

A neurogén húgyhólyag klinikuma és terápiás lehetőségei

Járomi Péter dr.¹ ■ Banyó Tamás dr.² ■ Boros Mihály dr.³
Papp Ferenc dr.¹ ■ Szabó Andrea dr.³

¹Bács-Kiskun Megyei Kórház, Urológiai Osztály, Kecskemét

²Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet, Urodinamikai Labor, Budapest

³Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Sebészeti Műtéttani Intézet, Szeged

Az alsó húgyutak fő funkciója a vizelet tárolása és ürítése, amely működésének zavara az úgynevezett alsó húgyúti tünetegyüttes kialakulásához vezet, ami a kiváltó októl függően vizeletürítési zavarral és vizeletretencióval is járhat. Kezeletlen esetekben a felső húgyutak károsodása következik be a magas hólyagnyomás által kiváltott vesicoureteralis reflux következtében, amely ureter- és veseüregrendszeri tárgulat kialakulására, illetve fertőzésekre és kőképződésre hajlamosít. A vizelettárolási/vizeletürítési zavarokat három fő csoportba sorolhatjuk, úgymint stressz- (terheléses) inkontinencia, hiperaktív hólyag (nedves/száraz) és neurogén hólyag. A jelen összefoglaló közlemény tárgyát képező neurogén hólyag egy gyűjtőfogalom, mely magában foglal minden, releváns neurológiai kórkép talaján kialakult vizelettárolási és vizeletürítési zavart. Mivel a húgyhólyag mellett a záróizomzat és a hátsó húgycső is érintett, ezt a kórképet napjainkban „neurogén alsó húgyúti diszfunkció” elnevezéssel is szokás illetni. A kórállapotot a neurológiai diszfunkciók széles spektruma okozhatja, kezdve a helyi funkcionális zavartól a helyi idegi sérülésen át a felső és alsó motoneuron-sérülésig vagy a centrális degeneratív folyamatokig. Az eltérő etiológia ellenére a klinikai tünetek rendszerint két alapvető klinikai típusban manifesztálódhatnak: túlműködő (fokozott detrusorkontraktilitást okozó automata) hólyag vagy alulműködő hólyag formájában. Tekintettel a neurogén alsó húgyúti diszfunkció következtében létrejövő felső húgyúti komplikációkra, a közlemény egyik célja a betegség diagnózisát segítő algoritmus bemutatása a legújabb nemzetközi szakirodalmi ismeretek alapján. A neurogén hólyag kezelése jobbra nem terjedhet ki a kiváltó ok kezelésére, ezért a jelen összefoglaló másik célja azon gyógyszeres és invazív terápiás beavatkozások összefoglalása, melyek a felső húgyutak védelmét szolgálják az alacsony hólyagnyomás fenntartása révén. Orv Hetil. 2021; 162(4): 135–143.

Kulcsszavak: alsó húgyúti tünetegyüttes, késztetési inkontinencia, túlműködő hólyag, alulműködő hólyag

Clinical aspects and therapeutic possibilities of neurogenic bladder

Storage and urination are the main functions of the lower urinary tract and its lesions lead to the so-called lower urinary tract syndrome causing either urinary incontinence or retention. In untreated cases, the upper urinary tract becomes injured *via* a vesicoureteral reflux resulting from increased bladder pressure and resultant dilations of the ureter and the renal pelvis which predispose to infection and stone formation. Lower urinary tract storage/urination disorders can be classified as stress incontinence, hyperactive bladder (wet/dry) and neurogenic bladder. Neurogenic bladder which is the subject of this review, is a collective term that encompasses all urinary storage and emptying disorders which develop on the basis of neurological diseases. Being not only the bladder, but also the sphincter and posterior urethra (generally termed as the “bladder outlet”) affected, nowadays this condition is referred to as “neurogenic lower urinary tract dysfunction”. A wide range of neurological dysfunctions could contribute to the development of this condition, ranging from local dysfunction (autonomic dysreflexia) or local nerve injury to upper/lower motoneuron injury or central degenerative processes. Regardless of the diverse etiology, the clinical symptoms eventually manifest in two major forms, *i.e.*, overactive (automatic bladder with increased detrusor contractility) and underactive bladder. Considering the severity of complication occurring in the upper urinary tract in response to the pathophysiological changes in the lower urinary tract, one of the aims of this paper was to present an algorithm aiming to build up a state of the art diagnosis of the disease based on current international literature data. Since treatment of the neurogenic bladder usually can not target elimination of the underlying cause, the other goal of the present paper is to summarize the pharmacological treatment regimen and invasive therapeutic interventions that protect the upper urinary tract by maintaining low pressure values in the bladder.

Keywords: lower urinary tract syndrome, urge incontinence, overactive bladder, underactive bladder

Járomi P, Banyó T, Boros M, Papp F, Szabó A. [Clinical aspects and therapeutic possibilities of neurogenic bladder]. Orv Hetil. 2021; 162(4): 135–143.

(Beérkezett: 2020. június 28.; elfogadva: 2020. augusztus 3.)

Rövidítések

DSD = detrusor sphincter dyssynergia; EQ-5D = (EuroQol 5 Dimensions Questionnaire) az egészségi állapotot értékelő kérdőív; KHQ = (King's Health Questionnaire) betegség-specifikus életminőség-kérdőív; PPBC = (Patient Perception of Bladder Condition) a húgyhólyag állapotának beteg általi észlelése; PPIUS = (Patient Perception of Intensity of Urgency Scale) a sürgősségi skála intenzitásának páciens általi észlelése; SF-Qualiveen = Short Form Qualiveen; TRPV = tranzien receptorpotenciál vanilloid

A neurogén húgyhólyag klinikai háttere és tünetei

Normális alsó húgyúti működés esetén a vesék által kiválasztott vizet a húgyhólyag tárolja, majd megfelelő időközönként üríti. A tárolási fázisban a húgyhólyag relaxált állapotban van, majd a volumen növekedésével a központi idegrendszerben kialakuló hólyagtélődés-érzetre adott válaszként akaratlagosan történik a vizeletürítés. Ez a húgyhólyag izomzatának összehúzódásával, a záróizom egyidejű ellazulása révén valósul meg. A fenti működések zavara vagy sérülése azonban vizelettárolási és -ürítési zavarok formájában manifesztálódik, amit az urológiai gyakorlatban ún. alsó húgyúti tünetegyüttesként (angolul lower urinary tract symptoms) definiálnak. A vizelettárolási és -ürítési zavarokat három fő csoportba sorolhatjuk, úgymint stresszinkontinencia, hiperaktív hólyag és neurogén hólyag. A jelen összefoglaló közlemény tárgyát képező neurogén hólyag egy gyűjtőfogalom, mely tulajdonképpen magában foglal minden, releváns neurológiai kórkép talaján (lásd később) kialakuló vizelettárolási és vizeletürítési zavart, így a fent említett önálló kórképek (stresszinkontinencia és hiperaktív hólyag) tüneteit is hordozhatja. Ezekben a folyamatokban a húgyhólyag mellett a záróizomzat és a hátsó húgycső is érintett (mely utóbbiak megnevezése az angol terminológia alapján összefoglalóan „bladder outlet”), ezért ezt a kórképet napjainkban „a neurogén alsó húgyúti diszfunkció” (angolul neurogenic lower urinary tract dysfunction) elnevezéssel illetjük. A jelen összefoglalóban az idegen nyelvű rövidítés használatának elkerülése céljából és a meglehetősen hosszú „neurogén alsó húgyúti diszfunkció” elnevezés helyett a klasszikus „neurogén hólyag” kifejezést használjuk a tágabb fenti fogalmi értelmezés mellett.

A kórkép magában foglalja a neurológiai eredetű diszfunkciók széles spektrumát, betegek millióit érintve világszerte. A lehetséges etiológia sokszínűségét jelzi, hogy a kórkép kialakulhat helyi funkcionális zavarok (például autonóm dysreflexia, detrusor sphincter dyssynergia [DSD]), helyi (például kismencedei műtétet követően perifériás) idegsérülések, felső és alsó motoneuron-sérülések (harántlaesiók) vagy degeneratív idegrendszeri folyamatok következtében egyaránt. A leggyakoribb idegrendszeri eltéréseket okozó betegségek a spina bifida (több mint 95%-os valószínűséggel) [1], a gerinc-

velő-sérülések (az esetek 90%-ában) [2], a sclerosis multiplex (az esetek 50–80%-ában) [3, 4], de stroke, Parkinson-kór, továbbá akár cukorbetegség, infekciók vagy mérgezők is állhatnak a háttérben [5]. A fentiek a húgyhólyag, a záróizom, az afferens és efferens idegek, a gerincvelő és a központi idegrendszer összehangolt működésének zavarát okozzák.

A neurogén hólyag a kiváltó októl függően vizelettárolási és vizeletürítési zavarral és következményes vizeletretencióval járhat. Kezeletlen esetekben a felső húgyutak károsodása jön létre a magas hólyagnyomás miatt kialakuló vesicoureteralis reflux következtében, amely ureter- és veseüregrendszeri tágulat kialakulására, illetve fertőzésekre és kőképződésre hajlamosít.

A neurogén alsó húgyúti diszfunkció az idegrendszeri érintettség lokalizációja szerinti tünetegyüttest okozhat. A leggyakoribb tünet a késztetési inkontinencia, amelyhez a kórkép lokalizációjától függően vizeletürítési zavar és/vagy vizeletretenció társulhat. A tünetek hátterében a hólyag csökkent tágulékonyasága (compliance-e), túlműködő (overactive) vagy alulműködő hólyag, vizeltrekedés vagy a detrusor és a záróizom dyssynerg működése állhat. A fentiek a felső húgyutak károsodásához vezethetnek a kialakuló hólyagnyomás-emelkedés, vesicoureteralis reflux és a következményes ureter- és veseüregrendszeri tágulat miatt, melyek fertőzésekre és kőképződésre hajlamosítanak [6]. A páciens életminőségét jelentősen befolyásoló betegség kihat a mentális egészségre, az alvásra, a munkahelyi teljesítményre, és növeli a húgyúti fertőzések rizikóját. A diagnózis gyors és pontos felállítása fontos a vesekárosodás és az infekciók megelőzése szempontjából egyaránt [7]. A terápia legfontosabb célja a felső húgyutak védelme (így a vesekárosodás és az uroszepszis megelőzése) a hólyagnyomás és a visszamaradó vizeletmennyiség csökkentése révén. Ezek teljesülése és a kontinencia lehetséges visszaállítása révén pedig a betegek életminősége is javul [8].

A jelen összefoglaló közleményben a rendelkezésre álló szakirodalmi források adatait ötvözve felvázolunk egy differenciáldiagnosztikai algoritmust, amely az alap- és a szakellátás területén dolgozó kollégák munkáját egyaránt segítheti. Szintén felvázolásra kerülnek a kórkép jelenlegi gyógyszeres és invazív terápiás lehetőségei.

A neurogén húgyhólyag diagnosztikai lehetőségei

Neurogén hólyag esetén gyakran észlelünk késztetési inkontinenciát, amelyhez vizeletürítési zavar és vizeletretenció is társulhat. A túlműködő hólyagot idiopathiás, neurogén, illetve miogén csoportba sorolhatjuk a kiváltó októl függően. A neurogén csoport esetén a tünetek jellegét a laesio elhelyezkedése határozza meg. A felső motoneuron- (suprapontin és infrapontin-suprasacralis) laesiók detrusor-túlműködést okoznak, míg az alsó motoneuron (sacralis-infrasacralis és cauda equina) szintjében bekövetkező és a perifériás idegeket érintő sérülés

petyhüdt hólyagot idéz elő, alulműködő detrusorizmussal és csökkent teltségérzékeléssel jár. A pontin és a sacralis vizelési központ közötti laesiók DSD-t okoznak. Ennek létrejöttében a reflexív szenzoros ágában a kap-szaicinszenzitív C-afferens rostokon keresztül megvalósuló automatizmus is szerepet játszhat. Mindkét idegrendszertől származó következménye hasonló lesz, hiszen a magas hólyagnyomás vesicoureteralis reflux, hydronephrosis és pyelonephritis formájában manifesztálódik [6, 9].

Kivizsgálás

Első lépésként fontos a pontos anamnézis, amely a tünetek kialakulásának időpontjára, az alsó húgyúti tünetekre (a vizelés gyakorisága, a „vizelet sugara”, vizelettartási panaszok) és az alkalmazott gyógyszerek feltérképezésére irányul (1. táblázat) [10]. A tünetek súlyosságának objektív megítélésében validált kérdőívek és vizelési naplók segíthetnek [11].

A fejlettebb országokban széleskörűen elterjedt validált kérdőívek Magyarországon limitáltan érhetők el. Ezek a betegek kivizsgálásában és utánkövetésében is használhatók a beteg általános egészségi állapotának megítélése (King's Health Questionnaire [KHQ], EQ-5D), illetve betegségspecifikus (életminőség-) felmérése révén (SF-36, Patient Perception of Bladder Condition [PPBC], Patient Perception of Intensity of Urgency Scale [PPIUS], Work Productivity and Activity Impairment) [12]. A vizelési napló, melyet a beteg 3–7 napon át vezet, segít felmérni a vizelés gyakoriságát és az ürített mennyiség közötti összefüggést.

A fizikális vizsgálat után laborvizsgálatok (vizeletüledék, vesefunkció), illetve képalkotó vizsgálatok (ultrahangvizsgálat, CT, veseszintigráfia) végzése szükséges [6]. A neurológiai vizsgálatok során reflexvizsgálatok segítik a laesio helyének meghatározását [13]. Urodinámiai vizsgálatokat is rutinszerűen végzünk a hólyag- és a zárizom-funkciók vizsgálatára, melyek során nemcsak a vizelettárolási, hanem a vizeletürítési funkciókról is in-

1. táblázat | Ajánlott vizsgálati algoritmus neurogénhólyag-szindróma esetén a javasolt kivizsgálási módszerek sorrendjében (a nemzetközi szakirodalom alapján összegezve, illetve saját klinikai tapasztalat alapján) [10]

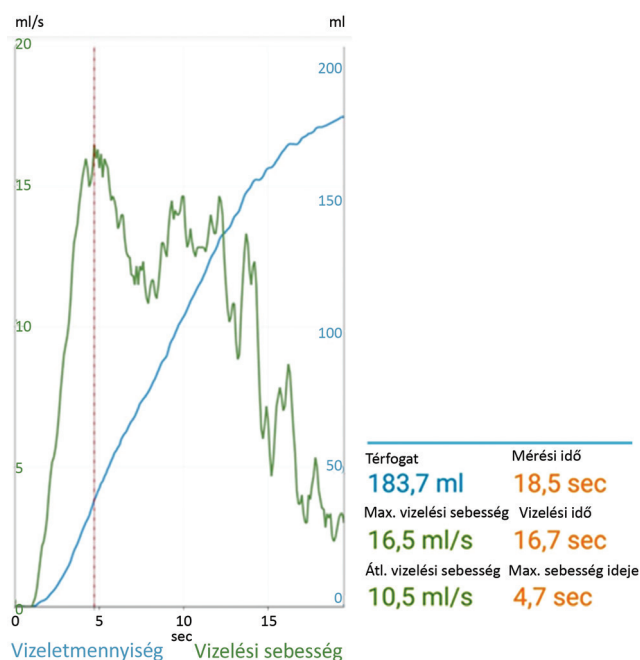
	I. típusú beteg: hiperaktív hólyaggal (felső motoneuron sérült; lumbosacralis régió feletti sérült, például stroke és trauma)	II. típusú beteg: petyhüdt hólyaggal (alsó motoneuron sérült; lumbosacralis vizelési központ alatti sérült, például trauma)
A tünetek hátterében álló patomechanizmus	Akaratlan detrusor-összehúzódás, DSD, nyomásemelkedés	Alulműködő detrusor, retenció, reflux
Differenciáldiagnosztika	– (Idiopathiás) hiperaktív hólyag – Interstitialis cystitis – Cystitis (és a húgyúti rendszer fertőzései) – Ciklofoszfamid indukálta cystitis – Hólyagtumor	– Prostata-hyperplasia – Húgycsőszűkület – Székrekedés – Kismedencei tumor
1. Vizsgálat: anamnézis, klinikai tünetek	Önműködő hólyag („reflexhólyag”) ± Szakaszos vizeletürítés – DSD esetén	± Sűrű vizelési inger ± Gyakori vizelés ± Akaratlan vizeletvesztés
2. Rutin urológiai fizikális vizsgálat	± Retenció ± Vesetáji érzékenység	± Retenció ± Vesetáji érzékenység
3. Vizeletvizsgálat	± Pyuria ± Bacteriuria	Pyuria (± mikroszkopos haematuria (± bacteriuria))
4. Ultrahang (hólyag és vese)	± Retenció ± Pyelectasia	Retenció ± Pyelectasia
5. Urodinámiai vizsgálat (1. és 2. ábra)	Hólyagtelődés közben akaratlan detrusor-összehúzódások, dyssynerg sphincterműködés	Hólyagtelődés közben nyomásemelkedés nagyobb volumeneknél következik be, disztendált, alacsony nyomású, nem kontraktilis hólyag
6. Elektromiográfia	Csökkent/nincs akaratlagosan kiváltható elektromos aktivitás, a reflexaktivitás változatlan	Az akaratlagos és reflexaktivitás csökkenése vagy teljes hiánya, denervációs potenciál, fibrilláció, fasciculáció
7. (Video-) urodinámiai vizsgálatok (uroflowmetria) (1. és 2. ábra)	Vizeletürítés: kisebb volumen ürül, előfordulhat szakaszos vizeletürítés	Vizeletürítés: csökkent áramlási sebesség, elnyújtott vizelés, haspréssel, műfogással
8. Neurológiai vizsgálat	A bulbocavernosus reflex ép, a végbélsphinctertónus fokozott	A bulbocavernosus reflex károsodott, a végbélsphinctertónus csökkent
9. Kiegészítő vizsgálatok (differenciáldiagnosztikai célból, például tumor kizárására)	Cisztoszkópia, CT, (cisztouretrógráfia)	Veseszintigráfia, mictiós cisztouretrógráfia, retrográd cisztográfia (reflux kimutatása)

CT = számítógépes tomográfia; DSD = detrusor sphincter dyssynergia

formációt kapunk. Az urodinamiás vizsgálatok a neurogén hólyaggal rendelkező betegek esetében kötelezően elvégzendő vizsgálatok, melyek az utánkötésben és a kezelés eredményességének felmérésében is nélkülözhetetlenek. Míg az uroflowmetria és a cisztometria rutinszerűen elérhető Magyarországon, addig az elektromiográfia csak korlátozottan, valamint a videourodinámia (mely az Európai Urológus Társaság által jelenleg elsődlegesen javasolt vizsgálat neurogén hólyag esetén) [10] tudomásunk szerint (a Pécsi Tudományegyetem Urológiai Klinikáját leszámítva) jelenleg nem érhető el hazánkban.

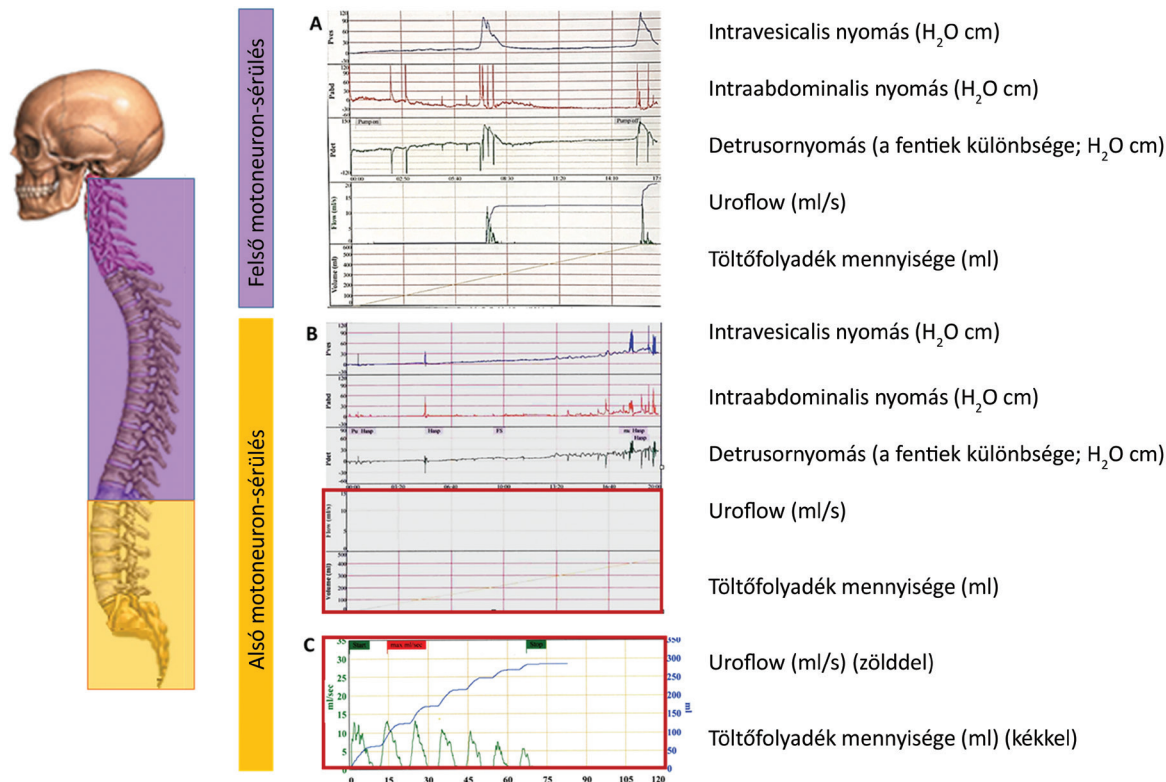
A noninvazív vizsgálatok közül az uroflowmetriával deríthetjük fel a vizelés dinamikáját a vizeletürítési sebesség és az ürített vizeletmennyiség közötti kapcsolatra alapozva [8] (1. ábra). Ez a vizsgálat a beteg utánkötésében is nagy segítséget nyújthat.

Cisztometria során nyomás–volumen görbék analízise révén, invazív módon mérjük fel a húgyúti traktus funkcionális állapotát (az esetleges húgyúti fertőzések előzetes szigorú eliminálását követően) [6, 14]. A hólyagon belüli nyomásviszonyok analízise révén a detrusor izom és a sphincter működését vizsgáljuk a húgyhólyagba és (a hasúri nyomás mérésére) a végbélbe vagy a hüvelybe helyezett, nyomásérzékelővel ellátott katéterek és a gát izmaira rögzített elektródák segítségével. A mesterségesen létrehozott töltési fázis során katéteren keresztül (8–20 ml/perc áramlási sebességgel) testmeleg fiziológi-



1. ábra | Egy egészséges személy uroflowmetriás regisztrátuma

ás sóoldattal töltjük a hólyagot, a kezdeti telődésérzet, az erős és sürgető vizelési inger fázisainak detektálása mellett (2. ábra). A mérési adatokból a hólyagcompliance (amely a térfogat- és a nyomásváltozás hányadosából szá-



2. ábra

A felső (A) és alsó (B) motoneuron-laesio tipikus cisztometriás képe. A: akaratlan detrusor-összehúzódások intravesicalis nyomásemelkedéssel (detrusordyssynergiaiban szenvedő betegen). B: nincs nyomásemelkedés a töltés hatására, az összehúzódások hiánya (emiat spontán uroflowregisztrátum nem készíthető). C: haspréssel történő vizelés uroflowmetriás képe

mítható) és a töltési fázis végén elérhető maximális térfogat, azaz a cisztometriás kapacitás határozható meg. A kisebb kapacitás (<200 ml) és a magasabb detrusor (>75 H₂O cm) nyomás (ún. „high-pressure bladder”) a felső húgyutak károsodásának fontos rizikófaktorai [10]. A detrusor izom akaratlan összehúzódásait is ki tudjuk mutatni, hiszen normális körülmények között a töltöttség különböző szintjei ellenére sem változhat a hólyagon belüli nyomás (még olyan esetekben sem, mint a hideg vízzel kivitelezett vagy a gyors hólyagtöltés, illetve a helyzetváltoztatás). A vizsgálatnak azonban súlyos, akár életet veszélyeztető szövödményei lehetnek (jellemzően a háti 6-os csigolya feletti laesio esetén). Az ún. autonóm dysreflexia esetén ugyanis hirtelen jelentkező fejfájás, arcpír, verejtékezés, a systolés vérnyomás 20 Hgmm-nél nagyobb mértékű emelkedése, sőt akár hypertensív krízis is kialakulhat. Ezért ezen betegek szoros monitorizálása szükséges a vizsgálat során [10].

Elektromiográfiás vizsgálatok során a külső húgycsősphincter, a periurethralis izmok és a medencefenék, illetve az anus akaratlagos izmait vizsgáljuk annak felmérésére, hogy a beteg miképp tudja kontrollálni a medencefenéki izmok működését, melyek mind anatómiailag, mind funkcionálisan összefüggnek, így igazolhatjuk a laesio okozta eltérés jelenlétét, a centrális vagy perifériás motoneuron-sérülést és a laesio kiterjedését [15, 16].

Videourodinámiás vizsgálatok során a nyomás-áramlás vizsgálatokat egészítjük ki képalkotó vizsgálatokkal, melyek az alsó húgyutak patológiás eltéréseit és a felső húgyutakra kifejtett hatásukat (például reflux) képesek vizualizálni [17–19]. A videocisztográfia a vizeletürítést folyamatában rögzíti, így különösen a hólyagnyak-dyssynergiának, a belső sphincter, illetve a hólyagnyak szűkületének detektálására alkalmas.

A fentiek alapján az alsó húgyúti működések objektív vizsgálatában az invazív urodinamikai vizsgálatok segítenek; a tárolási funkciókról a töltéses cisztometria, az ürítési funkciókról pedig a nyomás-áramlás vizsgálat tájékoztató. Mind a szabad uroflowmetria, mind a nyomás-áramlás vizsgálat során végzett uroflowmetria kiegészíthető elektromiográfiával, a DSD finomabb értékelése céljából [20].

A neurológiai vizsgálatok célja az idegrendszeri laesio lokalizációjának meghatározása. A leggyakrabban vizsgált reflexek közül a bulbocavernosus (L5–S5), a cremaster (L1–2) és az anocutan reflex (S3–5) jelenléte kizárja az alsó motoneuron-sérülést. Ezek mellett a végbél-sphincter tónusának vizsgálata során a csökkent tónus alsó motoneuron-laesióra, míg a fokozott tónus felső motoneuron-laesióra utal.

Az előzőekben részletezett diagnosztikus séma útmutatást adhat/algorithmust szolgáltat a neurogén hólyag diagnózisának és differenciáldiagnózisának felállításához, ám figyelembe kell venni bizonyos specifikumokat. Ami a tüneteket és az anamnesztikus adatokat illeti, számos betegség okozhat akár a felső, akár az alsó motoneuron-sérüléshez hasonló tüneteket a fenti neurológiai

tünetek hiányában is, így a diagnosztikának vannak limitációi [7]. Ugyanígy számos betegség okoz hasonló urodinámiás eltéréseket neurogén komponens nélkül is, nem is beszélve a pyuria, a vizeletretenció, a vizeletreflux vagy a pyelectasia számos potenciális okáról. Neurogén hólyag esetén a tünetek enyhítése csak bizonyos kórképek esetén érhető el az alapbetegség kezelésével (például myelitis, Parkinson-kór, sclerosis multiplex); oki kezelés általában nem valósítható meg, ami felhívja a figyelmet arra, hogy az urológiai gyakorlatban az azonos tünetcsoporttal járó, de különböző kóreredetű betegségek kezelése főként a tünetek befolyásolása irányában történik, így a kiváltó októl független lehet. Így a továbbiakban olyan terápiás lehetőségeket mutatunk be, melyek a kiváltó októl függetlenül a neurogénhólyag-szindróma tüneteinek enyhítésére szolgálhatnak.

A neurogén húgyhólyag gyógyszeres és invazív terápiás lehetőségei

Gyógyszeres kezelés

Neurogén hólyag esetén oki kezelés nem végezhető; a tüneti kezelésben használt gyógyszercsoportok más, nem neurogén eredetű kórképek kezelésére lettek törzskönyvezve [8]. A 2. táblázatban a legfontosabb hatástani csoportokat mutatjuk be.

Antimuszkarinerg szerek

A leghosszabb ideje használt és az Európai Urológus Társaság által is javasolt gyógyszercsoport a felnőttek és a gyermekek neurogén hólyagbetegségeiben egyaránt. Ezek az acetil-kolin kompetitív antagonistái a muszkarinerg receptorokon [8]. A 2. táblázatban felsorolt szerek a hármas típusú muszkarinerg receptorhoz kötődve gátolják a detrusor izom akaratlan összehúzódását. Ezen receptorok a legújabb kutatások szerint az urotheliumban is jelen vannak, így a szenzoros működést is befolyásolják. A dózis növelésével növelhető a terápiás hatékonyság is [21]. Az oxibutinin leggyakoribb mellékhatása a szájszárazság, mely a többi hatóanyagnál a nyálmírgy muszkarinerg receptoraihoz való csökkent affinitásuk miatt kevésbé jelentkezik. Általánosságban elmondható, hogy a hosszabb felszívódású készítmények esetén kevesebb mellékhatás lép fel. Az antimuszkarinerg szerek a vér-agy gáton átjutva a kognitív funkciókat is gátolhatják, amit a betegek egyéb gyógyszereinek (kalciumcsatorna-blokkolók, opioidok, izomrelaxánsok, antidepresszánsok, dopaminagonisták és antihisztaminok) következtében kialakuló antikolinerg terhelés tovább fokozhat. Ezek szedése zárt zugú glaucoma és gastroparesis esetén ellenjavallt, myasthenia gravisban pedig alkalmazásuk csak nagy körültekintéssel végezhető.

Alfa-blokkolók

Az alfa-adrenerg-receptor-blokkolók a benignus prostata-hyperplasia kezelésében terjedtek el széleskörűen az

2. táblázat | Gyógyszeres terápia a neurogén hólyag kétfajta alapesetében a klinikai alkalmazási gyakoriság sorrendjében [21–26]

I. típusú beteg: hiperaktív hólyaggal	II. típusú beteg: petyhüdt hólyaggal
<p>Cél: a hólyag-detrusorizom relaxációja az acetil-kolin-receptorok lokális gátlásán keresztül: Antimuszkarinerg szerek (napi dózis):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Oxibutinin (5–30 mg) – Szolifenacin (5–10 mg) – Troszpium (20–60 mg) – Darifenacin (7,5–15 mg) – Tolterodin (2–8 mg) – Fezoterodin (4–8 mg) 	<p>Cél: a hólyagalap és a hólyag-nyak/húgycső simaizom-relaxációja az alfa-2-receptorok lokális gátlásán keresztül: Alfa-blokkolók (napi dózis):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Tamszulozin (0,4–0,8 mg) – Alfuzozin (5–10 mg) – Doxazozin (2–8 mg) – Terazozin (2–10 mg) – Szilodozin (8 mg)
<p>Cél: a hólyag-detrusorizom relaxációja az acetil-kolin-receptorok centrális gátlásán keresztül: Triciklusos antidepresszánsok (napi dózis):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Imipramin (10–45 mg) 	
<p>Cél: a hólyag-detrusorizom relaxációja a béta-3-adrenoreceptorok serkentésén keresztül: Béta-3-receptor-agonista (napi dózis):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Mirabegron (25–50 mg) 	
<p>Cél: a vizeletelválasztás csökkentése hormonális úton a vazopresszin-út vonal befolyásolása révén (napi dózis):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Dezmopresszin (25–50 mg) 	
<p>Cél: a hólyag-detrusorizom motoros bénítása az acetil-kolin-felszabadulás gátlásán keresztül: Botulinumtoxin (100–300 U a hólyagfalba injektálva)</p>	<p>Cél: a sphincter motoros bénítása: Botulinumtoxin (100–300 U a sphincterbe injektálva)</p>

urológiai gyakorlatban, de a neurogén hólyaggal rendelkező betegek esetében, akik képesek vizeletürítésre, szintén javuló uroflowmetriás és maximális detrusornyomásértéket mutatnak ezen gyógyszerek hatására, a residualis vizeletmennyiségre való hatás nélkül (2. táblázat). A gerincvelő-sérülés során kialakult autonóm dysreflexia esetén is javulás érhető el ezzel a kezeléssel. A mellékhatások közül kiemelendő az orrdugulás, az ejakulációs zavar, a szédülés és a hypotensio.

Triciklusos antidepresszánsok: imipramin

Manapság ez kevésbé gyakran használt triciklusos antidepresszáns, mely muszkarinreceptor-antagonista és béta-receptor-agonista hatásánál fogva közvetlenül gátolja a hólyag simaizomzatának összehúzódását (2. táblázat). Korábban főként az enuresis nocturna és a neurogén detrusor-túlműködés kezelésében mutatott jó eredményeket [22].

Kolinészterázenzim-bénítók: piridosztigmin

Ez elsősorban az izomgyengeség (például myasthenia gravis és különböző eredetű bélrenyheségek) kezelésében elterjedt készítmény, amely neurológiai beteg-

ségekben is hatásos lehet a detrusor izom összehúzódásának segítése révén (mely hatás az acetil-kolin-lebontás gátlása révén valósul meg).

Adrenoreceptoragonista: mirabegron

Jelenleg ez az egyetlen β_3 -adrenoceptor-agonista, mely forgalomban van a detrusor-túlműködés kezelésére (2. táblázat). Mellékhatásprofilja kedvezőbb, mint az antimuszkarinerg szereké. Mellékhatásként jelentkezhet enyhe vérnyomás- és szívfrekvencia-emelkedés, így nem kezelt hypertoniás betegeknél nem alkalmazható [23].

Hormonális kezelések: dezmopresszin

A gerincvelő magasabb szintjén sérült betegeknél, enuresis nocturnában szenvedő gyerekeknél és a vazopresszin termelődésének hiánybetegségeiben alkalmazható készítmény [24] (2. táblázat). Autonóm dysreflexia esetében a nocturnal polyuria csökkentése miatt választandó ez a kezelés, míg sclerosis multiplexben széleskörűen tanulmányozott hatóanyag a vizelettermelődést csökkentő hatása miatt, mely szignifikáns szérumnátriumszint-csökkenés nélkül valósul meg [25].

A vizeleti reflex szenzoros és motoros innervációjára ható kezelések

Azon betegeknél, ahol a szájon át alkalmazható gyógyszeres kezeléssel nem érünk el megfelelő hatást, a reflexív szenzoros és motoros működéseinek lokális befolyásolásával is érhetünk el átmeneti eredményt botulinumtoxin intravesicalis instillációja révén (2. táblázat). A klinikai gyakorlatban erre a célra korábban kapszaicint és a reziniferatoxint is használtak. A szenzoros ág esetében az ún. tranziens receptorpotenciál vanilloid (TRPV-) csatornák jelentősége is bizonyított a neurogén detrusor-túlműködés eseteiben. Ekkor főként a TRPV1- és TRPV4-receptor-altípusok fokozott expressziója mutatható ki, aminek szerepe lehet a húgyhólyagban bekövetkező megnyúlás fokozott szenzoros érzékelésében [26]. A TRPV-receptorok kapszaicinnal történő gátlása révén sikerült a kóros vizeleti reflexműködéseket mérsékelni [27, 28], részben a C-afferensekhez kötődő idegvégződések neuropeptidszintjének csökkenését [29], részben pedig a TRPV1-receptorok deszenzitizációját, illetve roncsolását feltételezve a kedvező hatások hátterében [30, 31], mely hatások reziniferatoxinnal is kiválthatók [32–34]. A jelenlegi gyakorlatban a motoros működések botulinumtoxin intravesicalis alkalmazása révén befolyásolhatók, melynek hatása a preszinaptikus acetil-kolin-felszabadulás gátlásán keresztül valósul meg, a cisztometriás kapacitás növelése és az inkontinens epizódok számának, illetve a detrusornyomásnak a csökkentése révén [35–36]. Mind a detrusor izom, mind a sphincter ellazítása elérhető botulinumtoxinnal, így mind az alsó, mind a felső motoneuron-laesio esetén alkalmazható lehet. Mellékhatásaik közül a vizeletretenció és a fertőzések emelendők ki, illetve sphinctericus alkalmazás esetén

stresszinkontinenciával lehet számolni. Ezek a kezelések átlagosan 6–9 hónapig mérséklék/szüntetik meg a tüneteket.

Invazív kezelési módok

Jelenleg nem állnak rendelkezésre átfogó tanulmányok és erős evidenciák, melyek a tünetek mérséklésének hatékonyságát meggyőzően támasztanák alá a nervus pudendus elektrostimulációjának és a vizelési reflex/detrusor izomzat következményes gátlásának vonatkozásában [37] (3. táblázat). Ez történhet a tibialis ideg bőrön keresztüli ingerlésével, kiegészítve a medencefenék izmainak stimulációjával. A hólyagon belüli (intravesicalis) stimuláció a hólyagkapacitás növelése és a hólyagürítés javulása révén lehet kedvező hatása [38].

A residualis vizelet csökkentésének eszköze az intermittáló steril, vagy „tisztá katéterezés” (vagy önkatéterezés). A felső húgyutak károsodásának megelőzése alapvető fontosságú a kezelési módok megválasztásában. Emiatt szükségessé válhat a hólyagnyak gyógyszeres (botulinumtoxin) vagy sebészi (urethrotomia, sphincterotomia) denervációja, illetve ballonos dilatációja.

A stresszinkontinens panaszok javítása érdekében húgycső sling/szalag (fix, illetve állítható) alkalmazható, míg a vizelettartás javítására műsphincter vagy autológ szövet (angolul fascial sling) ültethető be, amennyiben nincs emelkedett nyomás a hólyagban, és nem tapasztalunk refluxot.

A detrusor izom kontrakcióját a Brindley-féle sacralis ideg stimulációjával érhetjük el szelektált beteganyag esetében, míg detrusor-túlműködés esetén sacralis rhizotomiát végezhetünk.

Azon stabil neurológiai betegséggel rendelkező, nem komplett harántlaesiós betegeknél, akiknél maradék detrusoraktivitás kimutatható, a Magyarországon is elérhető sacralis neuromoduláció mind a tárolási tünetek javításában, mind vizeletretenció jelentkezése esetén eredményes eljárás lehet.

3. táblázat | Invazív kezelési módok a neurogénhólyag-szindróma kétfajta alapesetében a klinikai alkalmazás sorrendjében (a nemzetközi szakirodalom alapján összegezve [37], illetve saját klinikai tapasztalat alapján)

I. típusú beteg: hiperaktív hólyaggal	II. típusú beteg: petyhüdt hólyaggal
Percutan idegstimulációs kezelések	Katéterezés és önkatéterezés
Sacralis neuromoduláció	Intravesicalis elektrostimuláció
Urethrotomia/sphincterotomia	Sacralis neuromoduláció
Hólyagaugmentáció	Urethrotomia/sphincterotomia
Vizeletelterelés (stoma)	Műsphincter, 'fascial sling'
A detrusorizom (a későbbiekben esetleg a sphincter) botulinumtoxinnal való injektálása	

A húgyhólyag-augmentáció történhet a hólyag detrusor izomzatának bemetszésével vagy béllal történő megnagyobbításával. A beavatkozás hosszú utánkötése a metabolikus eltérések miatt fontos, de szövödményként jelentkezhet kőképződés és perforáció is. A felső húgyutak védelmében szükségessé válhat a vizelet elterelése, ami megvalósulhat kontinens stoma segítségével – ez katéterezést tesz szükségessé –, illetve inkontinens stoma kialakításával [37, 39].

Következtetés

A fent vázolt diagnosztikai algoritmus segíthet a laesio lokalizációjának meghatározásában (neurológiai vizsgálat) és annak tisztázásában, hogy „túlműködő vagy petyhüdt típusú” neurogén hólyaggal állunk-e szemben (urodinámiás kivizsgálás). Ez elsősorban a neurourológia iránt érdeklődő kollégák számára lehet hasznos a neurológus, urológus és rehabilitációs szakemberek képzése során. A fő cél a felső húgyutak károsodásának megakadályozása a beteg szubjektív tüneteinek mérséklése mellett (az urgens vizeletürítés csökkentése és a kontinencia javítása révén). A diagnózis tehát részben a laesio helyének pontos meghatározásából, részben pedig – a hólyagban fennálló nyomásviszonyok vizsgálata révén – a kórállapot súlyosságának megállapításából áll. Az általunk javasolt sorrendre alapozva lehetőség van az urológiai kivizsgálás optimalizálására és hatékonyságának fokozására, a diagnózis szempontjából nélkülözhetetlen vizsgálatokra fókuszálva. A vizsgálati eredmények a minimális vizeletretenciótól a legsúlyosabb stádiumnak számító hydronephrosisig terjedhetnek. Az anamnézis, a rutin-vizeletvizsgálat, sőt a rutin-ultrahangvizsgálat sem vezet el a két típus elkülönítéséhez (hiszen ez utóbbi is csak a vizeletretenció tényét igazolja mindkét típus esetén), hanem invazív urodinámiás vizsgálatokra van szükség, melyek a vizeletürítés dinamikus, funkcionális állapotváltozásait és ezek súlyosságát hivatottak feltérképezni. Ezek a vizsgálati eredmények a megfelelő és optimális (sokszor individualizált) terápia megválasztását szolgálják, a lehetséges szövödmények minimalizálása mellett.

A megfelelő hatás elérése mellett a mellékhatások minimalizálása és relatíve jó tolerálhatósága a fő célkitűzés, ami jelen tudásunk szerint a legnagyobb arányban az antimuszkarinerg szerek esetében figyelhető meg [21]. Az alfa-adrenerg-blokkoló gyógyszerek ebben a betegpopulációban vizeletürítési nehézség, sphinctertúlműködés, illetve detrusor-hipofunkció esetén segíthetik a vizeletürítést [20]. Az antimuszkarinerg szerek, bár a tárolási tüneteket javíthatják, retencióhoz vezethetnek, amit az alfa-adrenerg-blokkoló gyógyszerekkel előzhetünk meg, kombinált kezelés formájában [20]. A hólyagcompliance fokozható továbbá imipramin alkalmazásával, a fenti hatóanyagokkal való kombinációban. A megfelelő gyógyszeres kezelés megválasztásával a betegek tüneteinek 63%-kal javultak a placebo mellett megfigyelt 22%-os eredményhez képest [21]. A tünetek enyhítésére (nem-

zetközi szakirodalmi adatok szerint) kannabinoidok és szelektív szerotonin-, noradrenalin visszavétel-gátlók is szóba jöhetnek. A vizelési reflex szenzoros ágának befolyásolását ma már nem használják (kapszaicin és reziniferatoxin révén) kevésbé kontrollálható hatásuk miatt [31–35]. A detrusor izom denervációja gyógyszeres terápiára rezisztens esetekben jön szóba botulinumtoxin lokális alkalmazása mellett [36]. A konzervatív kezelés hatástalansága vagy komoly mellékhatásai miatt jönnek szóba az invazív kezelési módok, ezeket azonban a műtéti szövődésménnyaráta ismeretében kell mérlegelni. Az invazív kezelési módok közül sok esetben továbbra is katéterezés/önkatéterezés szolgálhatja a felső húgyutak védelmét.

Anyagi támogatás: A kézirat az EFOP-3.6.2-16-2017-00006. számú projekt támogatásával készült.

Szerzői munkamegosztás: J. P.: A kézirat elkészítése. B. T., B. M., P. F, Sz. A.: A kézirat szakmai véleményezése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elővasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Torre M, Guida E, Bisio G, et al. Risk factors for renal function impairment in a series of 502 patients born with spinal dysraphisms. *J Pediatr Urol.* 2011; 7: 39–43.
- [2] Cameron AP, Wallner LP, Tate DG, et al. Bladder management after spinal cord injury in the United States 1972 to 2005. *J Urol.* 2010; 184: 213–217.
- [3] Nortvedt MW, Riise T, Frugård J, et al. Prevalence of bladder, bowel and sexual problems among multiple sclerosis patients two to five years after diagnosis. *Mult Scler.* 2007; 13: 106–112.
- [4] Nicholas RS, Friede T, Hollis S, et al. Anticholinergics for urinary symptoms in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (1): CD004193.
- [5] Urology Care Foundation. What is neurogenic bladder? Available from: <https://www.urologyhealth.org/urologic-conditions/neurogenic-bladder> [accessed: July 29, 2020].
- [6] Amarenco G, Sheikh Ismaél S, Chesnel C, et al. Diagnosis and clinical evaluation of neurogenic bladder. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2017; 53: 975–980.
- [7] Allio BA, Peterson AC. Urodynamic and physiologic patterns associated with the common causes of neurogenic bladder in adults. *Transl Androl Urol.* 2016; 5: 31–38.
- [8] Cameron AP. Medical management of neurogenic bladder with oral therapy. *Transl Androl Urol.* 2016; 5: 51–62.
- [9] Panicker JN, Fowler CJ, Kessler TM. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 720–732.
- [10] Blok B, Castro-Diaz D, Del Popolo G, et al. European Association of Urology (EAU) Guidelines. Available from: <https://uroweb.org/guideline/neuro-urology/> [accessed: July 29, 2020].
- [11] Pannek J, Kullik B. Does optimizing bladder management equal optimizing quality of life? Correlation between health-related quality of life and urodynamic parameters in patients with spinal cord lesions. *Urology* 2009; 74: 263–266.
- [12] Chuang FC, Hsiao SM, Kuo HC. 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: 99–106.
- [13] Podnar S, Vodusek DB. Protocol for clinical neurophysiologic examination of the pelvic floor. *Neurourol Urodyn.* 2001; 20: 669–682.
- [14] Schäfer W, Abrams P, Liao L, et al. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourol Urodyn.* 2002; 21: 261–274.
- [15] Allert M, Jelasic F, Schneider H. Specific EMG findings in cases of neurogenic bladder and rectal disturbances. *Paraplegia* 1973; 10: 262–270.
- [16] Bacsu CD, Chan L, Tse V. Diagnosing detrusor sphincter dys-synergia in the neurological patient. *BJU Int.* 2012; 109(Suppl 3): 31–34.
- [17] Nosseir M, Hinkel A, Pannek J. Clinical usefulness of urodynamic assessment for maintenance of bladder function in patients with spinal cord injury. *Neurourol Urodyn.* 2007; 26: 228–233.
- [18] Marks BK, Goldman HB. Videourodynamics: indications and technique. *Urol Clin North Am.* 2014; 41: 383–391.
- [19] Franken J, Uvin P, De Ridder D, et al. TRP channels in lower urinary tract dysfunction. *Br J Pharmacol.* 2014; 171: 2537–2551.
- [20] Burkhard FC, Bosch JL, Cruz F, et al. European Association of Urology (EAU) Guidelines. Urinary Incontinence 2020. Available from: <https://uroweb.org/guideline/urinary-incontinence> [accessed: July 29, 2020].
- [21] Stöhrer M, Mürtz G, Kramer G, et al. Propiverine compared to oxybutynin in neurogenic detrusor overactivity. Results of a randomized, double-blind, multicenter clinical study. *Eur Urol.* 2007; 51: 235–242.
- [22] Chancellor MB, Erhard MJ, Hirsch IH, et al. Prospective evaluation of terazosin for the treatment of autonomic dysreflexia. *J Urol.* 1994; 151: 111–113.
- [23] Nitti VW, Rosenberg S, Mitcheson DH, et al. Urodynamics and safety of the β_3 -adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *J Urol.* 2013; 190: 1320–1327.
- [24] Szollar S, North J, Chung J. Antidiuretic hormone levels and polyuria in spinal cord injury. A preliminary report. *Paraplegia* 1995; 33: 94–97.
- [25] Bosma R, Wynia K, Havlíková E, et al. Efficacy of desmopressin in patients with multiple sclerosis suffering from bladder dysfunction: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand.* 2005; 112: 1–5.
- [26] Everaerts W, Zhen X, Ghosh D, et al. Inhibition of the cation channel TRPV4 improves bladder function in mice and rats with cyclophosphamide-induced cystitis. *Proc Natl Acad Sci.* 2010; 107: 19084–19089.
- [27] Maggi CA, Santicioli P, Giuliani S, et al. The capsaicin-sensitive innervation of the rat urinary bladder: further studies on mechanisms regulating micturition threshold. *J Urol.* 1986; 136: 696–700.
- [28] Maggi CA, Barbanti G, Santicioli P, et al. Cystometric evidence that capsaicin-sensitive nerves modulate the afferent branch of micturition reflex in humans. *J Urol.* 1989; 142: 150–154.
- [29] Maggi CA. The dual function of capsaicin-sensitive sensory nerves in the bladder and urethra. *Ciba Found Symp.* 1990; 151: 77–83; discussion 83–90.
- [30] Bley K. Effects of topical capsaicin on cutaneous innervation: implications for pain management. *Open Pain J.* 2012; 6(Suppl 1): 81–94.
- [31] Dasgupta P, Chandiramani V, Parkinson MC, et al. Treating the human bladder with capsaicin: is it safe? *Eur Urol.* 1998; 33: 28–31.
- [32] Oliveira R, Coelho A, Franquinho F, et al. Effects of early intravesical administration of resiniferatoxin to spinal cord-injured rats in neurogenic detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn.* 2019; 38: 1540–1550.

- [33] Lazzeri M, Spinelli M, Beneforti P, et al. Intravesical resiniferatoxin for the treatment of detrusor hyperreflexia refractory to capsaicin in patients with chronic spinal cord diseases. *Scand J Urol Nephrol*. 1998; 32: 331–334.
- [34] Lazzeri M, Spinelli M, Zanollo A, et al. Intravesical vanilloids and neurogenic incontinence: ten years experience. *Urol Int*. 2004; 72: 145–149.
- [35] Nitti VW, Dmochowski R, Herschorn S, et al. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol*. 2013; 189: 2186–2193.
- [36] Majoros A, Romics M. Diagnosis and treatment of the overactive bladder. [A hiperaktív hólyag kivizsgálása és kezelése.] *LAM* 2020; 30: 131–136. [Hungarian]
- [37] Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC, et al. EAU guidelines on surgical treatment of urinary incontinence. *Eur Urol*. 2012; 62: 1118–1129.
- [38] Deng H, Liao L, Wu J, et al. Clinical efficacy of intravesical electrical stimulation on detrusor underactivity: 8 years of experience from a single center. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e8020.
- [39] Banyó T. Current issues in neurourology. [A neurourológia aktuális kérdései.] *Ideggyógy Szle*. 2006; 59: 76–84. [Hungarian]

(Szabó Andrea dr.,
Szeged, Pulz u. 1., 6724
e-mail: szabo.andrea.exp@med.u-szeged.hu)

PÁLYÁZAT

A **Prof. Dr. Romics László Akadémikus Emlékére Alapítvány** pályázatot hirdet Magyarországon dolgozó, magyar állampolgárságú, 40 éven aluli orvosok és orvosbiológiai kutatással foglalkozó személyek számára. A nyertes pályázó(k) között 500 000 Ft alapítványi adomány kerül kiosztásra.

A pályázat célja: a klinikai gyógyítás vagy orvosi tudományos kutatás területén dolgozók kiemelkedő tudományos tevékenységének elismerése.

Előnyt élveznek azok a pályázók, akik az alapítvány névadójának munkásságát folytatva cardiovascularis és anyagszere-betegségek területéről nyújtanak be pályázatot.

A pályázat benyújtásának határideje: **2021. február 28.** (elbírálásának határideje: 2021. április 30.)

A pályázatot a palyazat@romicsalapitvany.hu e-mail címre pdf formátumban kell benyújtani.

A pályázatot természetes személy, saját nevében, magyar nyelven nyújthatja be, a pályázati anyag ábrák nélkül maximum 15 000 leütés (karakter) terjedelmű lehet. A pályázathoz mellékelni kell egy rövid szakmai életrajzot a születési év megjelölésével.

A pályázat benyújtását saját kézzel aláírt és dátummal ellátott levélben kell bejelenteni az alapítvány titkárnak címezve (**a borítékra írandó cím: dr. Dudás Márta, 1461 Budapest, Pf. 62**) könyvelt (ajánlott) küldeményben, mert ezen bejelentés alapján válik hitelessé a pályázat. A pályázatot nyomtatott formában **nem kell** mellékelni.

Az alapítvány adatairól, működéséről a www.romicsalapitvany.hu honlapon található információ.