Piauult E, Vats V. Linguistic validation of the N-QOL (ICIQ), OAB-q (ICIQ), PPBC, OAB-S and ICIQ-MLUTSsex questionnaires in 16 languages. *Int J Clin Pract*. 2010; 64(12): 1643–1652.
228. Culha MG, Degirmentepe RB, Ozbir S, Cakir SS, Homma Y. Turkish validation of the overactive bladder symptom score (OABSS) and evaluation of mirabegron treatment response. *Int Urogynecol J*. 2019; 30(12): 2121–2126.
229. Homma Y, Yoshida M, Seki N, Yokoyama O, Kakizaki H, Gotoh M, et al. Symptom assessment tool for overactive bladder syndrome—overactive bladder symptom score. *Urology*. 2006; 68(2): 318–323.
230. Weinberg AC, Brandeis GH, Bruyere J, Tsui JF, Weiss JP, Rutman MP, et al. Reliability and validity of the overactive bladder symptom score in spanish (OABSS-S). *Neurourol Urodyn*. 2012; 31(5): 664–668.
231. Chuang F-C, Hsiao S-M, Kuo H-C. The Overactive Bladder Symptom Score, International Prostate Symptom Score–Storage Subscore, and Urgency Severity Score in Patients With Overactive Bladder and Hypersensitive Bladder: Which Scoring System is Best? *Int Neurourol J*. 2018; 22(2): 99–106.
232. Lowenstein L, FitzGerald MP, Kenton K, Hatchett L, Durazo-Arvizu R, Mueller ER, et al. Evaluation of urgency in women, with a validated urgency, severity and impact questionnaire (USIQ). *Int Urogynecol J*. 2009; 20(3): 301–307.
233. Haab F, Richard F, Amarenco G, Coloby P, Arnould B, Benmedjahed K, et al. Comprehensive Evaluation of Bladder and Urethral Dysfunction Symptoms: Development and Psychometric Validation of the Urinary Symptom Profile (USP) Questionnaire. *Urology*. 2008; 71(4): 646–656.
234. Li V, Panicker JN, Haslam C, Chataway J. Use of a symptom-based questionnaire to screen for the presence of significant voiding dysfunction in patients with multiple sclerosis and lower urinary tract symptoms: a pilot study. *J Neurol*. 2020; 267(12): 3683–3688.
235. Rodrigues P, Hering F, Campagnari JC. Involuntary detrusor contraction is a frequent finding in patients with recurrent urinary tract infections. *Urol Int*. 2014; 93(1): 67–73.

236. **Ivanov M**, Colasurdo J, Galescu A, Lacusta V, Ceban E. Overactive bladder: correlation between urodynamic values and psycho-emotional indices in women. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2023;58:358–67. (IF:0.125) DOI: <https://doi.org/10.31688/ABMU.2023.58.4.07>
237. **Ivanov M.**, Croitor O. Vezica urinară hiperactivă la femei: o analiză a corelației dintre parametrii urodinamici și aspectele psihoemoționale. In: *Conferința științifică anuală "Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, excelență și performanță"*. Chișinău; 2023. pp. 488. ISSN 2345-1467.
238. Labus JS, Bolus R, Chang L, Wiklund I, Naesdal J, Mayer EA, et al. The Visceral Sensitivity Index: Development and validation of a gastrointestinal symptom-specific anxiety scale. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20(1): 89–97.
239. Авакян ГН, Гроппа СА. *Нейрофизиологические методы исследования в неврологии*. Chișinău: Tipografia Centrală; 2012.
240. Семенова ЕВ. *Психовегетативные расстройства и поструральные нарушения у подростков с головной болью напряжения*: диссертация кандидата Медицинских наук. Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации; 2017, 158 с.
241. Lacusta V, Fala V, **Ivanov M**, Bordeniuc G, Litovcenco A, Grîu C. Valoarea diagnostică a potențialului simpatic cutanat evaluat la angrenarea forțată a maxilarelor la pacienții cu dereglări autonome. In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău; 2020. pp. 713. ISBN 978-9975-82-198-8
242. **Ivanov M**, Lacusta V. Non-invasive evaluation of autonomic nervous system dysfunction in idiopathic overactive bladder in woman. In: *MedEspera 2020: The 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors*. Chișinău; 2020. pp. 86–87. ISBN 978-9975-151-11-5.
243. **Ivanov M**, Ceban E. Autonomic nervous system response at botulinum neurotoxin treatment for idiopathic overactive bladder syndrome in women. In: *MedEspera 2020: The 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors*. Chișinău; 2020. pp. 51–2. ISBN 978-9975-151-11-5.
244. Dimitrova A, Weber J, Maschke M, Elles H, Kolb FP, Forsting M, et al. Eyeblink-related areas in human cerebellum as shown by fMRI. *Hum Brain Mapp*. 2002; 17(2): 100–115.
245. Ferrucci R, Bocci T, Cortese F, Ruggiero F, Priori A. Cerebellar transcranial direct current stimulation in neurological disease. *Cerebellum Ataxias*. 2016; 3(1):16.
246. Safiullina GI, Yakupov RA, Safiullina AA. Neurophysiological aspects of enuresis in children. *Russian Osteopathic Journal*. 2020; 1-2: 58–65.
247. Lacusta V. *Stimularea trasncraniană directă cu curent continuu*. Chișinău; 2011.
248. Forkman J. Estimator and tests for common coefficients of variation in normal distributions. *Commun Stat Theory Methods*. 2009;38(2): 233–251.
249. Dancey CP, Reidy J. *Statistics Without Maths for Psychology*. Pearson Education, 2007.
250. Sheskin DJ. *Handbook of Parametric and Nonparametric Statistical Procedures*. Chapman and Hall/CRC; 2003.

251. Piętak PA, Rechberger T. Overactive bladder as a dysfunction of the autonomic nervous system – A narrative review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2022; 271: 102–107.
252. Одинак ММ., Шустов ЕБ., Коломенцев СВ. Методология инструментального изучения вегетативной нервной системы в норме и патологии. *Вестник Российской Военно-Медицинской Академии*. 2012; 2(38): 145–152.
253. Sanford MT, Rodriguez LV. The role of environmental stress on lower urinary tract symptoms. *Curr Opin Urol*. 2017; 27(3): 268–273.
254. Fry CH, Meng E, Young JS. The physiological function of lower urinary tract smooth muscle. *Auton Neurosci*. 2010; 154(1-2): 3–13.
255. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J*. 2010; 21(1): 5–26.
256. Institute BU. *The International Consultation on Incontinence Questionnaire 2014–2021*. [cited 2023 Mar 30]. Disponibil: <https://iciq.net>
257. Bradley CS, Nygaard IE, Hillis SL, Torner JC, Sadler AG. Longitudinal associations between mental health conditions and overactive bladder in women veterans. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 217(4): 430.e1-430.e8.
258. Knight S, Luft J, Nakagawa S, Katzman WB. Comparisons of pelvic floor muscle performance, anxiety, quality of life and life stress in women with dry overactive bladder compared with asymptomatic women. *BJU Int*. 2012; 109(11): 1685–1689.
259. Okamoto T, Hatakeyama S, Imai A, Yamamoto H, Yoneyama T, Mori K, et al. The association between serum serotonin levels and overactive bladder: results from a community-based cross-sectional study in Japan. *World J Urol*. 2021; 39(1): 169–175.
260. Hendrickson WK, Allshouse AA, Nygaard IE, Swenson CW. Overactive Bladder in late pregnancy to 1 year after first vaginal delivery. *Urogynecology*. 2023; 30(4): 433-442.
261. Saito K, Hisasue S, Ide H, Aoki H, Muto S, Yamaguchi R, et al. The impact of increased bladder blood flow on storage symptoms after holmium laser enucleation of the prostate. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0129111.
262. Chen YC, Chen H-W, Tsai W-C, Juan Y-S, Wu W-J. Skin sympathetic nerve activity as a potential biomarker for overactive bladder. *Eur Urol*. 2023; 41(5): 1373-1379.
263. Nishizawa O, Ebina K, Sugaya K, Noto H, Satoh K, Kohama T, et al. Effect of cerebellectomy on reflex micturition in the decerebrate dog as determined by urodynamic evaluation. *Urol Int*. 1989; 44(3): 152–156.
264. Leão S Santos H, Caldwell P, Hussong J, von Gontard A, Estevam de Abreu G, Braga AA, et al. Quality of life and psychological aspects in children with overactive bladder treated with parasacral transcutaneous electrical nerve stimulation - A prospective multicenter study. *J Pediatr Urol*. 2022; 18(6): 739.e1-739.e6.
265. Hsiao S-M, Lin H-H, Kuo H-C. Factors associated with therapeutic efficacy of intravesical OnabotulinumtoxinA injection for overactive bladder syndrome. *PLoS One*. 2016; 11(1): e0147137. Disponibil: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0147137>
266. Gross J, Vetter JM, Lai HH. Clustering of patients with overactive bladder syndrome. *BMC Urol*. 2021; 21(1): 41.

267. Sebastian B, Swavely NR, Sethi D, Nagle AS, Thapa D, Vinod NN, et al. Comparison of sensation event descriptors in participants with overactive and normal bladders during non-invasive hydration studies. *Archives of nephrology & urology studies*. 2021; 1(1): 03.
268. Cho KJ, Kim HS, Koh JS, Kim JC. Evaluation of female overactive bladder using urodynamics: Relationship with female voiding dysfunction. *International Braz J Urol*. 2015; 41(4): 722–728.
269. Finazzi-Agro E, Gammie A, Kessler TM, van Koeveringe G, Serati M, Solomon E, et al. Urodynamics useless in female stress urinary incontinence? time for some sense—A European Expert Consensus. *Eur Urol Focus*. 2020; 6(1): 137–145.
270. Kwon W-A, Kim SH, Kim S, Joung JY, Chung J, Lee KH, et al. Changes in urination according to the sound of running water using a mobile phone application. *PLoS One*. 2015; 10(5): e0126798. Disponibil: doi: 10.1371/journal.pone.0126798.
271. Çulha Y, Ak ES, Çulha MG. The effect of running water sound listened to patients during urodynamics on anxiety and urodynamic parameters. *Int Neurourol J*. 2023; 27(3): 271–223.
272. Shy M, Fung S, Boone TB, Karmonik C, Fletcher SG, Khavari R. Functional Magnetic Resonance Imaging during urodynamic testing identifies brain structures initiating micturition. *Journal of Urology*. 2014; 192(4): 1149–1154.
273. Pea U, Zago T, Areta L, Marzorati G. Vesico-sphincter dysfunctions in Pure Cerebellar Syndrome (PCS): a possible basis for the study of anatomo-functional correlations. *Urologia Journal*. 2008; 75(1): 38–41.
274. Mehnert U, Boy S, Svensson J, Michels L, Reitz A, Candia V, et al. Brain activation in response to bladder filling and simultaneous stimulation of the dorsal clitoral nerve—An fMRI study in healthy women. *Neuroimage*. 2008; 41(3): 682–689.
275. Nour S. Cerebral activation during micturition in normal men. *Brain*. 2000; 123(4): 781–789.
276. Flisser AJ, Walmsley K, Blaivas JG. Urodynamic classification of patients with symptoms of overactive bladder. *J Urol*. 2003; 169(2): 529–533.
277. Klumpp H, Post D, Angstadt M, Fitzgerald DA, Phan KL. Anterior cingulate cortex and insula response during indirect and direct processing of emotional faces in generalized social anxiety disorder. *Biol Mood Anxiety Disord*. 2013; 3: 7. Disponibil: doi: 10.1186/2045-5380-3-7.
278. Robert W. Thatcher, Joel F. Lubar. *Z Score Neurofeedback*. Robert W. Thatcher, Joel F. Lubar, editors. Elsevier; 2015. Disponibil: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/C20130188484>

ANEXE

Anexa 1. Compararea expresiei indicilor clinici/paraclinici a vezicii urinare hiperactive la paciente cu vezica urinară hiperactivă *versus* femei sănătoase

Tip indici	Indici	Grup	Media	Mediana	DS	ESM	CFV	Test statistic Mediane (Mann Whitney)	Test diferențe CFV (Forkman)
Scoruri totale ale chestionarelor simptomatice	ICIQ-OAB	LC (n = 76)	0.5526	1.0000	0.6407	0.0735	1.1594	W = 0.0000, p < 0.001	F = 0.04488, p < 0.001
		VUH (n = 76)	9.6316	9.5000	2.3655	0.2713	0.2456		
	OABSS	LC (n = 76)	1.1711	1.0000	1.2690	0.1456	1.0836	W = 45.5000, p < 0.001	F = 0.11329, p < 0.001
		VUH (n = 76)	7.6579	8.0000	2.7931	0.3204	0.3647		
	USP-OAB	LC (n = 76)	1.2632	1.0000	1.3699	0.1571	1.0845	W = 2.0000, p < 0.001	F = 0.04259, p < 0.001
		VUH (n = 76)	9.5263	10.0000	2.1321	0.2446	0.2238		
	UCIQ-S	LC (n = 76)	14.8026	15.0000	13.1514	1.5086	0.8885	W = 97.0000, p < 0.001	F = 0.11455, p < 0.001
		VUH (n = 76)	61.7105	67.5000	18.5572	2.1287	0.3007		
Indicii stării psiho-vegetative	GAD-7	LC (n = 76)	7.7368	7.0000	4.7113	0.5404	0.6089	W = 2155.5000, p = 0.0068	F = 0.33325, p < 0.001
		VUH (n = 76)	9.6316	9.0000	3.3856	0.3884	0.3515		
	SSAS	LC (n = 76)	20.4605	21.0000	3.8968	0.4470	0.1905	W = 892.5000, p < 0.001	F = 1.18301, p = 0.46852
		VUH (n = 76)	28.0263	26.0000	5.8080	0.6662	0.2072		
	CDV	LC (n = 76)	22.3553	23.0000	8.5895	0.9853	0.3842	W = 940.5000, p < 0.001	F = 0.49314, p = 0.00253
		VUH (n = 76)	33.8026	31.0000	9.1200	1.0461	0.2698		
	VSI	LC (n = 76)	18.0000	18.0000	7.8740	0.9032	0.4374	W = 38.5000, p < 0.001	F = 0.30687, p < 0.001
		VUH (n = 76)	42.7895	37.0000	10.3696	1.1895	0.2423		
Indicii urodinamici	IU	LC (n = 76)	0.6345	0.6450	0.0955	0.0110	0.1505	W = 5556.5000, p < 0.001	F = 15.51943, p < 0.001
		VUH (n = 76)	0.2725	0.2750	0.1616	0.0185	0.5929		
	FSV	LC (n = 76)	268.5132	270.5000	30.3181	3.4777	0.1129	W = 5776.0000, p < 0.001	F = 6.10686, p < 0.001
		VUH (n = 76)	63.5658	63.0000	17.7338	2.0342	0.2790		
	FSV _{WT}	LC (n = 76)	253.3158	261.0000	37.2366	4.2713	0.1470	W = 5776.0000, p < 0.001	F = 4.55979, p < 0.001
		VUH (n = 76)	46.6184	44.5000	14.6314	1.6783	0.3139		
	FDV	LC (n = 76)	290.0789	296.0000	28.3670	3.2539	0.0978	W = 5776.0000, p < 0.001	F = 4.28294, p < 0.001
		VUH (n = 76)	90.1053	93.0000	18.2352	2.0917	0.2024		
	SDV	LC (n = 76)	313.3026	321.0000	32.2031	3.6940	0.1028	W = 5776.0000, p < 0.001	F = 3.03871, p < 0.001
		VUH (n = 76)	111.5263	114.0000	19.9876	2.2927	0.1792		
	MCC	LC (n = 76)	333.6053	340.0000	34.0408	3.9047	0.1020	W = 5770.0000, p < 0.001	F = 4.38531, p < 0.001
		VUH (n = 76)	149.6053	147.0000	31.9500	3.6649	0.2136		
	PIP ₁	LC (n = 76)	54.6671	53.3000	7.3782	0.8463	0.1350	W = 1070.5000, p < 0.001	F = 1.45069, p = 0.10937
		VUH (n = 76)	66.2711	64.9500	10.7788	1.2364	0.1626		
Excitabilitatea reflectorie a trunchiului cerebral (ERTC)		LC (n = 76)	1.0037	1.0000	0.1727	0.0198	0.1721	W = 91.0000, p < 0.001	F = 2.50341, p = 0.00010
		VUH (n = 76)	2.1000	1.9950	0.5718	0.0656	0.2723		

Anexa 2. Caz clinic nr. 1. Varianta visceral urologic-trunchiular reflectorie

Date anamnestice. Pacienta M.M. (64 ani, menajeră), s-a adresat în luna februarie 2022, cu acuze de frecvență urinară (≥ 30 micții/zi), nocturie (10 micții/noapte), urgență micțională. Primele simptome, au început cu 5 ani în urmă. A urmat tratament medicamentos combinat (preparate agonist $\beta 3$ -adrenergic+anticolinergice sintetice) cu terapia comportamentală timp de 6 luni fără modificări esențiale ale simptomelor urinare. Ulterior a fost efectuată terapia de linia a III-a cu injectarea toxinei botulinice tip A în mușchiul detrusor, obținând rezultate pozitive de scurtă durată.

Conform anamnezei obstetricale, pacienta a suportat o naștere naturală, menopauza apărută la vârsta de 39 de ani. Conform anamnezei 5 ani în urmă, a suportat acutizarea cistitei cronice. La pacientă se atestă sindromul colonului iritabil formă ușoară.

În corespundere cu guideline-urile EAU, AUA s-a efectuat diagnosticul VUH. Anamneza a fost analizată pentru evidențierea afecțiunilor cu influență asupra complexului vezico-uretral (figura 6.1.)

Diagnosticul clinic. Vezica urinară hiperactivă idiopatică refractară. Volumul total urinat în 24h (VTU/24h) = 610 ml, capacitatea funcțională a vezicii urinare (CFV) = 100 ml, indicele nocturiei (IN) = 5 (prezența nocturiei), numărul micțiilor diurne (NMD) = 15 (polakiurie), numărul micțiilor nocturne (NMN) = 6 (nocturie), Chestionarul simptomatic al vezicii urinare hiperactive (ICIQ-OAB scor total) = 8 (VUH sever).

Evaluarea paraclinică minim-invazivă efectuată prin teste de urodinamică a pacientelor a stabilit: prima senzație de micțiune (FS) = 27ml, prima dorință de micțiune (FDV) = 54ml; dorința puternică de micțiune (SDV) = 78ml; capacitatea maximă cistometrică a vezicii urinare (MCC) = 98ml. Contractilitatea mușchiului detrusor calculată în baza parametrilor urodinamici al fazei debit-presiune (PIP1) a constituit 68,1 (contractilitate înaltă a detrusorului).

Reieșind din diagnosticul stabilit, durata maladiei mai mult de 5 ani, polimorfismului și farmacorezistența terapeutică, pacienta a fost supusă diagnosticului etiopatogen urologic-cerebral, conform algoritmului propus (figura 6.2.).

Indicii manifestărilor anxietății: generalizate (GAD-7) = 14 (anxietate moderată) și viscerale (VSI) = 35 (prezența anxietății moderate).

Indicii sensibilității senzitive generale și complexului vezico-uretral: chestionarul amplificării somatosensoriale (SSAS) = 30 (stare înaltă de somatizare) și scorul percepției intensității urgenței micționale (PPIUS) = 3 (severă), chestionarul autopercepției vezicii urinare (PPBC) = 6 (probleme severe), gradul sensibilității vezicii urinare (SR-BD) = 5 min. (Gradul IV).

Indicii reglării vegetative suprasegmentare și distoniei vegetative: potențiale evocate vegetative cutanate (PEVc) A1 = 0,72 mV (parasimpatic optimal); A2 = 3,81 mV (simpatic moderat amplificat); chestionarul psihometric pentru evaluarea indicilor vegetativi obiectivi pe scala Vein (ICDGV) = 36 (grad moderat de afectare vegetativă).

Indicii activității reflectorii a trunchiului cerebral: excitabilitatea reflectorie al trunchiului cerebral (ERTC) = 2,5 (hiperexcitabilitate).

În baza ipotezei propuse diagnosticul clinic și paraclinic este următor: *Vezica urinară hiperactivă (variantea visceral urologic-trunchiular reflectorie)*.

Reieșind din varianta etiopatogenă am aplicat stimularea transcraniană directă cu curent continuu asupra vermisului cerebelar (*transcranial direct current stimulation - TDCS*), cu scop de a influența excitabilitatea reflectorie a trunchiului cerebral, timp de 12 zile (parametrii stimulării: a fost folosit electrod 6/7cm. Electrocul activ se plasa pe linia mediană 1-2cm inferior de *inion* cu marginea laterală aproximativ 1cm medial de procesul mastoid. Electrocul de referință se plasează în regiunea mușchiului deltoid pe dreapta (poziția non-cefalică). S-a aplicat un curent de 2 mA, timp de 20 de minute).

La pacienta M.M. s-au atestă diferite modificări ale indicilor clinci/paraclinci urologici, psihoemoționali, vegetativi suprasegmentari, activității trunchiului cerebral (Tabelul 6.1).

După cura de tratament cu aplicarea TDCS s-au constatat următoarele: indicii calendarului micțional VTU/24h (ml) = 1050; CFV (ml) = 150; IN = 0,28 (lipsa nocturiei); NMD = 8 (polakiurie); NMN = 0. Indicii chestionarului simptomatic ICIQ-OAB (scor total) = 4 (VUH moderat). Indicii urodinamici FS (ml) = 95; FDV (ml) = 115; SDV (ml) = 138; MCC (ml) = 280; PIP1 = 46,2 (detrusor normocontractil).

Indicii manifestărilor anxietății: generalizate GAD-7 = 12 (anxietate moderată); viscerale VSI = 32 (prezența anxietății moderate).

Indicii sensibilității senzitive generale și complexului vezico-uretral: SASS = 27 (stare normală de somatizare); scorul percepției intensității urgenței micționale (PPIUS) = 1 (ușoară), chestionarul autopercepției vezicii urinare (PPBC) = 3 (probleme minore), gradul sensibilității vezicii urinare (SR-BD) = 30 min. (Gradul II).

Indicii reglării vegetative suprasegmentare și distoniei vegetative: (PEVc) A1 = 0,71 mV (parasimpatic optimal); A2 = 3,78 mV (simpatic optimal); CDV = 32 (grad moderat de afectare vegetativă). Indicii activității reflectorii a trunchiului cerebral: excitabilității trunchiului cerebral ERTC = 1,29 (normoexcitabilitate).

Dinamica indicilor sub influența corecției cu aplicarea TDCS este prezentat în anexa 4.

Anexa 3. Caz clinic nr. 2. Varianta urologic-viscerală

Date anamnestice. Pacienta I.D. (52 ani, contabil), s-a adresat în luna octombrie 2021, cu acuze de frecvență urinară (≥ 16 micții/zi), nocturie (5 micții/noapte), urgență micțională, incontinență urinară de urgență. Primele simptome, au început cu 7 ani în urmă, în perioada preclimacterică. A urmat tratament medicamentos combinat (preparate agonist $\beta 3$ -adrenergic+anticolinergice sintetice) cu terapia comportamentală timp de 6 luni fără modificări esențiale ale simptomelor urinare.

Conform anamnezei obstetricale, pacienta a suportat 3 nașteri naturale (greutatea nou-născuților mai mare de 3500 gr.), menopauza apărută la vârsta de 47 de ani.

În corespundere cu guideline-urile EAU, AUA s-a efectuat diagnosticul VUH. Anamneza a fost analizată pentru evidențierea afecțiunilor cu influență asupra complexului vezico-uretral (figura 6.1.)

Diagnosticul clinic. Vezica urinară hiperactivă idiopatică refractară.

Indicii calendarului micțional: volumul total urinat în 24h (VTU/24h) = 880 ml, capacitatea funcțională a vezicii urinare (CFV) = 210 ml, indicele nocturiei (IN) = 3 (prezența nocturiei), numărul micțiilor diurne (NMD) = 11 (polakiurie), numărul micțiilor nocturne (NMN) = 5 (nocturie). Chestionarul vezicii urinare hiperactive (ICIQ-OAB scor total) = 9 (VUH sever).

Evaluarea paraclinică minim-invazivă efectuată prin teste de urodinamică a pacientelor a stabilit: prima senzație de micțiune (FS) = 121 ml, prima dorință de micțiune (FDV) = 146ml; dorința puternică de micțiune (SDV) = 178ml; capacitatea maximă cistometrică a vezicii urinare (MCC) = 203ml. Contractilitatea mușchiului detrusor calculată în baza parametrilor urodinamici al fazei debit-presiune (PIP1) a constituit 77,1 (contractilitate înaltă a detrusorului).

Reieșind din diagnosticul stabilit, durata maladiei mai mult de 7 ani, polimorfismului și farmacorezistența terapeutică, pacienta a fost supusă diagnosticului etiopatogen urologic-cerebral, conform algoritmului propus (figura 6.2.).

Indicii manifestărilor anxietății: generalizate (GAD-7) = 13 (anxietate moderată), viscerale (VSI) = 32 (prezența moderată a anxietății).

Indicii sensibilității senzitive generale și complexului vezico-uretral: chestionarul amplificării somatosensoriale (SSAS) = 31 (stare înaltă de somatizare); scorul percepției intensității urgenței micționale (PPIUS) = 3 (severă), chestionarul autopercepției vezicii urinare (PPBC) = 5 (probleme severe), gradul sensibilității vezicii urinare (SR-BD) = 5 min. (Gradul IV).

Indicii reglării vegetative suprasegmentare și distoniei vegetative: potențiale evocate vegetative cutanate (PEVc) A1 = 0,72 mV (parasimpatic optimal); A2 = 3,55 mV (simpatic moderat amplificat); chestionarul psihometric pentru evaluarea indicilor vegetativi obiectivi pe scala Vein (ICDGV) = 35 (grad moderat de afectare vegetativă).

Indicii activității reflectorii a trunchiului cerebral: excitabilitatea reflectorie al trunchiului cerebral (ERTC) = 1,31 (sporire slab-moderată a excitabilității).

În baza ipotezei propuse diagnosticul clinic și paraclinic este următor: *Vezica urinară hiperactivă (variantea urologic-viscerală)*.

Reieșind din varianta etiopatogenă am aplicat stimularea transcraniană directă cu curent continuu asupra vermisului cerebelar (*transcranial direct current stimulation - TDCS*), cu scop de a influența excitabilitatea reflectorie a trunchiului cerebral 12 zile (parametrii stimulării: a fost folosit electrod 6/7cm. Electrocul activ se plasa pe linia mediană 1-2cm inferior de *inion* cu marginea laterală aproximativ 1cm medial de procesul mastoid. Electrocul de referință se plasează în regiunea mușchiului deltoid pe dreapta (poziția non-cefalică). S-a aplicat un curent de 2 mA, timp de 20 de minute).

La pacienta I.D. s-au atestă diferite modificări ale indicilor clinci/paraclinci urologici, psihoemoționali, vegetativi suprasegmentari, activității trunchiului cerebral (Tabelul 6.1).

După cura de tratament cu aplicarea TDCS s-au constatat următoarele: indicii calendarului micțional VTU/24h (ml) = 950; CFV (ml) = 250; IN = 2 (nocturie); NMD = 10 (polakiurie); NMN = 4; indicii chestionarului simptomatic ICIQ-OAB (scor total) = 8 (VUH sever); indicii urodinamici FS (ml) = 124; FDV (ml) = 150; SDV (ml) = 180; MCC (ml) = 260; PIP1 = 75,3 (contractilitate înaltă a detrusorului).

Indicii manifestărilor anxietății: generalizate GAD-7 = 11 (anxietate moderată) și viscerale VSI = 31 (prezența moderată a anxietății). Indicii sensibilității senzitive generale și complexului vezico-uretral: SASS = 30 (stare înaltă de somatizare); scorul percepției intensității urgenței micționale (PPIUS) = 2 (moderat) chestionarul autopercepției vezicii urinare (PPBC) = 4 (probleme moderate), gradul sensibilității vezicii urinare (SR-BD) = 15 min. (Gradul III).

Indicii reglării vegetative suprasegmentare și distoniei vegetative: activității vegetative suprasegmentare (PEVc): A1 = 0,71 mV (parasimpatic optimal); A2 = 3,51 mV (simpatic moderat amplificat); CDV = 32 (grad moderat de afectare vegetativă). Indicii activității reflectorii a trunchiului cerebral: excitabilității trunchiului cerebral ERTC = 1,3 (sporire slab-moderată a excitabilității).

Dinamica indicilor sub influența corecției cu aplicarea TDCS este prezentat în anexa 4.

**Anexa 4. Analiza comparativă a efectelor TDCS asupra trunchiului cerebral
la paciente cu vezică urinară hiperactivă (caz clinic nr. 1 și nr. 2)**

Caracteristici			Caz clinic nr. 1	Caz clinic nr. 2
Indicii calendarului micțional	VTU/24h (ml)		>72,1%	>7,95%
	CFV (ml)		>50%	>19,04%
	IN		<94,4%	<33,3%
	NMD		<46,6%	<9,09%
	NMN		<100%	<20%
Indicele Chestionarului simptomatic	ICIQ-OAB (scor total)		<50%	<11,1%
Indicii urodinamici	FS (ml)		>251,8%	>2,47%
	FDV (ml)		>112,9%	>2,73%
	SDV (ml)		>76,9%	>1,12%
	MCC (ml)		>194,7%%	>28,07%
	PIP1		<32,1%	<2,33%
Indicii manifestărilor anxietății	GAD-7		<14,2%	<15,8%
	VSI		<8,5%	<3,1%
Indicii sensibilității senzitive generale și complexului vezico-uretral	SASS		<10%	<3,2%
	PPIUS		<66,6%	<33,3%
	PPBC		<50%	<20%
	SR-BD		<50%	<25%
Indicii reglării vegetative suprasegmentare și distoniei vegetative	CDV		<11,1%	<8,5%
	PEVc	A1 (mV)	<1,38%	<1,3%
		A2 (mV)	<0,78%	<1,12%
Indicele activității reflectorii a trunchiului cerebral	ERTC		<48,4%	<0,76%
Notă: % - dinamica după corecție versus până la corecție				

Anexa 5. Caz clinic nr. 3. Varianta visceral urologic-vegetativ suprasegmentară

Date anamnestice. Pacienta G.L (53 ani, manager), s-a adresat în luna martie 2022, cu acuze de frecvență urinară (micții la fiecare 1-1,5 ore), nocturie (micții la fiecare 30 de minute), urgență micțională. Primele simptome, au început cu 6 ani în urmă.

Conform anamnezei obstetricale, pacienta a suportat două nașteri naturale, menopauza apărută la vârsta de 40 de ani.

A urmat tratament medicamentos combinat (preparate agonist $\beta 3$ -adrenergic + anticolinergice sintetice) cu terapia comportamentală timp de 4 luni fără modificări esențiale ale simptomelor urinare. Ulterior a fost efectuată terapia de linia a III-a cu injectarea toxinei botulinice tip A în mușchiul detrusor, obținând rezultate pozitive de scurtă durată (~ 1 lună).

În corespundere cu guideline-urile EAU, AUA s-a efectuat diagnosticul VUH. Anamneza a fost analizată pentru evidențierea afecțiunilor cu influență asupra complexului vezico-uretral (figura 6.1.)

Diagnosticul clinic. Vezica urinară hiperactivă idiopatică refractară.

Indicii calendarului micțional: volumul total urinat în 24h (VTU/24h) = 980 ml, capacitatea funcțională a vezicii urinare (CFV) = 230 ml, indicele nocturiei (IN) = 6,4 (prezența nocturiei), numărul micțiilor diurne (NMD) = 14 (polakiurie), numărul micțiilor nocturne (NMN) = 4 (nocturie), chestionarul vezicii urinare hiperactive (ICIQ-OAB scor total) = 7 (VUH moderat).

Evaluarea paraclinică minim-invazivă efectuată prin teste de urodinamică a pacientelor a stabilit: prima senzație de micțiune (FS) = 118 ml, prima dorință de micțiune (FDV) = 125ml; dorința puternică de micțiune (SDV) = 166ml; capacitatea maximă cistometrică a vezicii urinare (MCC) = 220ml. Contractilitatea mușchiului detrusor calculată în baza parametrilor urodinamici al fazei debit-presiune (PIP1) a constituit 53 (contractilitate moderată a detrusorului).

Reieșind din diagnosticul stabilit, durata maladiei mai mult de 6 ani, polimorfismului și farmacorezistența terapeutică, pacienta a fost supusă diagnosticului etiopatogen urologic-cerebral, conform algoritmului propus (figura 6.2.).

Indicii manifestărilor anxietății: generalizate (GAD-7) = 17 (anxietate severă) și viscerale (VSI) = 37 (anxietate severă).

Indicii sensibilității senzitive generale și complexului vezico-uretral: chestionarul amplificării somatosensoriale (SSAS) = 33 (stare înaltă de somatizare); scorul percepției intensității urgenței micționale (PPIUS) = 3 (severă), chestionarul autopercepției vezicii urinare

(PPBC) = 6 (probleme severe), gradul sensibilității vezicii urinare (SR-BD) = 15 min. (Gradul III).

Indicii reglării vegetative suprasegmentare și distoniei vegetative: potențiale evocate vegetative cutanate (PEVc) A1 = 0,69 mV (parasimpatic optimal); A2 = 5,31 mV (simpatic amplificat); chestionarul psihometric specific pentru evaluarea indicilor vegetativi obiectivi pe scala Vein (ICDGV) = 38 (grad sever de afectare vegetativă).

Indicii activității reflectorii a trunchiului cerebral: excitabilitatea reflectorie al trunchiului cerebral (ERTC) = 1,46 (excitabilitate moderată).

În baza ipotezei propuse diagnosticul clinic și paraclinic este următor: *Vezica urinară hiperactivă (variantea visceral urologic-vegetativ suprasegmentară)*.

Reieșind din varianta etiopatogenă am aplicat stimularea transcraniană directă cu curent continuu asupra insulei (*transcranial direct current stimulation - TDCS*), 12 zile de tratament (1 procedură/pe zi, 6 zile stimulare pe stânga/6 zile stimulare pe dreapta). Parametrii stimulării: Anodul s-a aplicat la mijlocul distanței între F7 și T3 pe stânga și între F8 și T4 pe dreapta (sistemul EEG 10-20). Electrocul catodal sa fost amplasat pe polul frontal controlateral (Fp2 la stimularea pe stânga și Fp1 la stimularea pe dreapta). Curentul aplicat a fost de 1 mA, timp de 15 minute.

La pacienta G.L. s-au atestă diferite modificări ale indicilor clinci/paraclinci urologici, psihoemoționali, vegetativi suprasegmentari, activității trunchiului cerebral (Tabelul 6.2).

După cura de tratament cu aplicarea TDCS s-au constatat următoarele: indicii calendarului micțional VTU/24h (ml) = 1170; CFV (ml) = 290; IN = 0,26 (lipsa nocturiei); NMD = 9 (polakiurie); NMN = 0 (lipsa nocturiei); chestionarului simptomatic ICIQ-OAB (scor total) = 5 (VUH moderat); urodinamici FS (ml) = 145; FDV (ml) = 177; SDV (ml) = 206; MCC (ml) = 285; PIP1 = 46,2 (detrusor normocontractil).

Indicii manifestărilor anxietății: generalizate GAD-7 = 7 (anxietate ușoară), viscerele VSI = 32 (anxietate moderată). Indicii sensibilității senzitive generale și complexului vezico-uretral: SASS = 29 (stare normală de somatizare); scorul percepției intensității urgenței micționale (PPIUS) = 2 (moderată), chestionarul autopercepției vezicii urinare (PPBC) = 3 (probleme ușoare), gradul sensibilității vezicii urinare (SR-BD) = 30 min. (Gradul II). Indicii reglării vegetative suprasegmentare și distoniei vegetative: (PEVc) A1 = 0,71 mV (parasimpatic optimal); A2 = 3,49 mV (simpatic optimal); CDV = 28 (grad mediu de afectare vegetativă). Indicii activității reflectorii a trunchiului cerebral: excitabilitatea reflectorie al trunchiului cerebral ERTC = 1,44 (excitabilitate moderată).

Dinamica indicilor sub influența corecției cu aplicarea TDCS este prezentat în anexa 7.

Anexa 6. Caz clinic nr. 4. Varianta urologic-viscerală

Date anamnestice. Pacienta V.P. (59 ani, profesor), s-a adresat în luna august 2022, cu acuze de frecvență urinară (≥ 16 micții/zi), nocturie (3-4 micții/noapte), urgență micțională. Primele simptome, au început cu 10 ani în urmă.

Conform anamnezei obstetricale, pacienta a suportat două nașteri naturale, 1 cezariană. Menopauza apărută la vârsta de 49 de ani.

A urmat tratament medicamentos combinat (preparate agonist $\beta 3$ -adrenergic+anticolinergice sintetice) cu terapia comportamentală timp de 4 luni fără modificări esențiale ale simptomelor urinare. Din patologii concomitente pacienta acuză prezența stărilor anxios-depresive.

În corespundere cu guideline-urile EAU, AUA s-a efectuat diagnosticul VUH. Anamneza a fost analizată pentru evidențierea afecțiunilor cu influență asupra complexului vezico-uretral (figura 6.1.)

Diagnosticul clinic. Vezica urinară hiperactivă idiopatică refractară.

Indicii calendarului micțional: volumul total urinat în 24h (VTU/24h) = 1050 ml, capacitatea funcțională a vezicii urinare (CFV) = 180 ml, indicele nocturiei (IN) = 4 (prezența nocturiei), numărul micțiilor diurne (NMD) = 10 (polakiurie), numărul micțiilor nocturne (NMN) = 3 (nocturie), chestionarul vezicii urinare hiperactive (ICIQ-OAB scor total) = 7 (VUH moderat).

Evaluarea paraclinică minim-invazivă efectuată prin teste de urodynamică a pacientelor a stabilit: prima senzație de micțiune (FS) = 125 ml, prima dorință de micțiune (FDV) = 167ml; dorința puternică de micțiune (SDV) = 175ml; capacitatea maximă cistometrică a vezicii urinare (MCC) = 188ml. Contractilitatea mușchiului detrusor calculată în baza parametrilor urodinamici al fazei debit-presiune (PIP1) a constituit 55,7 (contractilitate moderată a detrusorului).

Reieșind din diagnosticul stabilit, durata maladiei mai mult de 10 ani, polimorfismului și farmacorezistenței terapeutice, pacienta a fost supusă diagnosticului etiopatogen urologic-cerebral, conform algoritmului propus (figura 6.2.).

Indicii manifestărilor anxietății: generalizate (GAD-7) = 14 (anxietate moderată), viscerale (VSI) = 34 (prezența moderată a anxietății).

Indicii sensibilității senzitive generale și complexului vezico-uretral: chestionarul amplificării somatosensoriale (SSAS) = 32 (stare înaltă de somatizare); scorul percepției intensității urgenței micționale (PPIUS) = 2 (moderat), chestionarul autopercepției vezicii urinare (PPBC) = 4 (probleme moderate), gradul sensibilității vezicii urinare (SR-BD) = 15 min. (Gradul III).

Indicii reglării vegetative suprasegmentare și distoniei vegetative: potențiale evocate vegetative cutanate (PEVc) A1 = 0,72 mV (parasimpatic optimal); A2 = 3,53 mV (simpatic moderat amplificat); chestionarul psihometric specific pentru evaluarea indicilor vegetativi obiectivi pe scala Vein (ICDGV) = 33 (grad moderat de afectare vegetativă).

Indicii activității reflectorii a trunchiului cerebral: excitabilitatea reflectorie al trunchiului cerebral (ERTC) = 1,41 (sporire slab-moderată a excitabilității).

În baza ipotezei propuse diagnosticul clinic și paraclinic este următor: *Vezica urinară hiperactivă (variantea urologic-viscerală)*.

Reieșind din varianta etiopatogenă am aplicat stimularea transcraniană directă cu curent continuu asupra insulei (*transcranial direct current stimulation - TDCS*), 12 zile de tratament (1 procedură/pe zi, 6 zile stimulare pe stânga/6 zile stimulare pe dreapta). Parametrii stimulării: Anodul s-a aplicat la mijlocul distanței între F7 și T3 pe stânga și între F8 și T4 pe dreapta (sistemul EEG 10-20). Electrocul catodal sa fost amplasat pe polul frontal controlateral (Fp2 la stimularea pe stânga și Fp1 la stimularea pe dreapta). Curentul aplicat a fost de 1 mA, timp de 15 minute.

La pacienta V.P., s-au atestat diferite modificări neesențiale ale indicilor clinici/paraclinici urologici, psihoemoționali, vegetativi suprasegmentari, activității trunchiului cerebral (Tabelul 6.2).

După cura de tratament cu aplicarea TDCS s-au constatat următoarele: indicii calendarului micțional VTU/24h (ml) = 1100; CFV (ml) = 205; IN = 3,5 (nocturie); NMD = 9 (polakiurie); NMN = 2; chestionarului simptomatic ICIQ-OAB (scor total) = 6 (VUH moderat), urodinamici: FS (ml) = 142; FDV (ml) = 174; SDV (ml) = 196; MCC (ml) = 230; PIP1 = 55 (contractilitate moderată a detrusorului).

Indicii manifestărilor anxietății: generalizate GAD-7 = 13 (anxietate moderată); viscerele VSI = 33 (prezența moderată a anxietății). Indicii sensibilității senzitive generale și complexului vezico-uretral: SASS = 31 (stare înaltă de somatizare); scorul percepției intensității urgenței micționale (PPIUS) = 2 (moderat), chestionarul autopercepției vezicii urinare (PPBC) = 4 (probleme moderate), gradul sensibilității vezicii urinare (SR-BD) = 15 min. (Gradul III). Indicii reglării vegetative suprasegmentare și distoniei vegetative: PEVc A1 = 0,71 mV (parasimpatic optimal); A2 = 3,5 mV (simpatic moderat amplificat); CDV = 32 (grad moderat de afectare vegetativă). Indicii activității reflectorii a trunchiului cerebral: excitabilitatea reflectorie al trunchiului cerebral (ERTC) = 1,39 (sporire slab-moderată a excitabilității).

Dinamica indicilor sub influența corecției cu aplicarea TDCS este prezentat în anexa 7.

Anexa 7. Analiza comparativă a efectelor TDCS asupra insulei la pacienți cu vezică urinară hiperactivă (caz clinic nr. 3 și nr. 4)

Caracteristici			Caz clinic nr. 3	Caz clinic nr. 4
Indicii calendarului micțional	VTU/24h (ml)		>19,3%	>4,7%
	CFV (ml)		>26,08%	>13,8%
	IN		<95,9%	<12,5%
	NMD		<35,7%	<10%
	NMN		<100%	<33,3%
Indicele Chestionarului simptomatic	ICIQ-OAB (scor total)		<28,5%	<14,2%
Indicii urodinamici	FS (ml)		>22,8%	>13,6%
	FDV (ml)		>41,6%	>4,1%
	SDV (ml)		>24,09%	>12%
	MCC (ml)		>29,5%	>22,3%
	PIP1		<12,8%	<1,2%
Indicii manifestărilor anxietății	GAD-7		<58,8%	<7,1%
	VSI		<13,5%	<2,9%
Indicii sensibilității senzitive generale și complexului vezico-uretral	SASS		<12,1%	<3,12%
	PPIUS		<33,3%	0%
	PPBC		<50%	0%
	SR-BD		<33,3%	0%
Indicii reglării vegetative suprasegmentare și distoniei vegetative	CDV		<26,3%	<3,03%
	PEV _c	A1 (mV)	<2,8%	<1,3%
		A2 (mV)	<34,2%	<0,84%
Indicele activității reflectorii a trunchiului cerebral	ERTC		<1,36%	<1,41%
Notă: % - dinamica după corecție versus până la corecție				

Anexa 8. Calendarul micțional pentru 24h

Calendarul va înregistra frecvența micțiilor, cantitatea per micție, imperiozitatea micției și aportul de lichide consumat de către pacient pe parcursul a 24 de ore.

Ora urinării	Data și ziua:				
	Volumul urinat (ml)	Imperiozitatea micției	Ora aportului de lichide	Volumul Consumat (ml)	Subliniați starea premicțională descrisă mai jos la fiecare urinare.
		1 - pot reține urina 30 min. 2 - pot reține urina 15 min. 3 - pot reține urina cel mult 5 min.			Nu am simțit nevoia să urinez, dar am făcut-o din alte motive) (0-1); Aș putea amâna urinarea atât timp cât este necesar, fără frica de a mă uda (1-2); Aș putea amâna urinarea pentru o perioadă scurtă de timp, fără frica de a mă uda (2-3); Nu am putut amâna urinarea, a trebuit să mă grăbesc la toaletă pentru a nu mă uda(3-4). Scăpări de urină (4-5).
		1 - pot reține urina 30 min. 2 - pot reține urina 15 min. 3 - pot reține urina cel mult 5 min.			Nu am simțit nevoia să urinez, dar am făcut-o din alte motive) (0-1); Aș putea amâna urinarea atât timp cât este necesar, fără frica de a mă uda (1-2); Aș putea amâna urinarea pentru o perioadă scurtă de timp, fără frica de a mă uda (2-3); Nu am putut amâna urinarea, a trebuit să mă grăbesc la toaletă pentru a nu mă uda(3-4). Scăpări de urină (4-5).
		1 - pot reține urina 30 min. 2 - pot reține urina 15 min. 3 - pot reține urina cel mult 5 min.			Nu am simțit nevoia să urinez, dar am făcut-o din alte motive) (0-1); Aș putea amâna urinarea atât timp cât este necesar, fără frica de a mă uda (1-2); Aș putea amâna urinarea pentru o perioadă scurtă de timp, fără frica de a mă uda (2-3); Nu am putut amâna urinarea, a trebuit să mă grăbesc la toaletă pentru a nu mă uda(3-4). Scăpări de urină (4-5).
		1 - pot reține urina 30 min. 2 - pot reține urina 15 min. 3 - pot reține urina cel mult 5 min.			Nu am simțit nevoia să urinez, dar am făcut-o din alte motive) (0-1); Aș putea amâna urinarea atât timp cât este necesar, fără frica de a mă uda (1-2); Aș putea amâna urinarea pentru o perioadă scurtă de timp, fără frica de a mă uda (2-3); Nu am putut amâna urinarea, a trebuit să mă grăbesc la toaletă pentru a nu mă uda(3-4). Scăpări de urină (4-5).
		1 - pot reține urina 30 min. 2 - pot reține urina 15 min. 3 - pot reține urina cel mult 5 min.			Nu am simțit nevoia să urinez, dar am făcut-o din alte motive) (0-1); Aș putea amâna urinarea atât timp cât este necesar, fără frica de a mă uda (1-2); Aș putea amâna urinarea pentru o perioadă scurtă de timp, fără frica de a mă uda (2-3); Nu am putut amâna urinarea, a trebuit să mă grăbesc la toaletă pentru a nu mă uda(3-4). Scăpări de urină (4-5).
		1 - pot reține urina 30 min. 2 - pot reține urina 15 min. 3 - pot reține urina cel mult 5 min.			Nu am simțit nevoia să urinez, dar am făcut-o din alte motive) (0-1); Aș putea amâna urinarea atât timp cât este necesar, fără frica de a mă uda (1-2); Aș putea amâna urinarea pentru o perioadă scurtă de timp, fără frica de a mă uda (2-3); Nu am putut amâna urinarea, a trebuit să mă grăbesc la toaletă pentru a nu mă uda(3-4). Scăpări de urină (4-5).
		1 - pot reține urina 30 min. 2 - pot reține urina 15 min. 3 - pot reține urina cel mult 5 min.			Nu am simțit nevoia să urinez, dar am făcut-o din alte motive) (0-1); Aș putea amâna urinarea atât timp cât este necesar, fără frica de a mă uda (1-2); Aș putea amâna urinarea pentru o perioadă scurtă de timp, fără frica de a mă uda (2-3); Nu am putut amâna urinarea, a trebuit să mă grăbesc la toaletă pentru a nu mă uda(3-4). Scăpări de urină (4-5).

Anexa 9. Chestionarul simptomelor vezicii urinare hiperactive (ICIQ-OAB)

Numărul inițial

ICIQ-OAB (UK English) 11/05
CONFIDENTIAL

ZIUA LUNA ANUL

Data curentă

Vezică urinară hiperactivă

Multi oameni prezintă simptome urinare o parte din timp. Noi încercăm să aflăm cât de mulți oameni prezintă simptome urinare și cât de mult îi deranjează ele. V-am fi recunoscători dacă ați putea să răspundeți la următoarele întrebări, gândindu-vă cum v-ați simțit, în medie, în ULTIMELE PATRU SĂPTĂMÂNI.

1. Vă rugăm să completați data nașterii dvs.:

ZIUA LUNA ANUL

2. Sunteți de sex (marcați o variantă):

Feminin Masculin

3a. Cât de des urinați în timpul zilei?

între 1 și 6 ori
între 7 și 8 ori
între 9 și 10 ori
între 11 și 12 ori
de 13 ori sau mai mult

3b. Cât de mult vă deranjează acest lucru?

Vă rugăm să încercați o cifră între 0 (deloc) și 10 (foarte mult)

deloc 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 foarte mult

4a. În timpul nopții, de câte ori trebuie să vă sculați ca să urinați, în medie?

nici o dată
o dată
de două ori
de trei ori
de patru ori sau mai mult

4b. Cât de mult vă deranjează acest lucru?

Vă rugăm să încercați o cifră între 0 (deloc) și 10 (foarte mult)

deloc 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 foarte mult

5a. Trebuie să vă grăbiți să mergeți la toaletă pentru a urina?

niciodată
ocazional
uneori
majoritatea timpului
tot timpul

5b. Cât de mult vă deranjează acest lucru?

Vă rugăm să încercați o cifră între 0 (deloc) și 10 (foarte mult)

deloc 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 foarte mult

6a. Aveți scurgeri de urină înainte să puteți ajunge la toaletă?

niciodată
ocazional
uneori
majoritatea timpului
tot timpul

6b. Cât de mult vă deranjează acest lucru?

Vă rugăm să încercați o cifră între 0 (deloc) și 10 (foarte mult)

deloc 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 foarte mult

Vă mulțumim foarte mult pentru că ați răspuns la aceste întrebări.

ICIQ-OAB

0 = lipsa manifestărilor clinice de VUH

<8 manifestări clinice moderate de VUH

> 8-16 severitate crescută a manifestărilor clinice de VUH

Quality of life QoL

Gr. I Ușor afectată 0-10

Gr. II Mediu afectată 20-30

Gr. III Grav afectată 30-40

Anexa 10. Instrumentul de apreciere a anxietății GAD-7

GAD-7

În <u>ultimele 2 săptămâni</u> , cât de des v-au deranjat următoarele probleme?	Deloc	Câteva zile	Peste jumătate din zile	Aproape zilnic
<i>(Folosiți bifa "✓" pentru a indica răspunsul)</i>				
1. Sentimentul de nervozitate, anxietate sau tensiune	0	1	2	3
2. Incapacitatea de a vă opri sau controla îngrijorarea	0	1	2	3
3. Îngrijorarea excesivă pentru diverse lucruri	0	1	2	3
4. Dificultăți de relaxare	0	1	2	3
5. O neliniște excesivă, din cauza căreia v-a fost-a fost dificil să stați liniștit	0	1	2	3
6. Apariția ușoară a enervării sau iritabilității	0	1	2	3
7. Un sentiment de teamă ca și cum s-ar putea întâmpla ceva groaznic	0	1	2	3

(For office coding: Total Score T ____ = ____ + ____ + ____)

Conceput de dr. Robert L. Spitzer, dr. Janet B.W. Williams, dr. Kurt Kroenke și colegii acestora, pe baza unui grant educațional din partea Pfizer Inc. Nu este necesară permisiunea acestora pentru a reproduce, traduce, afișa sau distribui prezentul document.

Anexa 11. Figuri descriptive ale indicilor urologici, psihovegetativi, activității trunchiului cerebral și calității vieții în funcție de variantele de asociere a activității parasimpatice/simpatice suprasegmentare

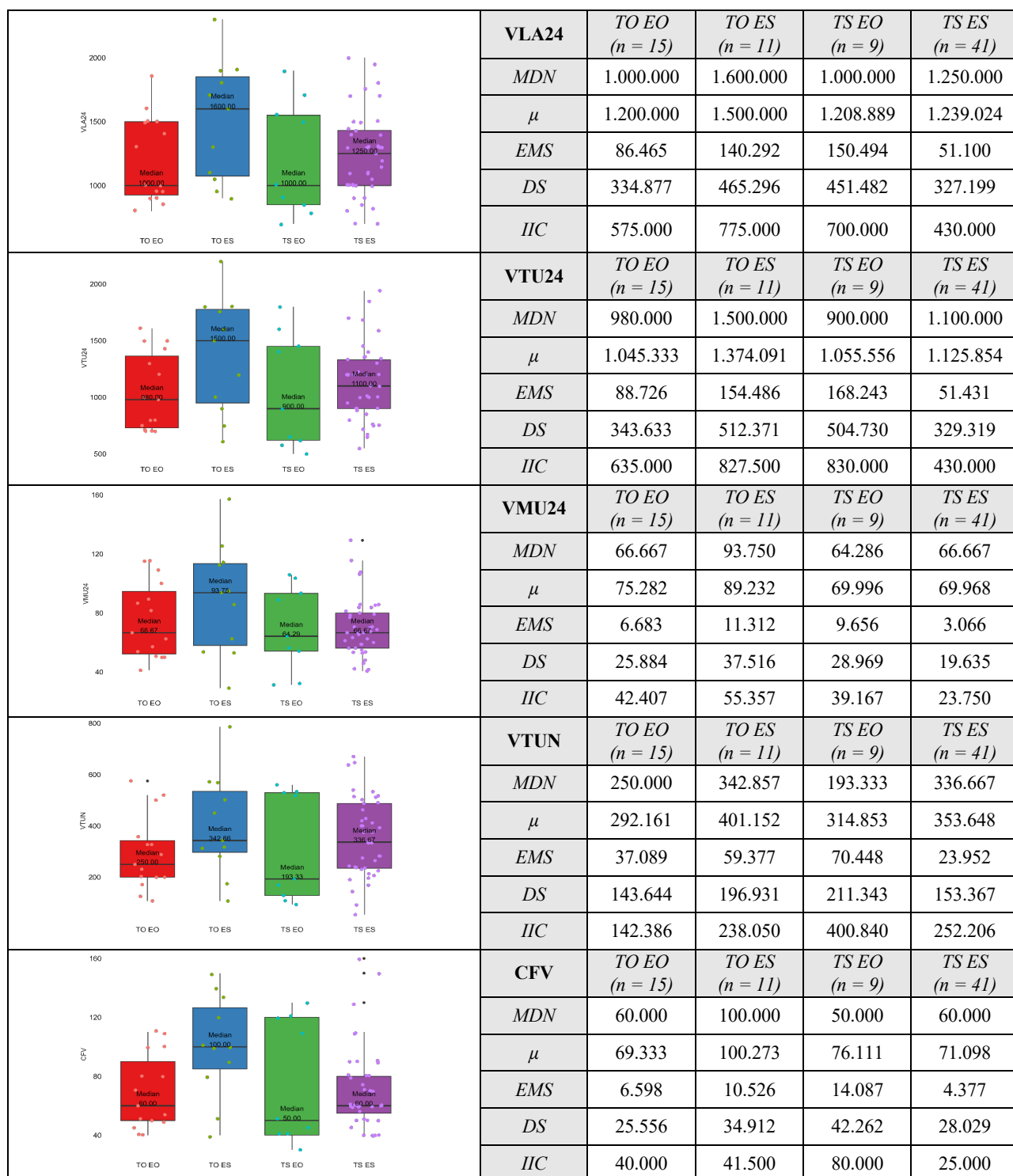


Figura A9.1. Indicii autoraportați ai volumului funcțional al vezicii urinare (calendar micțional) la femei cu vezica urinară hiperactivă în funcție de variantele de asociere a activității parasimpatice/simpatice suprasegmentare

Notă: Abrevieri utilizate: TO – activitate trofotropă optimă, TS – activitate trofotropă sporită; EO – activitate ergotropă optimă, ES – activitate ergotropă sporită; VLA24 – volum lichid administrat (24 ore); VTU24 – volum total urinat (24 ore); VMU – volum mediu urinat (24 ore); VTUN – volum total urinat nocturn + volumul primii

micțiuni (dimineața următoare); CFV – capacitatea funcțională a vezicii urinare (volumul maxim urinat/24 ore); MDN – mediana; μ – media; EMS – eroarea medie standard; DS – deviația standardă; IIC – interval intercvartilic.

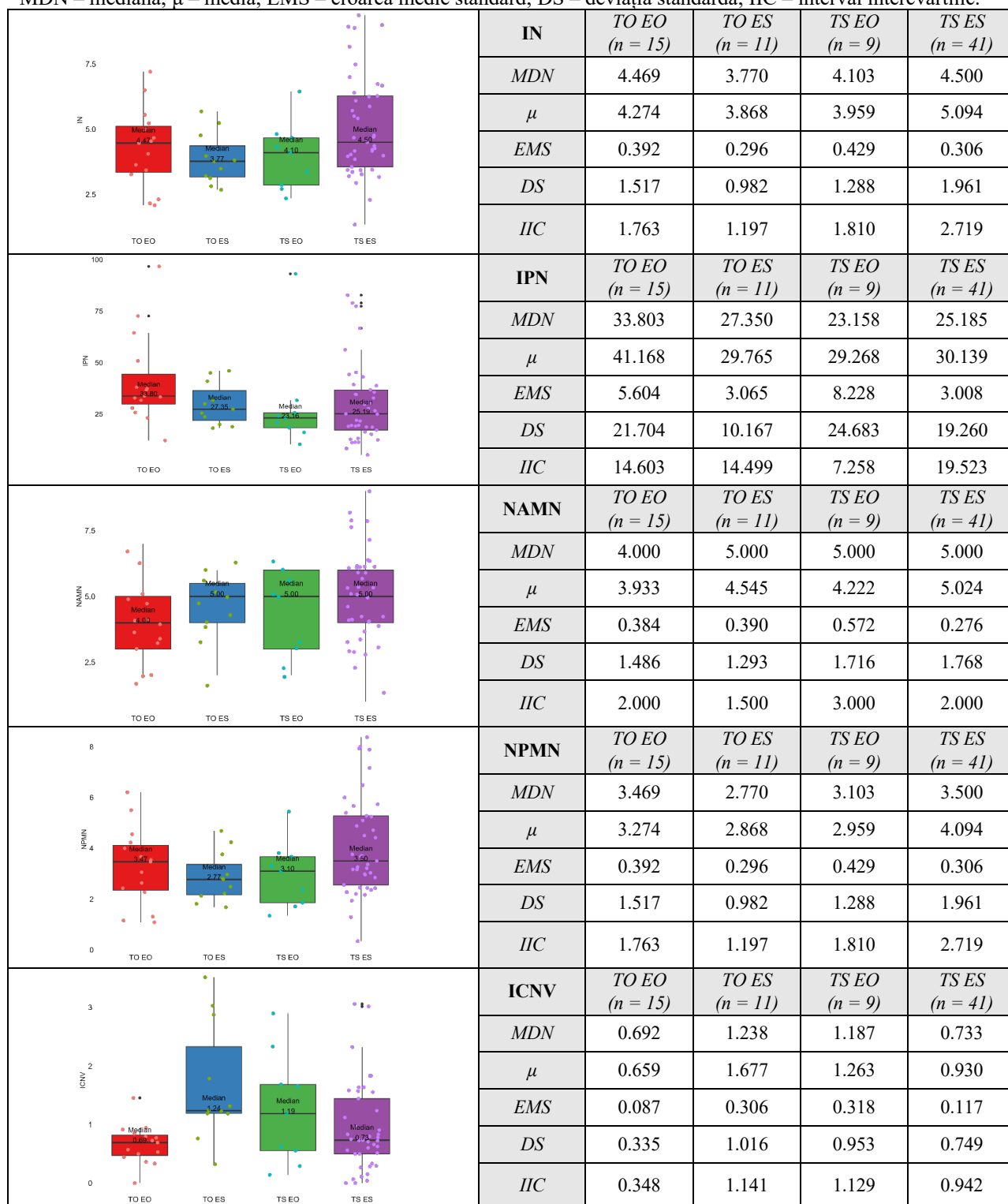


Figura A9.2. Indicii autoraportați ai nocturiei (calendar micțional) la femei cu vezica urinară hiperactivă în funcție de variantele de asociere a activității parasimpatice/simpatice suprasegmentare

Notă: Abrevieri utilizate: TO – activitate trofotropă optimă, TS – activitate trofotropă sporită; EO – activitate ergotropă optimă, ES – activitate ergotropă sporită; IN – indicele nocturiei; IPN – indicele poliuriei nocturne; NAMN – numărul actual al micțiunilor nocturne; NPMN – numărul presupus al micțiunilor nocturne; ICNV – indicele capacității funcționale nocturne ale vezicii urinare; MDN – mediana; μ – media; EMS – eroarea medie standard; DS – deviația standardă; IIC – interval intercvartilic.

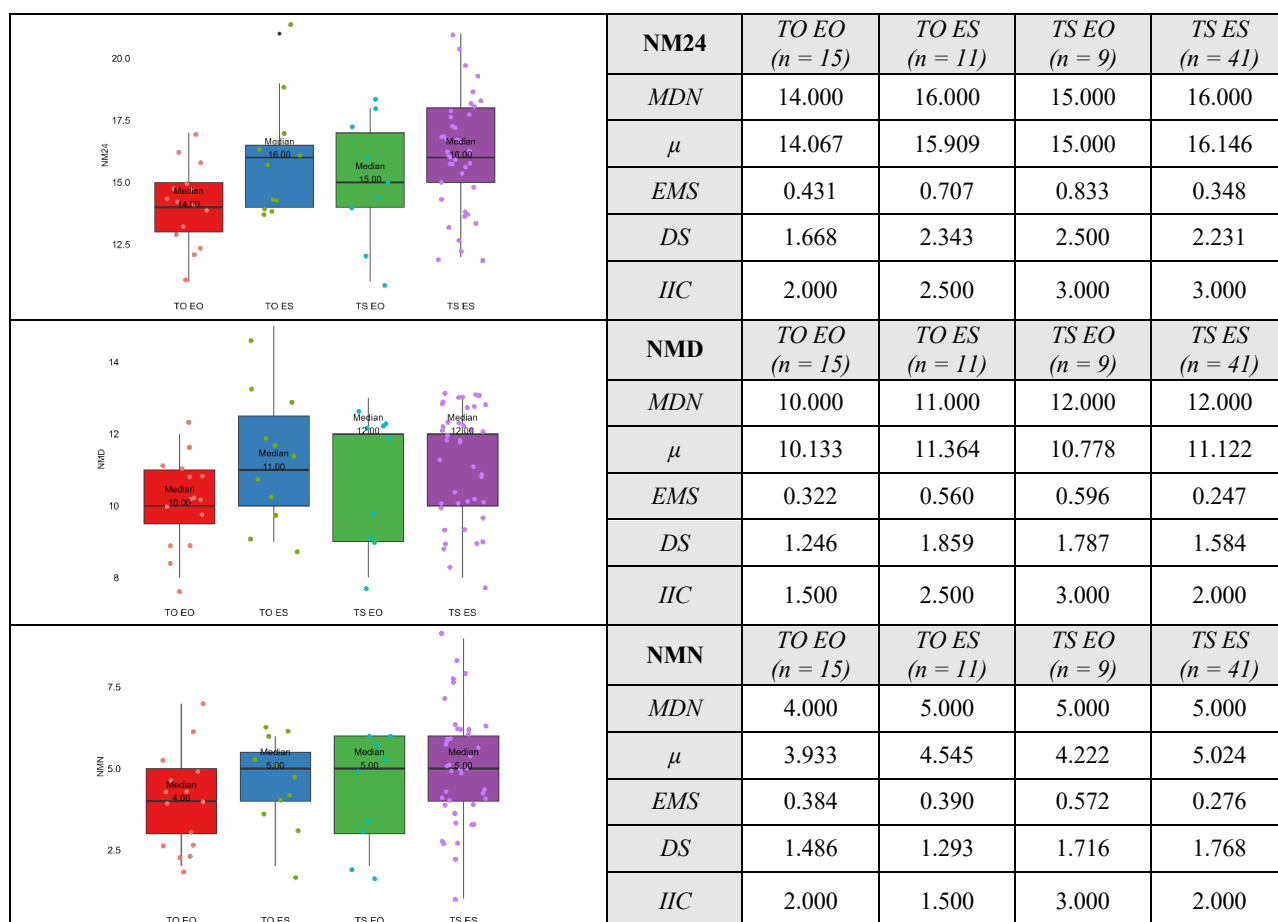


Figura A9.3. Indicii autoraportați de frecvență a micțiunilor (calendar micțional) la femei cu vezică urinară hiperactivă în funcție de variantele de asociere a activității parasimpatice/simpatice suprasegmentare

Notă: Abrevieri utilizate: TO – activitate trofotropă optimă, TS – activitate trofotropă sporită; EO – activitate ergotropă optimă, ES – activitate ergotropă sporită; NM24 – numărul micțiunilor (24 ore); NMD – numărul micțiunilor diurne; NMN – numărul micțiunilor nocturne; MDN – mediana; μ – media; EMS – eroarea medie standard; DS – deviația standardă; IIC – interval intercvartilic.

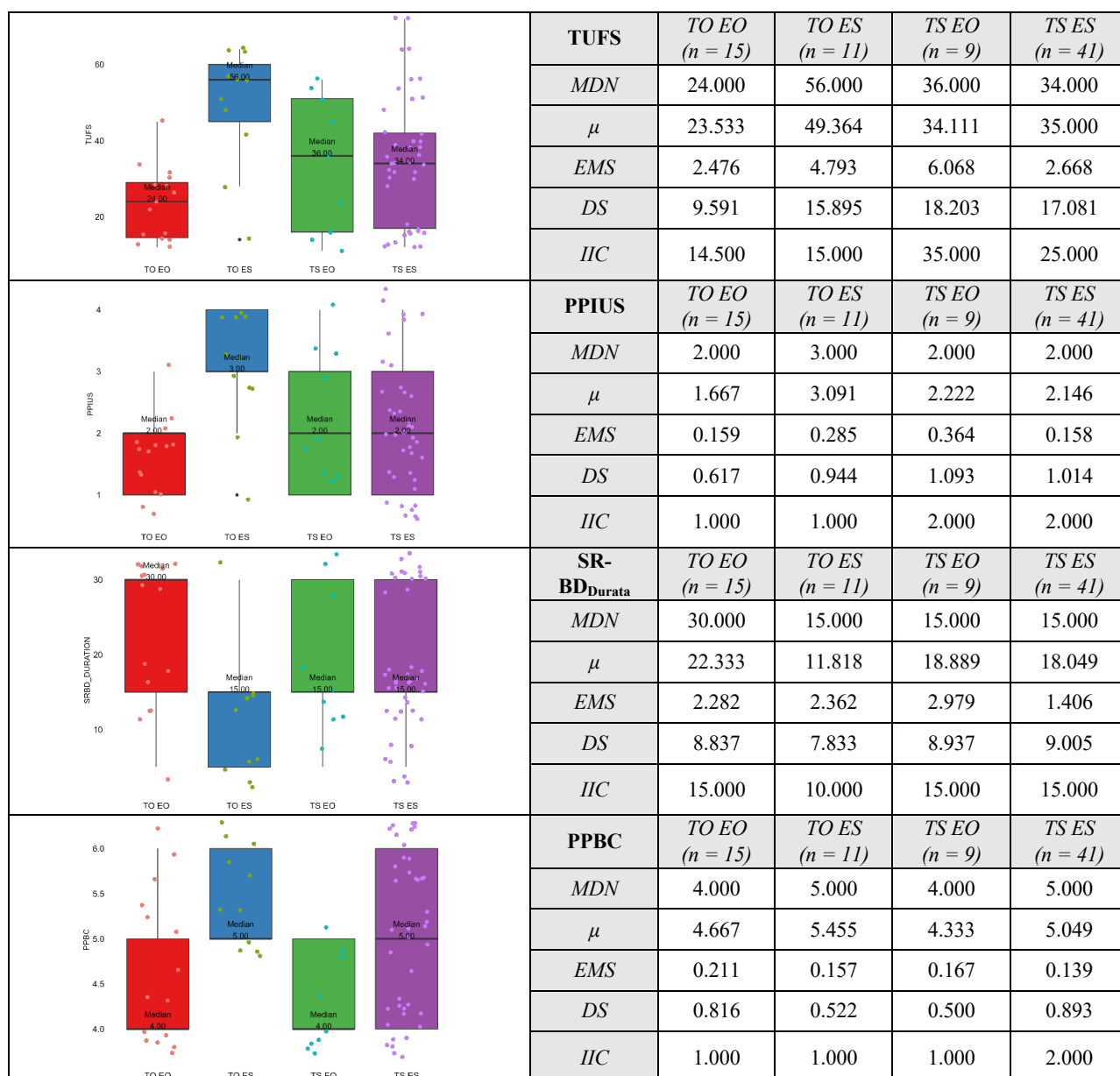


Figura A9.4. Indicii autoraportați de sensibilitate a vezicii urinare (calendar micțional) la femei cu vezica urinară hiperactivă în funcție de variantele de asociere a activității parasimpatice/simpatice suprasegmentare

Notă: Abrevieri utilizate: TO – activitate trofotropă optimă, TS – activitate trofotropă sporită; EO – activitate ergotropă optimă, ES – activitate ergotropă sporită; TUFS – indicele total al urgenței micționale; PPIUS – scorul mediu al percepției pacientului privind intensitatea urgenței micționale; PPBC – percepția pacientului privind starea vezicii urinare; SR-BD_{durata} – durata de reținere a urinei; MDN – mediana; μ – media; EMS – eroarea medie standard; DS – deviația standardă; IIC – interval intercvartilic.

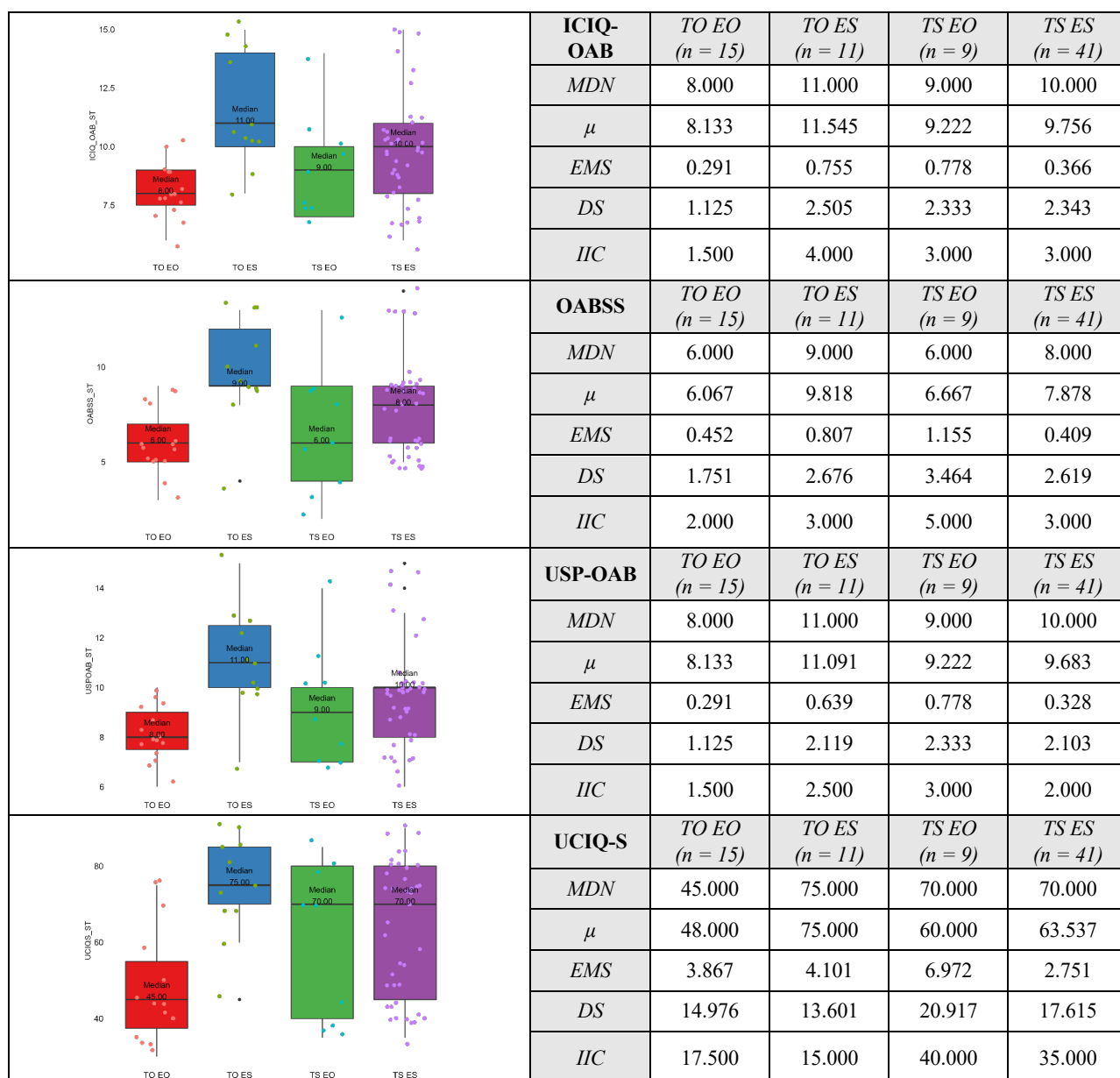
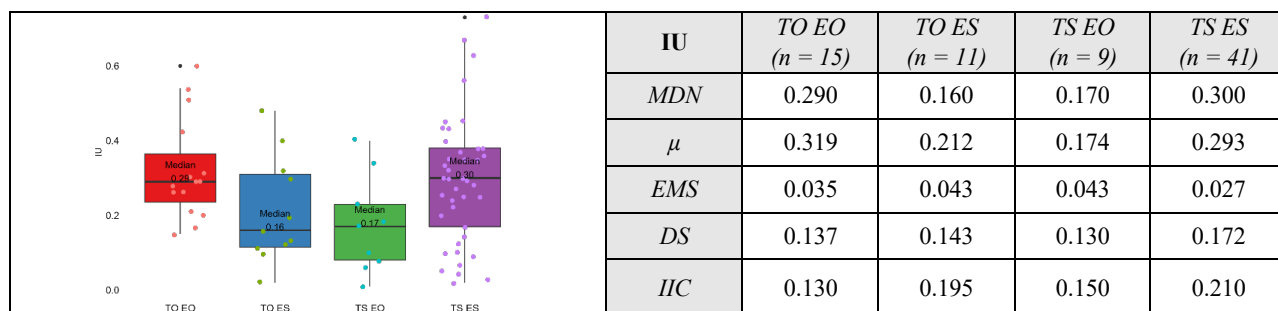
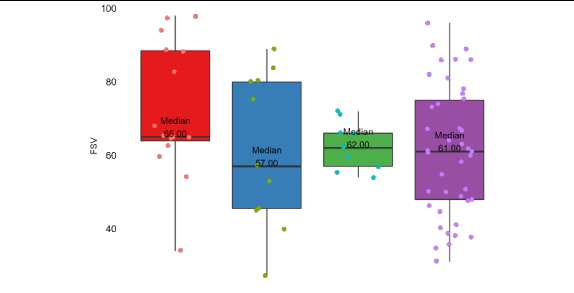
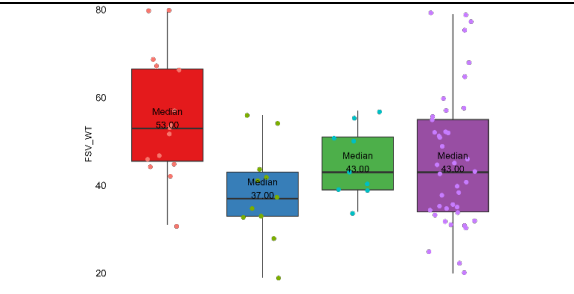
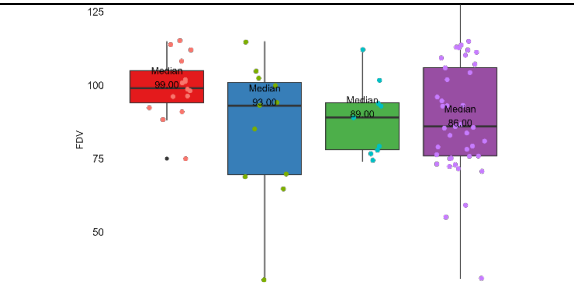
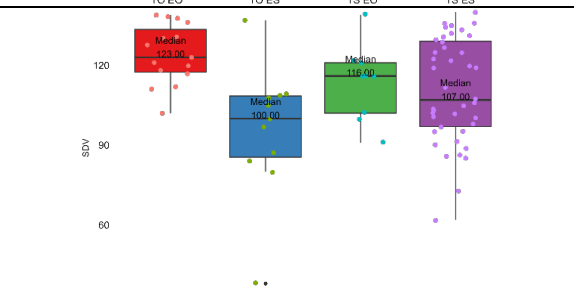
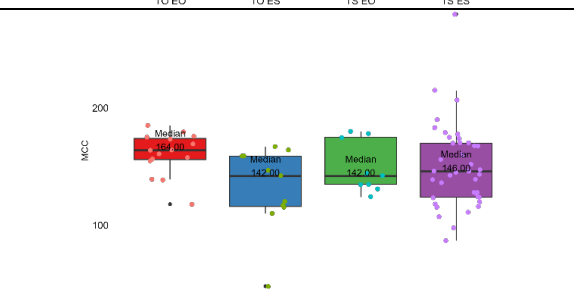
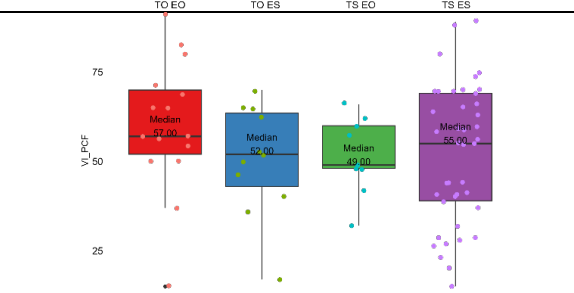


Figura A9.5. Scorurile totale ale chestionarelor simptomatice la femei cu vezica urinară hiperactivă (scorurile totale) în funcție de variantele de asociere a activității parasimpatice/simpatice suprasegmentare

Notă: Abrevieri utilizate: TO – activitate trofotropă optimă, TS – activitate trofotropă sporită; EO – activitate ergotropă optimă, ES – activitate ergotropă sporită; ICIQ-OAB – *International Consultation on Incontinence Questionnaire – Overactive Bladder Module*; OABSS – *Overactive Bladder Symptom Score*; USP-OAB – *Urinary Symptom Profile - OAB*; UCIQ-S – *Urgency Severity and Impact Questionnaire*; MDN – mediana; μ – media; EMS – eroarea medie standard; DS – deviația standardă; IIC – interval intercvartilic.



	FSV	<i>TO EO</i> (<i>n</i> = 15)	<i>TO ES</i> (<i>n</i> = 11)	<i>TS EO</i> (<i>n</i> = 9)	<i>TS ES</i> (<i>n</i> = 41)
	<i>MDN</i>	65.000	57.000	62.000	61.000
	μ	72.533	61.455	62.556	61.073
	<i>EMS</i>	4.706	6.315	2.212	2.780
	<i>DS</i>	18.228	20.945	6.635	17.802
	<i>IIC</i>	24.500	34.500	9.000	27.000
	FSV_{WT}	<i>TO EO</i> (<i>n</i> = 15)	<i>TO ES</i> (<i>n</i> = 11)	<i>TS EO</i> (<i>n</i> = 9)	<i>TS ES</i> (<i>n</i> = 41)
	<i>MDN</i>	53.000	37.000	43.000	43.000
	μ	55.533	38.364	45.333	45.854
	<i>EMS</i>	3.675	3.248	2.703	2.414
	<i>DS</i>	14.232	10.773	8.109	15.454
	<i>IIC</i>	21.000	10.000	12.000	21.000
	FDV	<i>TO EO</i> (<i>n</i> = 15)	<i>TO ES</i> (<i>n</i> = 11)	<i>TS EO</i> (<i>n</i> = 9)	<i>TS ES</i> (<i>n</i> = 41)
	<i>MDN</i>	99.000	93.000	89.000	86.000
	μ	99.200	84.727	88.667	88.537
	<i>EMS</i>	2.740	7.033	4.295	3.016
	<i>DS</i>	10.611	23.324	12.884	19.311
	<i>IIC</i>	11.000	31.500	16.000	30.000
	SDV	<i>TO EO</i> (<i>n</i> = 15)	<i>TO ES</i> (<i>n</i> = 11)	<i>TS EO</i> (<i>n</i> = 9)	<i>TS ES</i> (<i>n</i> = 41)
	<i>MDN</i>	123.000	100.000	116.000	107.000
	μ	124.267	95.818	113.667	110.610
	<i>EMS</i>	2.902	7.450	4.740	3.049
	<i>DS</i>	11.241	24.710	14.221	19.523
	<i>IIC</i>	16.000	23.000	19.000	32.000
	MCC	<i>TO EO</i> (<i>n</i> = 15)	<i>TO ES</i> (<i>n</i> = 11)	<i>TS EO</i> (<i>n</i> = 9)	<i>TS ES</i> (<i>n</i> = 41)
	<i>MDN</i>	164.000	142.000	142.000	146.000
	μ	160.867	131.636	149.333	150.366
	<i>EMS</i>	4.609	10.544	7.352	5.549
	<i>DS</i>	17.852	34.969	22.057	35.532
	<i>IIC</i>	18.000	43.000	40.000	46.000
	VI_{PCF}	<i>TO EO</i> (<i>n</i> = 15)	<i>TO ES</i> (<i>n</i> = 11)	<i>TS EO</i> (<i>n</i> = 9)	<i>TS ES</i> (<i>n</i> = 41)
	<i>MDN</i>	57.000	52.000	49.000	55.000
	μ	60.000	50.545	51.556	52.195
	<i>EMS</i>	4.863	4.676	3.583	3.014
	<i>DS</i>	18.834	15.507	10.748	19.302
	<i>IIC</i>	18.000	20.500	12.000	30.000

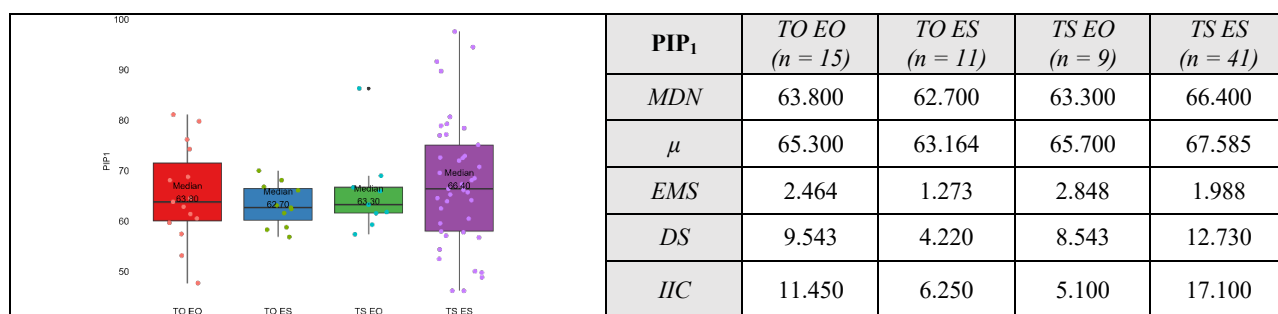


Figura A9.6. Indicii urodinamici la femei cu vezica urinară hiperactivă în funcție de variantele de asociere a activității parasimpatice/simpatice suprasegmentare

Notă: Abrevieri utilizate: TO – activitate trofotropă optimă, TS – activitate trofotropă sporită; EO – activitate ergotropă optimă, ES – activitate ergotropă sporită; IU – Indexul urinării (Q_{ave}/Q_{max}); FSV – prima senzație de urinare (ml); FSV_{WT} – prima senzație de urinare, proba apă (ml); FDV – prima dorință de urinare (ml); SDV – dorință puternică de urinare (ml); MCC – capacitatea cistometrică maximă a vezicii urinare (ml); VI_{PCF} – volumul infuzat la prima contracție fazică (ml); PIP₁ – Presiunea izovolumetrică estimată – modificat; MDN – mediana; μ – media; EMS – eroarea medie standard; DS – deviația standardă; IIC – interval intercvartilic.

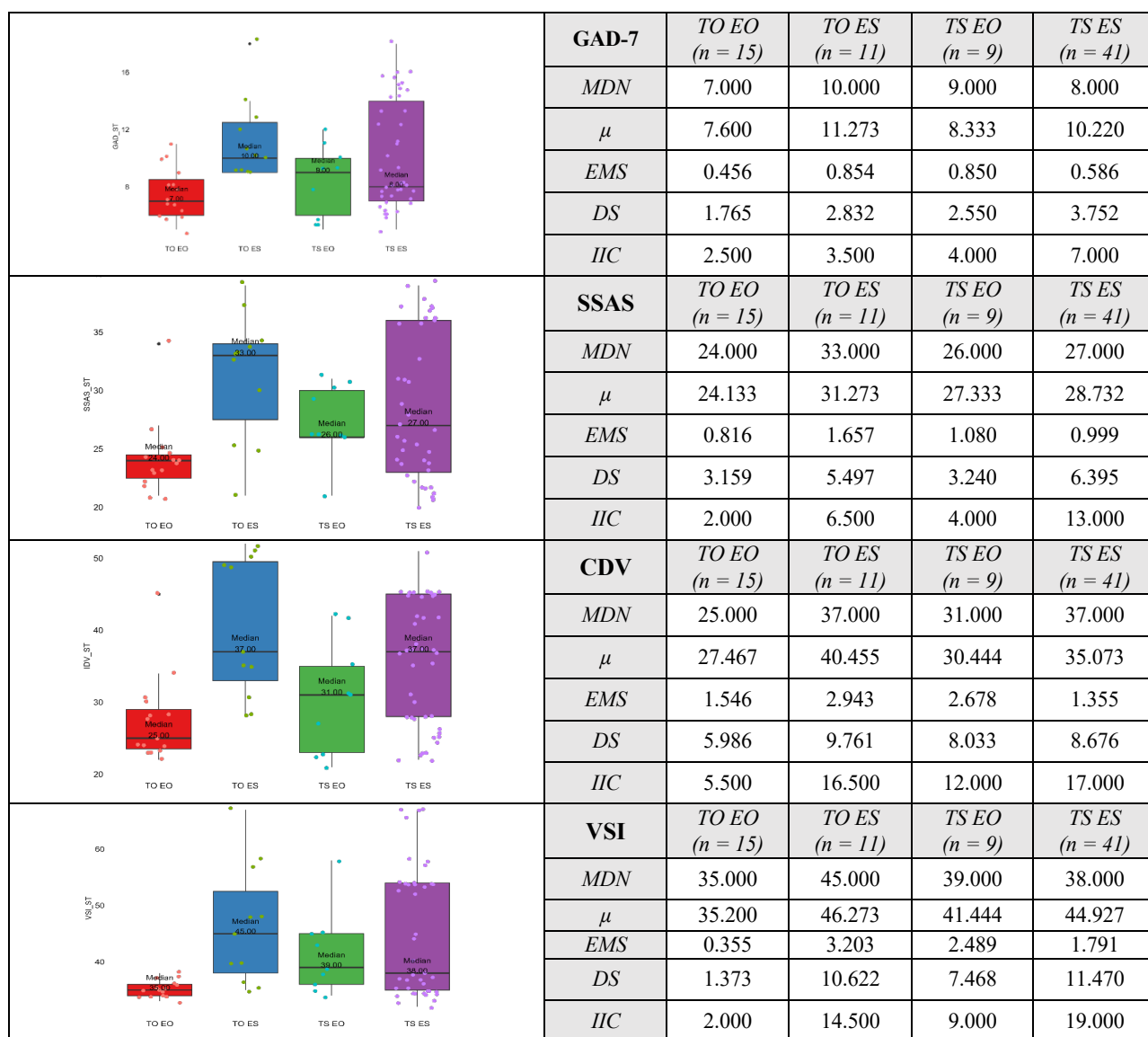


Figura A9.7. Indicii psiho-vegetativi la femei cu vezica urinară hiperactivă în funcție de variantele de asociere a activității parasimpatice/simpatice suprasegmentare

Notă: Abrevieri utilizate: TO – activitate trofotropă optimă, TS – activitate trofotropă sporită; EO – activitate ergotropă optimă, ES – activitate ergotropă sporită; GAD-7 – anxietate generalizată; SSAS – scala amplificării somato-senzoriale; CDV – chestionarul distoniei vegetative; VSI – sensibilitatea viscerală asociată anxietății; MDN – mediana; μ – media; EMS – eroarea medie standard; DS – deviația standardă; IIC – interval intercvartilic.

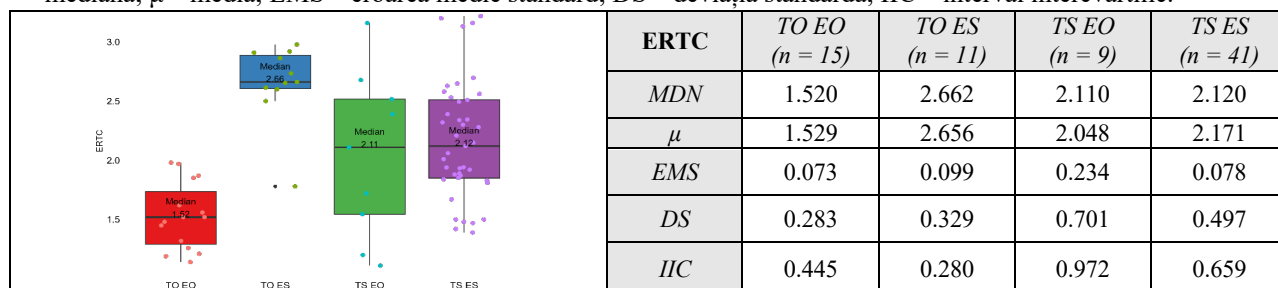


Figura A9.8. Activitatea reflectorie a trunchiului cerebral (ERTC) la femei cu vezica urinară hiperactivă în funcție de variantele de asociere a activității parasimpatice/simpatice suprasegmentare

Notă: Abrevieri utilizate: TO – activitate trofotropă optimă, TS – activitate trofotropă sporită; EO – activitate ergotropă optimă, ES – activitate ergotropă sporită; MDN – mediana; μ – media; EMS – eroarea medie standard; DS – deviația standardă; IIC – interval intercvartilic.

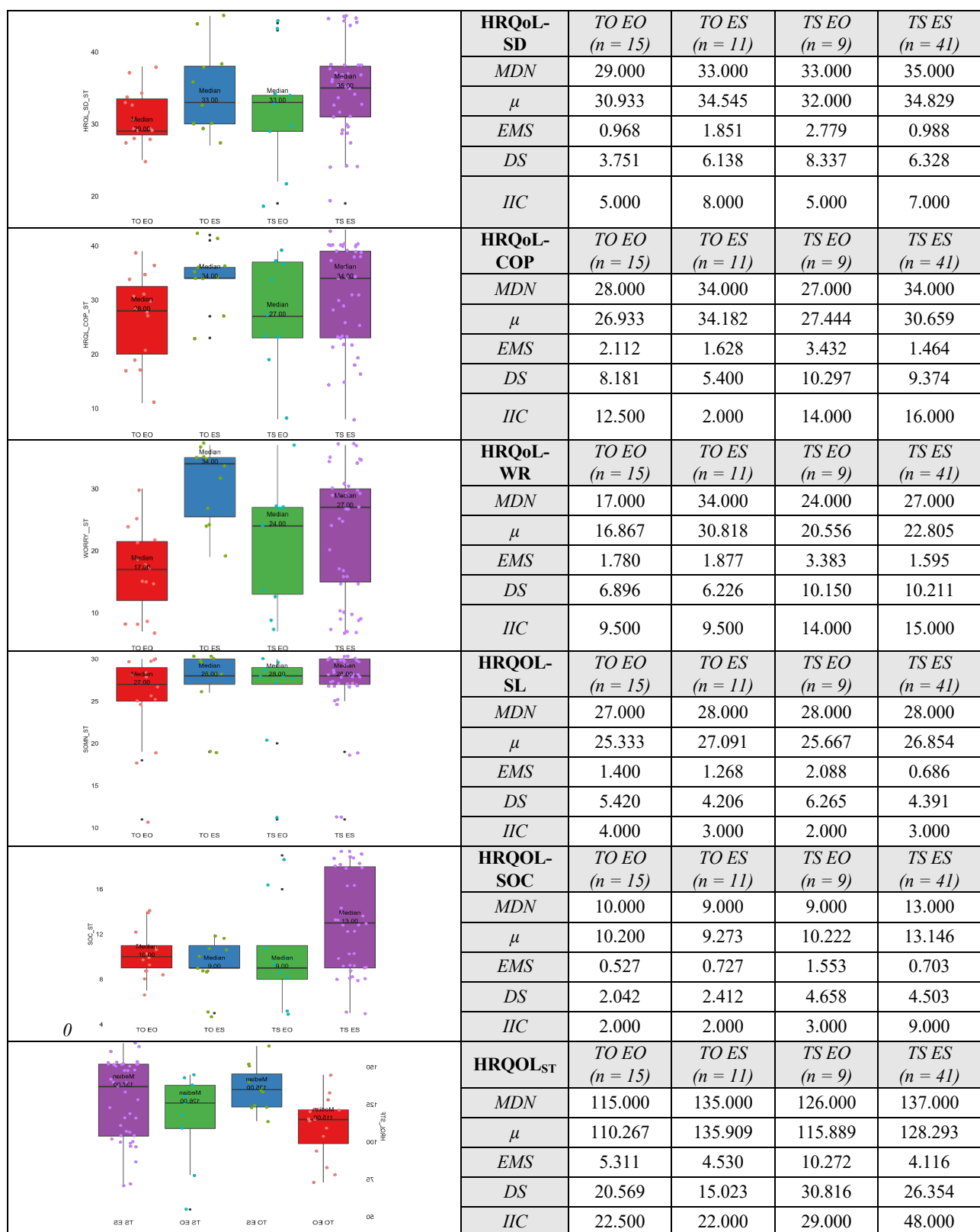


Figura A9.9. Indicii de impact a vezicii urinare hiperactive asupra calității vieții (HRQoL) la femei în funcție de variantele de asociere a activității parasimpatice/simpatice suprasedimentare

Notă: Abrevieri utilizate: TO – activitate trofotropă optimă, TS – activitate trofotropă sporită; EO – activitate ergotropă optimă, ES – activitate ergotropă sporită; HRQoL-SD – subscale *Deranjament provocat de simptome*; HRQoL-COP – subscale *Coping*; HRQoL-WR – subscale *Îngrijorare*; HRQoL-SL – subscale *Somn*; HRQoL-SOC – subscale *Social*; HRQoL-ST – scor total (HRQoL); MDN – mediana; μ – media; EMS – eroarea medie standard; DS – deviația standardă; IIC – interval intercvartilic.

Anexa 12. Implementarea rezultatelor cercetărilor științifice



INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA

Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate

Pag. 1 / 1

APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
academician al AȘM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Stanislav GROPPA

2024

ACTUL nr. 2 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-practic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** „EVALUAREA INDICILOR UROLOGICI ȘI PSIHO-VEGETATIVI LA PACIENTE ÎN PERIOADA REPRODUCTIVĂ ȘI CLIMACTERICĂ CU VEZICA URINARĂ HIPERACTIVĂ”
2. **Autori:** IVANOV Mihaela, medic, doctorandă, asist.univ., CEBAN Emil, dr.hab.șt.med., prof. univ., Membru corespondent al AȘM, LACUSTA Victor dr.hab.șt.med., prof. univ., Academician al AȘM, Om Emerit.
3. **Numărul inovației:** Nr. 6161 din 02 Ianuarie 2024
4. **Unde și când a fost implementată:** IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, mun. Chișinău, în perioada anilor 2020 - 2024
5. **Eficacitatea implementării:** Diagnosticul complex al vezicii urinare hiperactive, integrând calendarul micțional, chestionarele clinice și asupra impactului calității vieții, investigația de urodynamică cu examenul sistemului nervos vegetativ suprasegmentar și evaluarea stării psiho-emoționale este esențial pentru o evaluare comprehensivă în stabilirea gravității și evoluției bolii. Această abordare holistică contribuie la îmbunătățirea calității vieții pacienților și la gestionarea mai eficientă a acestei afecțiuni.
6. **Rezultatele:** În aspect diagnostic și de monitorizare a pacienților cu OAB, indicele vegetativ suprasegmentar simpatic are o importanță clinică practică mare deoarece este asociat atât cu prezența cât și expresia dereglărilor urologice. Indicii chestionarelor clinice, urodinamice, psiho-vegetative la pacienții OAB (scorurile totale) au prezentat diferențe semnificative privind valorile medii între loturile de pacienți cu OAB de diferit grup de vârstă, cu valori mai mari la femei în perioada climacterică față de cele de vârstă reproductivă ($p < 0.001$). Implementarea în clinica urologică a indicilor vegetativi suprasegmentari simpatici va spori calitatea diagnosticului și monitorizării pacienților cu OAB.

Prezența inovației este implementată conform descrierii în cerere.

Șef departament, Departamentul Cercetare,
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Elena RAEVSCHI

Director IMSP SCR „TIMOFEI MOȘNEAGA”
dr. șt. med., conf. univ.

Andrei UNCUTA



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6161

Pentru inovația cu titlul
**EVALUAREA INDICILOR UROLOGICI ȘI PSIHO-
VEGETATIVI LA PACIENTE ÎN PERIOADA
REPRODUCTIVĂ ȘI CLIMACTERICĂ CU VEZICA
URINARĂ HIPERACTIVĂ**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

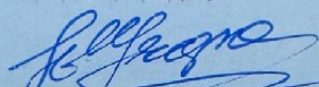
Se recunoaște calitatea de autor(i)

**IVANOV Mihaela, CEBAN Emil,
LACUSTA Victor**



Data eliberării

02 ianuarie 2024


(Semnătura autorizată)



INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA

Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate

Pag. 1 / 1

APROB

Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
academician al ASM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Stanislav GROPPA
"24" Ianuarie 2024

ACTUL nr.3
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** „ALGORITMUL DE DIAGNOSTIC A PACIENTELOR CU VEZICA URINARĂ HIPERACTIVĂ CU INCLUDEREA INDICILOR UROLOGICI ȘI PSIHO-VEGETATIVI”
2. **Autori:** IVANOV Mihaela, medic, doctorandă, asist.univ., CEBAN Emil, dr.hab.șt.med., prof. univ., Membru corespondent al AȘM, LACUSTA Victor dr.hab.șt.med., prof. univ., Academician al AȘM, Om Emerit.
3. **Numărul inovației:** Nr.6162 din 02 Ianuarie 2024
4. **Unde și când a fost implementată:** IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, mun. Chișinău, în perioada anilor 2020 - 2024
5. **Eficacitatea implementării:** Aplicare în procesul diagnostic a unor noi indici, reieșind din ipotezele și conceptele moderne analizate dintre dereglările vegetative generale și indicii clinici și urodinamici și psihoemoționali a pacienților OAB va permite medicilor să înțeleagă mai bine interacțiunile complexe dintre diferite sisteme ale organismului. Integrarea evaluării urodinamice, a aspectelor vegetative și a componentelor psihoemotionale oferă o perspectivă mai completă și detaliată asupra stării pacientului.
6. **Rezultatele:** Prezența unui component ergotrop sporit la pacienți cu OAB, indiferent de nivelul activității trofotrope (optim/sporit) este asociată cu o agravare a tabloului clinic a bolii, cu valori mai severe a multipli indici diagnostici, în special în varianta trofotrop optim - ergotrop sporit. Componentul vegetativ suprasegmentară simpatică tinde să prezinte o influență mai semnificativă asupra indicilor ce descriu experiența subiectivă a OAB (starea psiho-emoțională, calitatea vieții, povara simptomatică autoraportată prin chestionare) decât asupra celor instrumentali obiectivi (calendar micțional, urodinamica).

Prezența inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Șef departament, Departamentul Cercetare,
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Elena RAEVSCHI

Director IMSP SCR „TIMOFEI MOȘNEAGA”
dr. șt. med., conf. univ.

Andrei UNCUȚA



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6162

Pentru inovația cu titlul
**ALGORITMUL DE DIAGNOSTIC A
PACIENTELOR CU VEZICA URINARĂ
HIPERACTIVĂ CU INCLUDEREA INDICILOR
UROLOGICI ȘI PSIHO-VEGETATIVI**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**IVANOV Mihaela, CEBAN Emil,
LACUSTA Victor**



Data eliberării

02 ianuarie 2024

L.S.

(Semnătura autorizată)



REPUBLICA MOLDOVA

Agencia de Stat pentru
Proprietatea Intelectuala

ADEVERINTA

privind inscrierea obiectelor
dreptului de autor si ale drepturilor conexe

SERIA OS NR. 7781

DIN 12.02.2024

eliberata in temeiul Legii nr. 230/2022 privind dreptul de autor
si drepturile conexe, prin care se confirma inscrierea obiectului de pe verso
in Registrul de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor si drepturile conexe



Director general

CHIȘINĂU



REPUBLICA MOLDOVA

Agencia de Stat pentru
Proprietatea Intelectuala

ADEVERINTA

privind inscrierea obiectelor
dreptului de autor si ale drepturilor conexe

SERIA OS NR. 7783

DIN 12.02.2024

eliberata in temeiul Legii nr. 230/2022 privind dreptul de autor
si drepturile conexe, prin care se confirma inscrierea obiectului de pe verso
in Registrul de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor si drepturile conexe



Director general

CHISINAU



REPUBLICA MOLDOVA

Agencia de Stat pentru
Proprietatea Intellectuala

ADEVERINTA

privind inscrierea obiectelor
dreptului de autor si ale drepturilor conexe

SERIA OS NR. 7782

DIN 12.02.2024

eliberata in temeiul Legii nr. 230/2022 privind dreptul de autor
si drepturile conexe, prin care se confirma inscrierea obiectului de pe verso
in Registrul de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor si drepturile conexe



Director general

CHISINAU



REPUBLICA MOLDOVA

Agencia de Stat pentru
Proprietatea Intelectuala

ADEVERINTA

privind inscrierea obiectelor
dreptului de autor si ale drepturilor conexe

SERIA OS NR. 7780

DIN 12.02.2024

eliberata in temeiul Legii nr. 230/2022 privind dreptul de autor
si drepturile conexe, prin care se confirma inscrierea obiectului de pe verso
in Registrul de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor si drepturile conexe



Director general

CHIȘINĂU

DIPLÔME



SALON INTERNATIONAL DES INVENTIONS GENÈVE

Après examen, le Jury International a décidé

de remettre à: Emil CEBAN, Aurelian GULEA, Mihaela IVANOV Roman RUSNAC,
Vasilii GRAUR, Andrei GALESCU, Greta BĂLAN, Victor ȚAPCOV,
Vasile LOZAN

pour l'invention: Agents antibactériens et diagnostic de la vessie hyperactive



Genève, le 19 avril 2024


Le Président du Jury: David Taji


Le Président du Salon: Jean-Luc Vincent

EUROPEAN EXHIBITION OF CREATIVITY AND INNOVATION



EUROINVENT DIPLOMA

is awarded to:



UNDER THE PATRONAGE OF

MINISTERUL CERCETĂRII,
INOVARII ȘI DIGITALIZĂRII

GOLD MEDAL

**Diagnostic algorithm for patients with overactive bladder including urological and
psychovegetative indices**

Ivanov Mihaela, Ceban Emil, Lacusta Victor

President of International Jury
Prof.Dr.Eng. Mohd Mustafa Al Bakri ABDULLAH

President of Scientific Committee
Prof.Dr. Ion SANDU

Iasi, Romania
June 8, 2024



LISTA PUBLICAȚIILOR ȘTIINȚIFICE

la care au fost prezentate rezultatele cercetărilor

la teza de doctor în științe medicale,

cu tema „Diagnosticul vezicii urinare hiperactive la femei și impactul sistemului nervos vegetativ”,

realizată în cadrul Catedrei de urologie și nefrologie chirurgicală de către Dna **IVANOV Mihaela**, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**

- ✓ **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale***

1. **Ivanov M.**, Colasurdo J., Galescu A., Lacusta V., Ceban E. Overactive bladder: correlation between urodynamic values and psycho-emotional indices in women. In: *Archives of the Balkan Medical Union*, 2023; 58(4): 358-367. (IF:0.125) DOI: <https://doi.org/10.31688/ABM U.2023.58.4.07>
2. **Ivanov M.**, Ceban E. The importance of multimodal diagnostic methods for therapeutic decision making for overactive bladder in women. In: *Medicine and Pharmacy Reports*, 2024; (Ahead of print: <https://medpharmareports.com/index.php/mpr/article/view/2669>) (IF:1.98) DOI: 10.15386/mpr-2669

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

- ✓ **articole în reviste de categoria B**

3. **Ivanov M.**, Ceban E. Importanța diagnosticului preoperator urodynamic în tratamentul injectabil cu toxina botulinică la pacienți cu detrusor hiperactiv idiopatic. In: *Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”*, 2022;1:50-57. DOI: <https://doi.org/10.52673/18570461.22.1-64.07>
4. **Ivanov M.**, Ceban E. Variability of urodynamic parameters in patients with idiopathic overactive bladder before intradetrusor botulinum toxin injections. In: *Moldovan Journal of Health Sciences*, 2022; 28(2): 5-12. DOI: <https://doi.org/10.52645/MJHS.2022.2.01>
5. **Ivanov M.**, Ceban E. Importance of urodynamic testing prior to treatment for overactive bladder in women. In: *Moldovan Journal of Health Sciences*, 2022; 29(3): 21-26. DOI: <https://doi.org/10.52645/MJHS.2022.3.04>
6. **Ivanov M.** Vezica urinară hiperactivă la femei: aspecte etiopatogene și clinic. In: *Arta Medica*, 2023; 2(87):61-72. DOI: 10.5281/zenodo.8213045

- **Articole în lucrările conferințelor științifice:**

- ✓ **internaționale desfășurate în Republica Moldova**

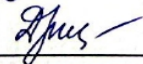
7. **Ivanov M.**, Ceban E. Role of botulinum toxin A injections as a salvage therapy for refractory overactive bladder: insights from urodynamic studies. In: *FMBE Proceedings, Springer, Cham*. 2023; 92: 267-277. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031-42782-4_29 (SJR: 0.155, SCOPUS)

Autor:

Secretar științific al Senatului,
dr. filos. Didina Nisteanu







- Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale
- 8. Ivanov M., Ceban E. Autonomic nervous system response at botulinum neurotoxin treatment for idiopathic overactive bladder syndrome in women. In: *Abstract book. MedEspera 2020: The 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors*. Chișinău, 2020. pp. 51-52. ISBN 978-9975-151-11-5.
- 9. Ivanov M., Lacusta V. Non-invasive evaluation of autonomic nervous system dysfunction in idiopathic overactive bladder in woman. In: *Abstract book. MedEspera 2020: The 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors*. Chișinău, 2020. pp. 86-87. ISBN 978-9975-151-11-5.
- 10. Lacusta V., Fala V., Ivanov M., Bordeniuc G., Grîu C., Litovcenco A. Diagnostic value of sympathetic skin responses determined by maximum voluntary jaw contraction in patients with autonomous disorders. In: *Abstract book. Congresul Aniversării a 75 de ani a USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2020. p. 713. ISBN 978-9975-82-198-8
- 11. Ivanov M., Galescu A., Ghicavii V., Ceban E. The role of botulinum toxin type A in treatment of overactive bladder (clinical case). In: *Abstract book. Conferința științifică anuală. Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău, 2021. p. 255. ISBN 978-9975-82-223-7
- 12. Creciun M., Ivanov M., Banov P., Ceban E. Impact of overactive bladder syndrome on sexual life in women. In: *Abstract book. Conferința științifică anuală. Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. Chișinău, 2021. p. 257. ISBN 978-9975-82-223-7
- 13. Ivanov M., Ceban E. Importance of urodynamic investigations in the management of women with overactive urinary bladder. In: *Abstract book. MedEspera 2022: The 9th International Medical Congress for Students and Young Doctors*. Chișinău, 2022. p. 418. ISBN 978-9975-3544-2-4
- 14. Ivanov M., Ceban E. Idiopathic overactive bladder treatment in women after reinjection of botulin toxin. In: *Abstract book. MedEspera 2022: The 9th International Medical Congress for Students and Young Doctors*. Chișinău, 2022. p. 415. ISBN 978-9975-3544-2-4.
- 15. Ivanov M., Ceban E. Influența modificărilor de urodinamică asupra tacticii ulterioare de tratament al vezicii urinare hiperactive la femei. In: *Abstract book. Conferința științifică anuală "Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, excelență și performanță"*. Chișinău, 2022. p. 304. ISSN 2345-1467.
- 16. Ivanov M., Galescu A., Ghicavii V., Arian I., Ceban E. Role of urodynamic and clinical findings in women with refractory overactive bladder. In: *Abstract book. The 37th Balkan Medical Week „Perspectives of the Balkan Medicine in the Post COVID-19 Era” & The 8th Congress on Urology, Dialysis and Kidney Transplant from the Republic of Moldova with International Participation „New horizons in Urology”*. Chișinău, 2023. p. 380. ISSN 1584-9244

Autor:

Secretar științific al Senatului,
dr. filoz. Didina Nisteanu



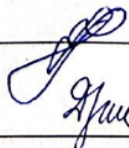
[Handwritten signature]

17. Ivanov M., Ceban E. Role of botulinum toxin A injections as a salvage therapy for refractory overactive bladder: insights from urodynamic studies. In: *Abstract book. ICNBME-2023 Conference*. Chișinău, 2023. p. 70. ISBN 978-9975-72-773-0.
 18. Ivanov M., Croitor O. Vezica urinară hiperactivă la femei: o analiză a corelației dintre parametrii urodinamici și aspectele psihoemoționale. In: *Abstract book. Conferința științifică anuală "Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, excelență și performanță"*. Chișinău, 2023. p. 488. ISSN 2345-1467.
- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**
 - ✓ **DA (Drept de autor)**
 19. Ivanov M., Ceban E., Lacusta V. *Indicii clinici urologici și urodinamici în subgrupe de pacienți cu vezică urinară hiperactivă cu diferite variante de asocieri ale activității simpatice/parasimpatice suprasegmentare*. AGEPI Nr. de intrare: 2580 din 23.01.2024.
 20. Ivanov M., Ceban E., Lacusta V. *Indicii urologici la femei cu vezică urinară hiperactivă în funcție de activitatea sistemului nervos vegetativ suprasegmentar*. AGEPI Nr. de intrare: 2581 din 23.01.2024.
 21. Ivanov M., Ceban E., Lacusta V. *Diagnosticul vezicii urinare hiperactive la femei și impactul sistemului nervos vegetativ*. AGEPI Nr. de intrare: 2578 din 23.01.2024.
 22. Ivanov M., Ceban E., Lacusta V. *Interrelațiile indicilor activității vegetative suprasegmentare cu indicii clinici a vezicii urinare hiperactive*. AGEPI Nr. de intrare: 2579 din 23.01.2024.
 - ✓ **Certificat de inovator**
 23. Ivanov M., Ceban E., Lacusta V. *Evaluarea indicilor urologici și psiho-vegetativi la pacienți în perioada reproductivă și climacterică cu vezică urinară hiperactivă*. Nr. 6161 din 02.01.2024
 24. Ivanov M., Ceban E., Lacusta V. *Algoritmul de diagnostic a pacienților cu vezică urinară hiperactivă cu includerea indicilor urologici și psiho-vegetativi*. Nr. 6162 din 02.01.2024
 - **Participări cu comunicări la forumuri științifice:**
 - ✓ **naționale cu participare internațională**
 25. Lacusta V., Fala V., Bordeniuc G., Ivanov M. Interdisciplinary approach to the pain syndrome in masticatory muscle dysfunction. *International Black Sea Coastline Countries Scientific Research Symposium - VI*. 28-30 April 2021. Giresun, Turkey.
 26. Lacusta V., Fala V., Bordeniuc G., Ivanov M., Grâu C. Diagnostic value of sympathetic skin responses determined by maximum voluntary jaw contraction in patients with autonomous disorders. *ISARC. International Health Sciences And Biomedical Congress*. 21-22 May 2021. Ankara, Turkey.
 27. Lacusta V., Fala V., Bordeniuc G., Ivanov M., Grâu C. Diagnostic value of sympathetic skin responses via electric stimulation and jaw contraction. *Cukurova 7th International Scientific Researches Conference*. 7-8 September, 2021. Adana, Turkey.
 28. Ivanov M. Provocările actuale în diagnosticul contemporan al incontinenței urinare. *The*

Autor:

Secretar științific al Senatului,
dr. filos. Didina Nisteanu





37th Balkan Medical Week. The perspectives of Balkan Medicine in the post-COVID-19 era. 2023, 7-9 June, Chişinău, Republica Moldova.

29. **Ivanov M., Ceban E.** Role of botulinum toxin A injections as a salvage therapy for refractory overactive bladder: insights from urodynamic studies. *ICNBME-2023 Conference*. 20-23 September, 2023. Chisinau, Republic of Moldova.

✓ **naţionale**

30. **Ivanov M., Galescu A., Ghicavii V., Ceban E.** Rolul toxinei botulinice tip A în tratamentul vezicii urinare hiperactive (caz clinic). *Conferinţa ştiinţifică anuală "Cercetarea în biomedicină şi sănătate: Calitate, excelenţă şi performanţă"* (Online), 20-22 Octombrie 2021. Chişinău, Republica Moldova.
31. **Ivanov M., Ceban E.** Influenţa modificărilor de urodinamică asupra tacticii ulterioare de tratament al vezicii urinare hiperactive la femei. *Conferinţa ştiinţifică anuală "Cercetarea în biomedicină şi sănătate: Calitate, excelenţă şi performanţă"*, 19-21 Octombrie 2022. Chişinău, Republica Moldova.
32. **Ivanov M.** Vezica urinară hiperactivă la femei: o analiză a corelaţiei dintre parametrii urodinamici şi aspectele psihoemoţionale. *Conferinţa ştiinţifică anuală "Cercetarea în biomedicină şi sănătate: Calitate, excelenţă şi performanţă"*, 18-20 Octombrie 2023. Chişinău, Republica Moldova.

• **Participări cu postere la foruri ştiinţifice:**

✓ **internaţionale**

33. **Ivanov M., Arian I., Ceban E.** Botulinum toxin efficiency on overactive bladder and detrusor overactivity treatment in women. *Al XXXVIII-lea Congres Naţional de Urologie, ROMURO 2022*, 25-28 mai 2022, Bucureşti, România.
34. **Arian I., Dumbraveanu I., Haimov D., Bradu A., Ivanov M., Tanase A., Ceban E.** Nocturia – a critical assessment of current diagnostic and treatment errors. *Al XXXVIII-lea Congres Naţional de Urologie, ROMURO 2022*, 25-28 mai 2022, Bucureşti, România.

✓ **naţionale cu participare internaţională**

35. **Ivanov M., Galescu A., Ghicavii V., Arian I., Croitor O., Ceban E.** Rolul parametrilor urodinamici şi clinici la femeile cu vezica urinară hiperactivă. *The 37th Balkan Medical Week. The perspectives of Balkan Medicine in the post COVID-19 era*. 2023, 7-9 June, Chişinău, Republica Moldova.

✓ **naţionale**

36. **Lacusta V., Fala V., Ivanov M., Bordeniuc G., Grău C., Litovcenco A.** Valoarea diagnostică a potenţialului simpatic cutanat evaluat la angrenarea forţată a maxilarelor la pacienţii cu dereglări autonome. *Congresul consacrat aniversării a 75 ani de la fondarea USMF „Nicolae Testemiţanu”* 21-23 octombrie 2020, Chişinău, Republica Moldova.

Autor:

Secretar ştiinţific al Senatului,
dr. filos. Didina Nistoreanu





Semnătură
Didina Nistoreanu
Confirm
Serviciul resurse umane USMF

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**

- ✓ **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale***

1. **Ivanov M.**, Colasurdo J., Galescu A., Lacusta V., Ceban E. Overactive bladder: correlation between urodynamic values and psycho-emotional indices in women. In: *Archives of the Balkan Medical Union*, 2023; 58(4): 358-367. **(IF:0.125)**
DOI: <https://doi.org/10.31688/ABM U.2023.58.4.07>
2. **Ivanov M.**, Ceban E. The importance of multimodal diagnostic methods for therapeutic decision making for overactive bladder in women. In: *Medicine and Pharmacy Reports*, 2024; (Ahead of print: <https://medpharmareports.com/index.php/mpr/article/view/2669>) **(IF:1.98)** DOI: 10.15386/mpr-2669

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

- ✓ **articole în reviste de categoria B**

3. **Ivanov M.**, Ceban E. Importanța diagnosticului preoperator urodinamic în tratamentul injectabil cu toxina botulinică la pacienți cu detrusor hiperactiv idiopatic. In: *Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”*, 2022;1:50-57.
DOI: <https://doi.org/10.52673/18570461.22.1-64.07>
4. **Ivanov M.**, Ceban E. Variability of urodynamic parameters in patients with idiopathic overactive bladder before intradetrusor botulinum toxin injections. In: *Moldovan Journal of Health Sciences*, 2022; 28(2): 5-12.
DOI: <https://doi.org/10.52645/MJHS.2022.2.01>
5. **Ivanov M.**, Ceban E. Importance of urodynamic testing prior to treatment for overactive bladder in women. In: *Moldovan Journal of Health Sciences*, 2022; 29(3): 21-26. DOI: <https://doi.org/10.52645/MJHS.2022.3.04>
6. **Ivanov M.** Vezica urinară hiperactivă la femei: aspecte etiopatogene și clinic. In: *Arta Medica*, 2023; 2(87):61-72. DOI: 10.5281/zenodo.8213045

- **Articole în lucrările conferințelor științifice:**

- ✓ **internaționale desfășurate în Republica Moldova**

7. **Ivanov M.**, Ceban E. Role of botulinum toxin A injections as a salvage therapy for refractory overactive bladder: insights from urodynamic studies. In: *FMBE Proceedings, Springer, Cham*. 2023; 92: 267-277. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031-42782-4_29 **(SJR: 0.155, SCOPUS)**

- **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**

8. **Ivanov M.**, Ceban E. Autonomic nervous system response at botulinum neurotoxin treatment

- for idiopathic overactive bladder syndrome in women. In: *Abstract book. MedEspera 2020: The 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors*. Chișinău, 2020. pp. 51-52. ISBN 978-9975-151-11-5.
9. **Ivanov M.**, Lacusta V. Non-invasive evaluation of autonomic nervous system dysfunction in idiopathic overactive bladder in woman. In: *Abstract book. MedEspera 2020: The 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors*. Chișinău, 2020. pp. 86-87. ISBN 978-9975-151-11-5.
 10. Lacusta V., Fala V., **Ivanov M.**, Bordeniuc G., Grîu C., Litovcenco A. Diagnostic value of sympathetic skin responses determined by maximum voluntary jaw contraction in patients with autonomous disorders. In: *Abstract book. Congresul Aniversării a 75 de ani a USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2020. p. 713. ISBN 978-9975-82-198-8
 11. **Ivanov M.**, Galescu A., Ghicavîi V., Ceban E. The role of botulinum toxin type A in treatment of overactive bladder (clinical case). In: *Abstract book. Conferința științifică anuală. Cercetarea în biomedicină și sănătate:calitate, excelență și performanță*. Chișinău, 2021. p. 255. ISBN 978-9975-82-223-7
 12. Creciun M., **Ivanov M.**, Banov P., Ceban E. Impact of overactive bladder syndrome on sexual life in women. In: *Abstract book. Conferința științifică anuală. Cercetarea în biomedicină și sănătate:calitate, excelență și performanță*. Chișinău, 2021. p. 257. ISBN 978-9975-82-223-7
 13. **Ivanov M.**, Ceban E. Importance of urodynamic investigations in the management of women with overactive urinary bladder. In: *Abstract book. MedEspera 2022: The 9th International Medical Congress for Students and Young Doctors*. Chișinău, 2022. p. 418. ISBN 978-9975-3544-2-4
 14. **Ivanov M.**, Ceban E. Idiopathic overactive bladder treatment in women after reinjection of botulin toxin. In: *Abstract book. MedEspera 2022: The 9th International Medical Congress for Students and Young Doctors*. Chișinău, 2022. p. 415. ISBN 978-9975-3544-2-4.
 15. **Ivanov M.**, Ceban E. Influența modificărilor de urodinamică asupra tacticii ulterioare de tratament al vezicii urinare hiperactive la femei. In: *Abstract book. Conferința științifică anuală "Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, excelență și performanță"*. Chișinău, 2022. p. 304. ISSN 2345-1467.
 16. **Ivanov M.**, Galescu A., Ghicavîi V., Arian I., Ceban E. Role of urodynamic and clinical findings in women with refractory overactive bladder. In: *Abstract book. The 37th Balkan Medical Week „Perspectives of the Balkan Medicine in the Post COVID-19 Era” & The 8th Congress on Urology, Dialysis and Kidney Transplant from the Republic of Moldova with*

International Participation „New horizons in Urology”. Chișinău, 2023. p. 380. ISSN 1584-9244

17. **Ivanov M.**, Ceban E. Role of botulinum toxin A injections as a salvage therapy for refractory overactive bladder: insights from urodynamic studies. In: *Abstract book. ICNBME-2023 Conference*. Chișinău, 2023. p. 70. ISBN 978-9975-72-773-0.
18. **Ivanov M.**, Croitor O. Vezica urinară hiperactivă la femei: o analiză a corelației dintre parametrii urodinamici și aspectele psihoemoționale. In: *Abstract book. Conferința științifică anuală ”Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, excelență și performanță”*. Chișinău, 2023. p. 488. ISSN 2345-1467.

- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții**
 - ✓ **DA (Drept de autor)**

19. **Ivanov M.**, Ceban E., Lacusta V. *Indicii clinici urologici și urodinamici în subgrupe de pacienți cu vezică urinară hiperactivă cu diferite variante de asociere ale activității simpatice/parasimpatice suprasegmentare*. AGEPI Nr. de intrare: 2580 din 23.01.2024.
20. **Ivanov M.**, Ceban E., Lacusta V. *Indicii urologici la femei cu vezică urinară hiperactivă în funcție de activitatea sistemului nervos vegetativ suprasegmentar*. AGEPI Nr. de intrare: 2581 din 23.01.2024,
21. **Ivanov M.**, Ceban E., Lacusta V. *Diagnosticul vezicii urinare hiperactive la femei și impactul sistemului nervos vegetativ*. AGEPI Nr. de intrare: 2578 din 23.01.2024.
22. **Ivanov M.**, Ceban E., Lacusta V. *Interrelațiile indicilor activității vegetative suprasegmentare cu indicii clinici a vezicii urinare hiperactive*. AGEPI Nr. de intrare: 2579 din 23.01.2024.

- ✓ **Certificat de inovator**

23. **Ivanov M.**, Ceban E., Lacusta V. *Evaluarea indicilor urologici și psiho-vegetativi la pacienți în perioada reproductivă și climacterică cu vezică urinară hiperactivă*. Nr. 6161 din 02.01.2024
24. **Ivanov M.**, Ceban E., Lacusta V. *Algoritmul de diagnostic a pacienților cu vezică urinară hiperactivă cu includerea indicilor urologici și psiho-vegetativi*. Nr. 6162 din 02.01.2024

- ✓ **Materiale la saloane de invenții**

25. Ceban E., Gulea A., **Ivanov M.**, Rusnac R., Graur V., Galescu A., Bălan G., Țapcov V., Lozan V. Agents antibacteriens et diagnostic de la vessie hyperactive. *Salon International des Inventions.. 49th Geneva International Exhibition of Inventions*. 17-21 April 2024 (2024 – Gold Medal). Geneva, Elveția.
26. **Ivanov M.**, Ceban E., Lacusta V. Diagnostic algorithm for patients with overactive bladder including urological and psychovegetative indices. *European Exhibition of creativity and*

innovation „Euroinvent”. 16th Edition. 8 June 2024 (Gold medal). Iași, România.

- **Participări cu comunicări la forumuri științifice:**

- ✓ **naționale cu participare internațională**

27. Lacusta V., Fala V., Bordeniuc G., **Ivanov M.** Interdisciplinary approach to the pain syndrome in masticatory muscle dysfunction. *International Black Sea Coastline Countries Scientific Research Symposium - VI*. 28-30 April 2021. Giresun, Turkey.
28. Lacusta V., Fala V., Bordeniuc G., **Ivanov M.**, Grău C. Diagnostic value of sympathetic skin responses determined by maximum voluntary jaw contraction in patients with autonomous disorders. *ISARC. International Health Sciences And Biomedical Congress*. 21-22 May 2021. Ankara, Turkey.
29. Lacusta V., Fala V., Bordeniuc G., **Ivanov M.**, Grău C. Diagnostic value of sympathetic skin responses via electric stimulation and jaw contraction. *Cukurova 7th International Scientific Researches Conference*. 7-8 September, 2021. Adana, Turkey.
30. **Ivanov M.** Provocările actuale în diagnosticul contemporan al incontinenței urinare. *The 37th Balkan Medical Week. The perspectives of Balkan Medicine in the post-COVID-19 era*. 2023, 7-9 June, Chișinău, Republica Moldova.
31. **Ivanov M.**, Ceban E. Role of botulinum toxin A injections as a salvage therapy for refractory overactive bladder: insights from urodynamic studies. *ICNBME-2023 Conference*. 20-23 September, 2023. Chisinau, Republic of Moldova.

- ✓ **naționale**

32. **Ivanov M.**, Galescu A., Ghicavii V., Ceban E. Rolul toxinei botulinice tip A în tratamentul vezicii urinare hiperactive (caz clinic). *Conferința științifică anuală "Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, excelență și performanță"* (Online), 20-22 Octombrie 2021. Chișinău, Republica Moldova.
33. **Ivanov M.**, Ceban E. Influența modificărilor de urodinamică asupra tacticii ulterioare de tratament al vezicii urinare hiperactive la femei. *Conferința științifică anuală "Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, excelență și performanță"*, 19-21 Octombrie 2022. Chișinău, Republica Moldova.
34. **Ivanov M.** Vezica urinară hiperactivă la femei: o analiză a corelației dintre parametrii urodinamici și aspectele psihoemoționale. *Conferința științifică anuală "Cercetarea în biomedicină și sănătate: Calitate, excelență și performanță"*, 18-20 Octombrie 2023. Chișinău, Republica Moldova.

- **Participări cu postere la foruri științifice:**

- ✓ **internaționale**

35. **Ivanov M.**, Arian I., Ceban E. Botulinum toxin efficiency on overactive bladder and detrusor overactivity treatment in women. *Al XXXVIII-lea Congres National de Urologie, ROMURO 2022*, 25-28 mai 2022, București, România.
 36. Arian I., Dumbraveanu I., Haimov D., Bradu A., **Ivanov M.**, Tanase A., Ceban E. Nocturia – a critical assessment of current diagnostic and treatment errors. *Al XXXVIII-lea Congres National de Urologie, ROMURO 2022*, 25-28 mai 2022, București, România.
- ✓ **naționale cu participare internațională**
37. **Ivanov M.**, Galescu A., Ghicavii V., Arian I., Croitor O., Ceban E. Rolul parametrilor urodinamici și clinici la femeile cu vezica urinară hiperactivă. *The 37th Balkan Medical Week. The perspectives of Balkan Medicine in the post COVID-19 era*. 2023, 7-9 June, Chișinău, Republica Moldova.
- ✓ **naționale**
38. Lacusta V., Fala V., **Ivanov M.**, Bordeniuc G., Grău C., Litovcenco A. Valoarea diagnostică a potențialului simpatic cutanat evaluat la angrenarea forțată a maxilarelor la pacienții cu dereglări autonome. *Congresul consacrat aniversării a 75 ani de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”* 21-23 octombrie 2020, Chișinău, Republica Moldova.

Declarația privind asumarea răspunderii

Subsemnatul, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Ivanov Mihaela

Semnătura

Data

Declaration on accountability

I declare the personal responsibility that information presented in this thesis are the result of my own research and scientific achievements. I realize that, otherwise, will suffer the consequences in accordance with law.

Ivanov Mihaela

Signature

Date

Déclaration sur la responsabilité

Je déclare la responsabilité personnelle que les informations présentées dans cette thèse sont le résultat de mes propres recherches et réalisations scientifiques. Je me rends compte que, sinon, en subiront les conséquences conformément à la loi.

Ivanov Mihaela

Signature

Date

CV-UL AUTORULUI



europass



Mihaela Ivanov

Data nașterii: 19/09/1992

Gen: Feminin

CONTACT

📍 str. Testemițanu 29,
Chișinău, Moldova (**Muncă**)

✉ mihaella.litovcenco@gmail.com

✉ mihaela.ivanov@gmail.com

☎ (+373) 69902550

EXPERIENȚA PROFESIONALĂ

07/11/2022 – ÎN CURS Chișinău, Moldova

● **Asistent universitar** Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

Întreprindere sau sector de activitate Activități privind sănătatea umană și asistența socială

02/01/2023 – ÎN CURS Chișinău, Moldova

● **Medic Urolog** IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga"

01/02/2021 – ÎN CURS Chișinău, Moldova

● **Cercetător științific** Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

09/11/2019 – ÎN CURS Chișinău, Moldova

● **Student doctorand** Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

01/10/2017 – 01/09/2022 Chișinău, Moldova

● **Medic rezident urolog** IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga"

EDUCAȚIE ȘI FORMARE PROFESIONALĂ

01/10/2017 – 01/10/2022 Chișinău, Moldova

● **Rezidențiat** Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

Site de internet www.usmf.md

01/09/2011 – 31/05/2017 Chișinău, Moldova

● **Studii superioare** Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

Site de internet www.usmf.md

01/09/2004 – 31/05/2011 Chișinău, Moldova

● **Studii liceale** Liceul Teoretic "Mihai Viteazul"

COMPETENȚE LINGVISTICE

LIMBĂ(I) MATERNĂ(E): română

Altă limbă (Alte limbi):

engleză

Comprehensiune orală B2

Citit B2

Scris B2

Exprimare scrisă B2

Conversație B2

Rusa

Comprehensiune orală C2
Citit C2
Scris C2

Exprimare scrisă C2
Conversație C2

franceză

Comprehensiune orală A2
Citit A2
Scris A1

Exprimare scrisă A1
Conversație A1

italiană

Comprehensiune orală A1
Citit A1
Scris A1

Exprimare scrisă A1
Conversație A1

Niveluri: A1 și A2 Utilizator de bază B1 și B2 Utilizator independent C1 și C2 Utilizator experimentat

COMPETENȚE DIGITALE

Microsoft Office (Word Excel Powepoint Access) - utilizator experimentat | Navigare Internet | Social Media
| Microsoft Word | Zoom | Google Drive | Utilizare buna a programelor de comunicare(mail messenger
skype) | Microsoft PowerPoint | Microsoft Excel | Buna Utilizare a PC | google maps | Internet Explorer Edge
Mozilla Google Chrome | Buna cunoastere a sistemului de operare Windows | Programul SIAM | Utilizare
baze de date internaționale cu acces on-line: ScienceDirect, PubMed,, NCBI

APARTENENȚĂ LA SOCIETĂȚI MEDICALE

2017 – ÎN CURS

● **Membru al Societății Urologilor din Republica Moldova**

DISTINCȚII ONORIFICE ȘI PREMII

21/10/2020 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

● **Laureat al Concursului "Realizări în publicarea manualelor" pentru lucrarea
"Urologie. Andrologie. Nefrologie chirurgicală" Congresului consacrat aniversării a
75-a de la fondarea USMF "Nicolae Testemițanu"**

PERMIS DE CONDUCERE

● **Permis de conducere: B**