
REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

Profilul morfofuncțional al incontinenței urinare la femeie

Doctorand: **Maria-Patricia Rada**

Conducător de doctorat: **Prof.Dr. Dan Mihu**

CLUJ-NAPOCA 2020



UMF

UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

LISTA DE PUBLICAȚII

Articole publicate *in extenso* ca rezultat al cercetării doctorale

1. **Rada MP**, Ciortea R, Măluțan AM, Diculescu D, Berceanu C, Oancea M, Iuhas IC, Bucuri CE, Roman A, Mișu D. Transperineal ultrasound assessment of a cystocele's impact on the bladder neck mobility in women with stress urinary incontinence. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Sep 3;55(9). *ISI, Q₃- Factor de impact – 1.467 (studiu cuprins în capitolul 2, "Contribuții personale")*
2. **Rada MP**, Ciortea R, Măluțan AM, Fetica B, Bucuri CE, Clim A, Roman A, Mișu D. Microscopic distribution of nerve fibers and ganglia within the bladder trigone in women – a cadaveric study. *Med Pharm Reports 2020*. *BDI (studiu cuprins în capitolul 3, "Contribuții personale")*
3. **Rada MP**, Ciortea R, Măluțan AM, Oancea M, Mocan-Hognogi R, Bucuri CE, Berceanu C, Mișu D. Particularities of the anterior compartment of the pelvic floor in women with urinary incontinence, revealed by transperineal ultrasound. *Gineco.eu*. 2018;14(2):81-3. *BDI (studiu cuprins în capitolul 2, "Stadiul actual al cunoașterii")*
4. **Rada MP**, Pergialiotis V, Betschart C, Falconi G, Haddad JM, Doumouchtsis SK. A protocol for developing, disseminating, and implementing a core outcome set for stress urinary incontinence. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(37):e16876. *ISI, Q₂ - Factor de impact – 1.87 (studiu cuprins în capitolul 5, "Contribuții personale")*
5. **Rada MP**, Jones S, Falconi G, Haddad JM, Pergialiotis V, Betschart C, Doumouchtsis SK. A systematic review and metanalysis of qualitative studies on pelvic organ prolapse for the development of Core Outcome Sets. *Neurourol Urodyn*. 2020;1-10. *ISI, Q₂ - Factor de impact – 2.36 (studiu cuprins în capitolul 3, "Stadiul actual al cunoașterii")*
6. **Rada MP**, Betschart C, Pergialiotis V, Haddad JM, Falconi G, Doumouchtsis SK. Analysis of primary and secondary outcome domains reported in randomised trials on surgery for female stress urinary incontinence – a systematic review. *Pelviperrineology*. 2019;38:122-125. *(studiu cuprins în capitolul 3, "Stadiul actual al cunoașterii")*

CUPRINS

INTRODUCERE	11
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	13
1. Aspecte morfofuncționale ale mecanismului micțional la femeie	15
1.1. Considerații anatomice	15
1.1.1. Vezica urinară	15
1.1.2. Uretra	15
1.1.3. Colul vezical	16
1.2. Mecanismul micțional	16
2. Incontinența urinară	19
2.1. Epidemiologie	19
2.2. Clasificare	19
2.2.1. Incontinența urinară de efort	19
2.2.2. Incontinență urinară prin imperiozitate micțională	20
2.2.3. Incontinență urinară mixtă	20
2.3. Diagnosticul incontinenței urinare	20
2.3.1. Diagnostic de rutină	20
2.3.2. Particularități diagnostice	22
2.3.2.1. Ecografia transperineală a planșeului pelvin	22
2.3.2.2. Biomarkeri urinari	28
2.4. Tratatamentul incontinenței urinare	29
2.4.1. Modificările stilului de viață	29
2.4.2. Pesarele	30
2.4.3. Cateterizarea vezicală	30
2.4.4. Tratatamentul farmacologic	30
2.4.5. Neuromodularea	31
2.4.6. Radiofrecvența	31
2.4.7. Tratatamentul chirurgical	31
3. Standardizarea datelor raportate în literatură în domeniul incontinenței urinare	33
PERSONAL CONTRIBUTION	35
1. Hypotheses / Objectives	37
2. Studiul 1 - Evaluarea impactului cistocelului asupra mobilității colului vezical la femei cu incontinență urinară de efort prin intermediul ultrasonografiei transperineale	39
2.1. Introducere	39
2.2. Obiective	41
2.3. Material și metodă	41
2.4. Rezultate	44
2.5. Discuții	48

3. Studiul 2 – Studiul densității filetelor nervoase / ganglionilor nervoși la nivelul trigonului vezical pe piese prelevate de la cadavre de sex feminin	51
3.1. Introducere	51
3.2. Obiective	52
3.3. Material și metodă	52
3.4. Rezultate	55
3.5. Discuții	58
4. Studiul 3 - Profilul biomarkerilor urinari la paciente cu vezică urinară hiperactivă	63
4.1. Introducere	63
4.2. Obiective	64
4.3. Material și metodă	64
4.4. Rezultate	67
4.5. Discuții	70
5. Studiul 4 – Protocol de studiu pentru dezvoltarea, diseminarea și implementarea unui set minim de rezultate care ar putea fi raportate în cadrul studiilor din domeniul incontinenței urinare de efort	75
5.1. Introducere	75
5.2. Obiective	76
5.3. Material și metodă	77
5.4. Rezultate	80
5.5. Discuții	82
6. Concluzii generale	85
7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	87
REFERINȚE	89

Cuvinte cheie: uroginecologie, incontinența urinară, ecografie transperineală, biomarkeri urinari, inervația vezicii urinare.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Incontinența urinară (IU) este o afecțiune care are un impact semnificativ asupra calității vieții a milioane de femei la nivel global [1] și este frecvent abordată prin prisma a două specialități înrudite: ginecologia și urologia, la intersecția cărora se regăsește uroginecologia. Aceasta are ca obiect diagnosticul și tratamentul disfuncțiilor planșeului pelvin, IU fiind una dintre entitățile principale vizate de acest domeniu.

1. Aspecte morfofuncționale ale mecanismului micțional la femeie

Interrelația dintre structură și funcție este indispensabilă în cazul organismelor vii. Tractul urinar inferior, alcătuit din vezică urinară și uretră, exemplifică într-o manieră armonioasă această legătură. Datorită impactului pe care planșeul pelvin îl are asupra funcției tractului urinar inferior este justificată descrierea integrată a acestor structuri, cu accent asupra mecanismului micțional, a continenței urinare și a suportului organelor pelvine [2]. La joncțiunea dintre vezică și uretra se regăsește o entitate particulară din punct de vedere funcțional și anume colul vezical. Denervația simpatică a acestei zone nu mai permite închiderea optimă a acestei structuri în repaus și este uneori asociată cu IU de efort (IUE) [3, 4]. Studiul acestei structuri prin USTP face obiectul unuia dintre studiile incluse în această teză [5].

Procesul dinamic care alternează între faza de stocare și faza de evacuare a vezicii urinare este coordonat de un mecanism complex care asociază componenta neurologică, cea biomecanică, cea biochimică, cea morfologică și cea hormonală a mecanismului micțional, care trebuie să funcționeze în mod armonios [6, 7]. Studiul densității filetelor nervoase și a ganglionilor la nivelul trigonului vezical în cadrul unuia dintre studiile incluse în această teză a contribuit la identificarea unor zone mai dens inervate, aspect care poate avea importante implicații clinice [8].

2. Incontinența urinară

Cel mai frecvent subtip de IU este IUE, urmată de IU mixtă (o asociere între IUE și IU prin imperiozitate micțională) și apoi de IU prin imperiozitate micțională [13], prevalențele medii ale acestora în populația feminină fiind după cum urmează: 48%, 18.9%, și respectiv 9% [9-11].

IU este o entitate din spectrul disfuncțiilor planșeului pelvin care nu reprezintă, de cele mai multe ori, o afecțiune amenințătoare a vieții pacientelor, însă poate avea un impact semnificativ asupra calității vieții acestora. Din aceste considerente, este esențial ca algoritmul de diagnostic propus să aibă în vedere prioritățile pacientelor astfel încât să conducă la selectarea conduitei terapeutice care să se adreseze în principal simptomelor care au cel mai mare impact asupra calității vieții acestora.

3. Standardizarea datelor raportate în literatură în domeniul incontinenței urinare

Stabilirea tratamentului optim se bazează pe datele raportate în literatură. Actualmente, heterogenitatea acestora face dificilă sinteza datelor. Două dintre studiile care constituie această teză raspund direct necesității de standardizare a datelor raportate și au fost concepute în vederea raportării în literatura de specialitate a unor date consecvente, standardizate, care să faciliteze deciziile medicale bazate pe dovezi [12, 13].

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Studiul 1. Evaluarea impactului cistocelului asupra mobilității colului vezical la femei cu incontinență urinară de efort prin intermediul ultrasonografiei transperineale

Obiective: Obiectivul principal a fost evaluarea prin ecografie transperineală (USTP) a influenței cistocelului asupra mobilității colului vezicii urinare la paciente cu IUE. Obiectivul secundar a fost evaluarea potențialei corelații dintre paritate și / sau greutatea maximă a nou-născutului cu mobilitatea colului vezicii urinare la femeile cu IUE, indiferent de prezența cistocelului.

Material și metode: Șaptezeci și unu de paciente care au avut cel puțin o naștere pe cale vaginală în antecedente au fost incluse în studiu și au fost distribuite în două grupuri: un grup control, cu IUE fără cistocel ($n = 33$) și un grup cu IUE și cistocel de grad 2 sau 3 ($n = 38$). Femeile nulipare sau cu istoric de intervenții chirurgicale vaginale au fost excluse din studiu. Mobilitatea colului vezicii urinare a fost apreciată prin evaluarea raporturilor acestuia cu simfiza pubiană, prin cuantificarea distanței SPBN și DLM.

Rezultate: Mobilitatea colului vezical, cuantificată prin intermediul Δ SPBN, a fost mai mare în grupul cu cistocel ($9,1 \pm 6,3$ mm față de $11,9 \pm 10,9$ mm) dar diferența nu a fost semnificativă statistic ($p = 0,2$). Δ DLM a avut valori similare în grupul control ($4,7 \pm 5,3$ mm) și grupul cistocel ($4,9 \pm 8,1$ mm), fără diferențe semnificative ($p = 0,6$). Δ SPBN și greutatea maximă a nou-născutului ($P = 0,04$) s-au corelat pozitiv la femeile cu IUE, indiferent de prezența cistocelului. Nu s-au observat corelații semnificative între Δ SPBN și paritate sau între Δ DLM și greutatea maximă a nou-născutului sau paritate.

Concluzie: Prezența cistocelului nu a avut un impact semnificativ asupra mobilității colului vezicii urinare, cuantificată prin SPBN și DLM, la pacientele cu IUE. Greutatea maximă a nou-născutului a fost corelată în mod pozitiv cu hipermobilitatea colului vezicii urinare, cuantificată prin SPBN.

Studiul 2. Studiul densității filetelor nervoase / ganglionilor nervoși la nivelul trigonului vezical pe piese prelevate de la cadavre de sex feminin

Obiective: Scopul studiului a fost de a raporta densitățile filetelor nervoase și a ganglionilor de la nivelul trigonului vezicii urinare umane, cu accent pe identificarea zonelor cu o densitate crescută a acestor structuri.

Material și metode: Trei vezici urinare au fost prelevate de la cadavre umane de sex feminin. Trigonul vezical a fost izolat și prelucrat în fiecare caz pentru determinarea densității fibrelor nervoase (NFD) și a ganglionilor (ganglia density (GD)) în diferite regiuni ale trigonului vezicii urinare au fost principalii parametri evaluați. Pentru marcarea filetelor nervoase și a ganglionilor au fost utilizate colorații IHC (S100 și CD56) și HE.

Rezultate: NFD în compartimentul central ($16,2 \pm 3,9$) a fost semnificativ mai crescută decât în compartimentele periferice ($p = 0,0005$) și cele intermediare ($p = 0,01$). Determinările GD au indicat că nu a existat nicio diferență semnificativă la comparațiile multiple ale următoarelor compartimente: periferic vs. intermediar ($p = 0,1$); periferic vs. central ($p = 0,9$); intermediar vs. central ($p = 0,9$).

Concluzie: Rezultatele studiului au indicat un model de distribuție a nervilor și a ganglionilor cu predominanța fibrelor nervoase la nivelul compartimentului central al trigonului vezical și o distribuție relativ de omogenă a ganglionilor la acest nivel.

Studiul 3. Profilul biomarkerilor urinari la paciente cu vezică urinară hiperactivă

Obiectivul acestui studiu a fost evaluarea următorilor patru biomarkeri urinari: NGF uman (h), hBDNF, MDA și h8-OHdG la femeii cu VUH și raportarea performanței diagnostice a acestora.

Material și metode: În studiu au fost incluse 103 paciente, dintre care 53 în grupul VUH și 50 în grupul control. Au fost excluse potențialele participante la studiu care erau însărcinate sau care se aflau în perioada de alăptare, au fost diagnosticate cu infecție a tractului urinar, boală renală sau hepatică, boală neurologică sau cancer. De asemenea, au fost excluse pacientele care au utilizat medicație pentru vezica hiperactivă în ultimele 14 zile, au fost tratate pentru VUH prin electro-stimulare sau injecții la nivelul detrusorului cu toxina botulinică de tip A sau practicau auto-cateterismul vezical intermitent. Nivelurile hBDNF, MDA, hNGF, h8-OHdG și ale creatininei urinare (uCr) au fost determinate din probe de urină colectate / 24 de ore. Analiza statistică a datelor rezultate s-a realizat cu ajutorul GraphPad Prism 8.0.2.

Rezultate: După normalizarea biomarkerilor la uCr, biomarkerii hBDNF ($p = 0,0074$), MDA ($p < 0,0001$), hNGF ($p = 0,0028$) au înregistrat valori semnificativ mai mari în grupul VUH în comparație cu cel control. În timp ce h8OHdG ($p = 0,119$) nu a prezentat o diferență semnificativă. Performanța diagnostică a acestor biomarkeri a fost analizată prin interpretarea ariei de sub curbă (AUC). MDA a avut cea mai mare AUC (0,75), urmată de hNGF (AUC = 0,69) și respectiv hBDNF (AUC = 0,67).

Concluzii: Rezultatele prezentate sugerează că MDA are o performanță rezonabilă ca instrument de diagnostic pentru VUH și susțin și rolul neurotrofinelor urinare (hNGF și hBDNF) ca biomarkeri pentru VUH.

Studiul 4. Protocol de studiu pentru dezvoltarea, diseminarea și implementarea unui set minim de rezultate care ar putea fi raportate în cadrul studiilor din domeniul incontinenței urinare de efort

Obiective: Scopul acestui protocol este dezvoltarea și stabilirea planului de diseminare și implementare a COS pentru IUE în conformitate cu ghidurile impuse de "Core Outcome Measures in Effectiveness Trials" (COMET).

Material și metode: Un grup științific internațional care include medici, cercetători, pacienți cu IUE și reprezentanți ai politicilor de sănătate publică va coordona dezvoltarea COS, care se va aplica studiilor clinice care evaluează intervențiile terapeutice pentru femeile cu IUE. Etapele pentru îndeplinirea obiectivului acestui proiect includ crearea unui grup internațional pentru dezvoltarea COS pentru IUE, identificarea datelor de interes pentru raportare, revizuirea sistematică a literaturii, dezvoltarea COS utilizând metoda *Delphi* (două sau trei runde), consultarea comitetului coordonator și stabilirea consensului.

Rezultate: Setul de rezultate interimar, rezultat ca urmare a revizuirii literaturii, pe care îl propunem pentru a fi raportat în cadrul viitoarelor trialuri clinice include ratele de succes și de complicații ale diferitelor intervenții chirurgicale pentru IUE, aspecte urodinamice, rezultate raportate prin prisma pacientelor (calitatea vieții, gradul de satisfacție).

Concluzii: Implementarea COS în studiile clinice viitoare, revizuirile sistematice ale literaturii precum și în ghidurile clinice ar putea contribui profund la creșterea relevanței cercetării în practica medicală și la optimizarea rezultatelor intervențiilor pentru IUE. Cartografierea tuturor rezultatelor raportate în studiile clinice care evaluează intervențiile pentru IUE la femei și standardizarea raportării rezultatelor considerate esențiale va constitui așadar un fundament pentru creșterea calității actului medical.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

1) S-a demonstrat prin intermediul USTP că prezența cistocelului nu are un impact semnificativ asupra mobilității colului vezical la paciente cu IUE. Această observație poate fi utilă pentru consilierea pacientelor atunci când se selectează o opțiune chirurgicală pentru tratamentul prolapsului sau al IUE.

2) S-a demonstrat pentru prima oară faptul că la nivelul trigonului vezical există un compartiment cu inervație mai densă, observație care are premisele de a redefini situsurile optime pentru administrarea toxinei botulinice de tip A în tratamentul IU prin hiperactivitatea detrusorului.

3) A fost raportată pentru prima oară performanța diagnostică a MDA, un produs al stresului oxidativ, în calitate de biomarker urinar pentru VUH.

4) A fost publicat primul protocol de studiu pentru standardizarea datelor raportate în cadrul studiilor care au ca domeniu de interes IUE, acesta fiind conceput în cadrul unei inițiative de colaborare internațională.

PHD THESIS SUMMARY

The morpho-functional profile of urinary incontinence in women

PhD student: **Maria-Patricia Rada**

PhD supervisor: **Prof. Dr. Dan Mihu**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CONTENTS

INTRODUCTION	11
CURRENT KNOWLEDGE	13
1. Morpho-functional aspects of micturition in women	15
1.1. Anatomical aspects	15
1.1.1. Urinary bladder	15
1.1.2. Urethra	15
1.1.3. Bladder neck	16
1.2. Mechanism of micturition	16
2. Urinary incontinence	19
2.1. Epidemiology	19
2.2. Clasification	19
2.2.1. Stress urinary incontinence	19
2.2.2. Urgency urinary incontinence	20
2.2.3. Mixed urinary incontinence	20
2.3. Urinary incontinence diagnosis	20
2.3.1. Routine diagnosis	20
2.3.2. Diagnostic particularities	22
2.3.2.1. Transperineal ultrasound of the pelvic floor	22
2.3.2.2. Urinary biomarkers	28
2.4. Treatment for urinary incontinence	29
2.4.1. Lifestyle changes	29
2.4.2. Pessaries	30
2.4.3. Urinary catheterization	30
2.4.4. Pharmacologic treatment	30
2.4.5. Neuromodulation	31
2.4.6. Radiofrequency	31
2.4.7. Surgical treatment	31
3. Standardization of reported data in urinary incontinence research	33
PERSONAL CONTRIBUTION	35
1. Hypotheses / Objectives	37
2. Fist study - Transperineal Ultrasound Assessment of a Cystocele's Impact on the Bladder Neck Mobility in Women with Stress Urinary Incontinence	39
2.1. Introduction	39
2.2. Objectives	41
2.3. Material and methods	41
2.4. Results	44
2.5. Discussion	48

3. Second study – Microscopic distribution of nerve fibers and ganglia within the bladder trigone in women - a cadaveric study	51
3.1. Introduction	51
3.2. Objectives	52
3.3. Material and methods	52
3.4. Results	55
3.5. Discussion	58
4. Third study – The profile of urinary biomarkers in overactive bladder	63
4.1. Introduction	63
4.2. Objectives	64
4.3. Material and methods	64
4.4. Results	67
4.5. Discussion	70
5. Fourth study – A protocol for developing, disseminating, and implementing a core outcome set for stress urinary incontinence	75
5.1. Introduction	75
5.2. Objectives	76
5.3. Material and methods	77
5.4. Results	80
5.5. Discussion	82
6. General conclusions	85
7. Originality and innovative contributions of the thesis	87
REFERENCES	89

Keywords: urogynecology, urinary incontinence, transperineal ultrasound, urinary biomarkers, urinary bladder innervation.

CURRENT KNOWLEDGE

1. The morpho-functional profile of micturition in women

Urinary incontinence (UI) is a condition that has a significant impact on the quality of life of millions of women globally [1] and is frequently addressed in terms of two related specialties, gynecology and urology, at the intersection of which urogynecology is found. A urogynaecologist manages pelvic floor dysfunctions, UI being one of the main entities in this field.

The interrelationship between structure and function is indispensable in the case of living organisms. The lower urinary tract, comprised from the bladder and urethra, exemplifies in a harmonious way this connection. Due to the impact that the pelvic floor has on the function of the lower urinary tract, the integrated description of these structures is justified, with emphasis on the micturition mechanism, the urinary continence and the support of the pelvic organs [2]. At the junction between the bladder and the urethra there is a particular entity from a functional point of view, namely the bladder neck. The sympathetic denervation of this area no longer allows the optimal closure of this structure at rest and is sometimes associated with stress UI (SUI) [3, 4]. The study of this structure by USTP is the subject of one of the studies included in this thesis [5].

The dynamic process that alternates between the storage phase and the evacuation phase of the urinary bladder is coordinated by a complex mechanism that associates the neurological, biomechanical, biochemical, morphological and hormonal components of the mechanism of micturition, which must work harmoniously [6, 7]. The study of the density of nerve fibers and ganglia in the bladder trigone in one of the studies included in this thesis contributed to the identification of areas with a higher innervation, which may have significant clinical implications [8].

2. Urinary incontinence

The most common subtype of UI is SUI, followed by mixed UI (an association between UI and urgency UI) and then by urgency UI [13], their average prevalences in the female population being as follows: 48%, 18.9% and 9%, respectively [9-11].

UI is an entity in the spectrum of pelvic floor dysfunctions that is not, in most cases, a threatening condition of patients' lives, but can have a significant impact on their quality of life. For these reasons, it is essential that the proposed diagnostic algorithm takes into account patients' priorities so as to lead to the selection of

therapeutic option that addresses mainly the symptoms that have the greatest impact on their quality of life.

2. Standardization of reported data in urinary incontinence research

Selecting the optimal treatment is based on scientific data reported in the literature. Currently, data heterogeneity makes syntheses difficult. Two of the studies that constitute this thesis aimed to address this issue, by standardizing reported data in order to facilitate evidence-based medical practice [12, 13].

PERSONAL CONTRIBUTION

First study. Transperineal Ultrasound Assessment of a Cystocele's Impact on the Bladder Neck Mobility in Women with Stress Urinary Incontinence

Objectives: This study's aim was to investigate by transperineal ultrasound (US) if there was any significant difference in the mobility of the bladder neck in women with stress urinary incontinence (SUI) without a cystocele and in those with SUI and an associated cystocele. The study also investigated whether the number of vaginal births and/or the heaviest newborn's birth weight was correlated with the mobility of the bladder neck.

Material and methods: A total of 71 women suffering from SUI were included in the study and divided into two groups based on the presence of a cystocele. Their bladder neck mobility was evaluated by transperineal US, calculating the distance from the inferior margin of the symphysis pubis to the bladder neck (SPBN), and the dorsocaudal linear movement (DLM), term used to illustrate the displacement of the bladder neck by subtracting rest and Valsalva values. GraphPad Prism 8 was used for statistical analysis.

Results: Within both study groups, the SPBN values were significantly higher and the DLM values were significantly lower at rest as compared to Valsalva maneuver ($p < 0.05$). No significant difference between the groups regarding SPBN and DLM values at rest, Valsalva, or subtraction was demonstrated. A significant positive correlation was found between the bladder neck mobility and the heaviest newborn's birth weight, regardless of the presence of a cystocele ($p = 0.042$).

Conclusion: The presence of a cystocele had no significant impact on the bladder neck mobility measurements in patients with SUI. The heaviest newborn's birth weight positively correlated with bladder neck hypermobility, as quantified by SPBN.

Second study. Microscopic distribution of nerve fibers and ganglia within the bladder trigone in women - a cadaveric study

Objectives: The purpose of this study was to investigate the density of nerves and ganglia within the bladder trigone, with a focus on identifying areas with a higher density.

Material and methods: Urinary bladders were harvested from 3 female cadavers. Following tissue processing, a total of 100 slides stained with hematoxylin and eosin (HE) and immunostained for S100 and CD56 were analyzed. The density of nerve fibers (NFD) and ganglia (GD) in 3 different bladder trigone compartments was analyzed.

Results: The NFD in the central compartment (16.2 ± 3.9) was significantly higher than in both the peripheral ($p=0.0005$) and the intermediary ($p=0.01$) compartments. The GD was the highest in the peripheral compartment, but it was not significantly different from the other compartments.

Conclusion: This microscopic study showed a pattern of distribution with a dominance of nerve fibers in the central compartment and a rather homogenous distribution of the ganglia within the female bladder trigone.

Third study. The profile of urinary biomarkers in overactive bladder

Objectives: The aim of this study was to investigate the diagnostic value of four urinary biomarkers: human Brain Derived Neurotrophic Factor (hBDNF), Malondialdehyde (MDA), hNerve Growth Factor (hNGF) and h8-Hydroxydeoxyguanosine (h8-OHdG) in women with OAB.

Material and methods: A total of 105 women were included in the study and distributed in two groups: a group with overactive bladder (OAB) ($n=53$) and a control group ($n=50$). The levels of the biomarkers were determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) technique and they were compared between the

groups. If the Mann-Whitney test demonstrated a statistically significant difference, receiver operating curves (ROC) analysis was undertaken.

Results: When normalized to urinary creatinine (uCr), hBDNF, MDA and hNGF showed significantly increased values in women with OAB as compared to controls, whereas 8-OHdG showed no significant difference. The diagnostic performance of these biomarkers was analysed based on the area under the ROC curve (AUC). MDA had the highest AUC (0.75), followed by hNGF (0.69) and hBDNF (0.67).

Conclusions: Our findings suggest that MDA, a relatively novel biomarker in OAB research, has a fair performance as a diagnostic tool for OAB. Moreover, urinary neurotrophins (NGF and BDNF) as biomarkers may have a role in the diagnostic pathways of women with OAB symptoms.

Fourth study. A protocol for developing, disseminating, and implementing a core outcome set for stress urinary incontinence

Objectives: Randomised trials evaluating interventions for stress urinary incontinence (SUI) have been using variable outcome measures, reporting a variety of outcomes. Alongside this variation across studies, outcome-reporting flaws contribute to a limited use of research to inform clinical practice. The development and use of core outcome sets (COS) in future trials would ensure that outcomes important to different stakeholders and primarily women with SUI are reported more consistently and comprehensively.

Material and methods: An international steering group including healthcare professionals, researchers and women with urinary incontinence will guide the development of this COS. Potential outcomes will be identified through comprehensive literature reviews. These outcomes will be entered into an international, multi-perspective online Delphi survey. All key stakeholders, including healthcare professionals, researchers and women with urinary incontinence will be invited to participate. The modified Delphi method encourages stakeholder group convergence towards collective agreement, also referred as consensus, core outcomes.

Results: The interim core outcome set, resulting from the literature review, which we propose to be reported in future clinical trials includes success and complication rates of various surgical procedures for SUI, urodynamic issues and patient-reported outcomes such as quality of life or patient satisfaction.

Conclusions: Embedding the COS for SUI within future clinical trials, systematic reviews and clinical practice guidelines could make a significant contribution to advancing the value of research in informing clinical practice, enhancing patient care

and improving outcomes. The infrastructure created by developing a COS for SUI could be leveraged in other settings, for example, selecting research priorities and clinical practice guideline development.

Originality and innovative contributions of the thesis

1) It has been demonstrated through USTP that the presence of cystocele does not have a significant impact on the mobility of the bladder neck in patients with SUI. This observation may be useful for counseling patients when selecting a surgical option for the treatment of prolapse or SUI.

2) It was demonstrated for the first time that the bladder trigone has a central compartment, which is highly innervated. This finding has the premises to redefine the optimal sites for the administration of botulinum toxin type A in the treatment of refractory urgency UI.

3) The diagnostic performance of MDA, a product of oxidative stress, as a urinary biomarker for VUH has been reported for the first time.

4) Within an international collaborative initiative, we published the first study protocol aiming to develop a *Core Outcome Set* for SUI, which will allow future research studies to use outcomes relevant to key stakeholders and allow synthesis of data.

REFERINȚE / REFERENCES

1. Keltie K, Elneil S, Monga A, Patrick H, Powell J, Campbell B, et al. Complications following vaginal mesh procedures for stress urinary incontinence: an 8 year study of 92,246 women. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-9.
2. Rada MP CR, Mălutan AM, Oancea M, Mocan-Hognogi R, Bucuri CE, Berceanu C, Miha D,. Particularities of the anterior compartment of the pelvic floor in women with urinary incontinence, revealed by transperineal ultrasound. . *Ginecoeu*. 2018;14(2):81-3.
3. McGuire EJ. The innervation and function of the lower urinary tract. *Journal of neurosurgery*. 1986;65(3):278-85.
4. McGuire E. Urodynamic findings in patients after failure of stress incontinence operations. *Progress in clinical and biological research*. 1981;78:351-60.

5. Rada M-P, Ciortea R, Măluțan AM, Diculescu D, Berceanu C, Oancea M, et al. Transperineal Ultrasound Assessment of a Cystocele's Impact on the Bladder Neck Mobility in Women with Stress Urinary Incontinence. *Medicina*. 2019;55(9):562.
6. Wróbel A. Overactive bladder syndrome pharmacotherapy: future treatment options. *Przegląd menopauzalny= Menopause review*. 2015;14(4):211.
7. Damaser M. W8: Lower Urinary Tract Biomechanics: Physiological & Clinical Implications.
8. Rada MP CR, Măluțan AM, Fetica B, Bucuri CE, Clim A, Roman A, Mișu D,. Microscopic distribution of nerve fibers and ganglia within the bladder trigone in women - a cadaveric study. *Med Pharm Reports*. 2020.
9. Milsom I, Gyhagen M. The prevalence of urinary incontinence. *Climacteric*. 2019;22(3):217-22.
10. Wood LN, Anger JT. Urinary incontinence in women. *Bmj*. 2014;349:g4531.
11. Wu JM, Stinnett S, Jackson RA, Jacoby A, Learman LA, Kuppermann M. Prevalence and incidence of urinary incontinence in a diverse population of women with noncancerous gynecologic conditions. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2010;16(5):284.
12. Rada M-P, Pergialiotis V, Betschart C, Falconi G, Haddad JM, Doumouchtsis SK. A protocol for developing, disseminating, and implementing a core outcome set for stress urinary incontinence. *Medicine*. 2019;98(37).
13. Rada MP, Jones S, Falconi G, Haddad JM, Betschart C, Pergialiotis V, et al. A systematic review and meta-synthesis of qualitative studies on pelvic organ prolapse for the development of core outcome sets. *Neurourology and urodynamics*. 2020.