

Η ανατομική και η παθοφυσιολογία του κατώτερου ουροποιητικού στη γυναικεία ακράτεια

Η ακράτεια των ούρων στις γυναίκες τείνει να παρουσιάζεται ως μια «κρυφή» πάθηση και αυτό λόγω της κοινωνικής παραμέτρους της νόσου. Ο επιπολασμός υπολογίζεται αδρά από 30% έως 40%, ενώ 10-15% των γυναικών μετά την εμμηνόπαυση θα παρουσιάσουν κάποιο βαθμού ακράτεια, με το ποσοστό να ανεβαίνει με την αύξηση της ηλικίας¹. Ως ακράτεια ορίζεται, σύμφωνα με τη ICS (International Continence Society), η ακούσια απώλεια ούρων που δημιουργεί κοινωνικά προβλήματα και προβλήματα υγιεινής¹. Η γνώση σε βάθος της ανατομικής του κατώτερου ουροποιητικού, της μηχανικής της ούρησης και της παθοφυσιολογίας της ακράτειας ούρων κρίνεται απαραίτητη για να τεθεί η ακριβής διάγνωση και να ακολουθηθεί η σωστή θεραπευτική προσέγγιση.

Η ουροδόχος κύστη είναι ένα κοίλο όργανο με δυνατότητα αποθήκευσης και εξώθησης των ούρων. Αποτελείται από συνδετικό ιστό και λείες μυϊκές ίνες, οι οποίες διαχωρίζονται σε 3 στρώματα, το έσω επίμηκες, το μέσο κυκλιότερες και το έξω επίμηκες (εξωστήρας μυς). Το επιθήλιο του βλεννογόνου είναι μεταβατικό και σχηματίζει πτυχώσεις, εκτός από την περιοχή του τριγώνου που έχει λεία επιφάνεια. Η κύστη αντιστοιχεί αδρά σε τετράεδρο, με βάση (θόλος), κορυφή, σώμα και αυχένα που καταλήγει στην ουρήθρα. Το τρίγωνο της κύστης βρίσκεται στην οπίσθια επιφάνεια της βάσης και είναι ο τόπος της κυστεοορηθρικής συμβολής. Η τελική μοίρα του αυχένα της κύστης αποτελεί τον ακούσιο έσω σφικτήρα (λείες μυϊκές ίνες), ενώ οι γραμμωτές μυϊκές ίνες του ουρογεννητικού διαφράγματος τον εκούσιο έξω σφικτήρα, ανατομικές δομές κρίσιμες για την εγκράτεια των ούρων.

Κατά την αποθήκευση των ούρων οι λείες μυϊκές ίνες της κύστης χαλαρώνουν δημιουργώντας ένα χώρο χαμηλής πίεσης / υψηλού όγκου, κατάσταση που αντιστρέφεται κατά την ούρηση. Η ουρήθρα αποτελείται επίσης από συνδετικό ιστό και λείες μυϊκές ίνες σε δυο στρώματα, ένα έσω πυκνό επίμηκες και ένα έξω λεπτό κυκλικό, που με τη σύσπασή τους συμβάλλουν στην ολική ουρηθρική αντίσταση. Το έξω κυκλικό στρώμα στη μεσότητα της ουρήθρας περιβάλλεται από γραμμωτό μυ (ουρηθρικός ραβδομυοσφικτήρας), που ενεργοποιείται κατά τη διάρκεια μιας επικείμενης αύξησης ενδοκοιλιακής πίεσης, δημιουργώντας έναν σφικτήρα υψηλής αντίστασης. Κατά τη φάση της ούρησης και τα δυο στοιχεία είναι ανενεργά. Με την πάροδο του χρόνου, ο γραμμωτός μυς του αυχένα της κύστης και το οπίσθιο τοιχώμα της ουρήθρας ατροφεί και ληπτάνει, με αποτέλεσμα την εξασθένηση της ουρήθρας και ακολούθως την εμφάνιση της ακράτειας ούρων².

Περιφερική νεύρωση του κατώτερου ουροποιητικού

Η προσαγωγός νεύρωση παρέχεται από το παρασυμπαθητικό, το συμπαθητικό και 3 κύρια σωματικά νεύρα, το πνευλικό, το υπογάστριο και το αιδοϊκό, τα οποία περιέχουν επίσης και αισθητικές (απαγωγές) ίνες προς το νωτιαίο μυελό (εικόνα 1)².

Πνευλικό νεύρο: παρασυμπαθητικό προσυναπτικό νευρώνει από την ιερή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΣΣ) συνάπτονται στο πνευλικό πλέγμα με μετασυμπαθητικούς νευρώνες, που είναι κυρίως χολινεργικοί και ευαίσθητοι σε πουρίνες, πεπτιδία και άζωτο, νευρώνοντας τις λείες μυϊκές ίνες του εξωστήρα και της ουρήθρας, καθώς και άλλα

ΓΕΩΡΓΙΟΣ Σ. ΠΑΡΑΝΥΧΙΑΝΑΚΗΣ¹, ΑΝΔΡΕΑΣ Α. ΜΠΟΥΡΔΟΥΜΗΣ²
¹Χειρουργός Ουρολόγος, ²Ιατρός, Πάτρα

όργανα (κόλπον, κόληπος, πέος). Η αισθητική νεύρωση του πνευλικού νεύρου εγείρεται από τα οπίσθια νωτιαία γάγγλια των I₂-I₄ της ΣΣ, αποτελούμενη από ληπτές Αδ απαγωγές ίνες, με κύριους νευροδιαβιβαστές το γλουταμικό, το μονοξειδίο του αζώτου και διάφορα νευροπεπτιδία. Οι Αδ απαγωγές ίνες φέρουν υποδοχείς πίεσης και τάσης που σηματοδοτούν την πλήρωση του εξωστήρα. Οι τασειούποδοχείς βρίσκονται σε σειρά με τις μυϊκές ίνες και αυξάνουν τη δραστηριότητά τους κατά τη σύσπασση του εξωστήρα, ώστε να διατηρούν την παρασυμπαθητική δραστηριότητα έως την πλήρη κένωση της κύστης.

Το πνευλικό νεύρο φέρει επίσης αμύελες C-ίνες, που φυσιολογικά δεν ενεργοποιούνται στην αύξηση της τάσης και παραμένουν ανενεργές. Ωστόσο, με την παρουσία διαφόρων παθολογικών καταστάσεων, όπως ουρολοίμωξη, απόφραξη ή βλάβη νωτιαίου μυελού, υπερδραστηροποιούνται χυμο-υποδοχείς και μηχανο-ευαίσθητοι υποδοχείς άηλους της κύστης και της ουρήθρας, προκαλώντας υπερσυστολική δραστηριότητα του εξωστήρα και ακολούθως ακράτεια ούρων.

Ένα μικρό τμήμα του πνευλικού νεύρου περιέχει συμπαθητικές προσαγωγές ίνες από το γάγγλιο της ιερής μοίρας της συμπαθητικής αλυσού, που είναι πεπτιδεργικές και νοραδρενεργικές. Νευρώνουν κυρίως τα αγγειακά στοιχεία των πνευλικών σπληνικών και δε φαίνεται να συμμετέχουν άμεσα στο αντανακλαστικό της πλήρωσης/κένωσης της ουροδόχου κύστης.

Υπογάστριο νεύρο: οι προσαγωγές ίνες περιλαμβάνουν μετασυμπαθητικούς συμπαθητικούς νευρώνες από το κάτω μεσεντέριο γάγγλιο και προσυναπτικούς νευρώνες από τα ανώτερα οσφυϊκά νωτιαία τμήματα, που διέρχονται κατά μήκος των κάτω σπληνικών νεύρων δια του κάτω μεσεντερίου γάγγλιου στο υπογάστριο νεύρο, για να παρέχουν νεύρωση σε μετασυμπαθητικούς συμπαθητικούς νευρώνες του πνευλικού πλέγματος. Οι μετασυμπαθητικοί συμπαθητικοί νευρώνες είναι κυρίως νοραδρενεργικοί, αλλά επίσης πεπτιδεργικοί και πουρινεργικοί, νευρώνοντας κυρίως τα επιμήκη και τα κυκλικά τμήματα του λείου μυός του αυχένα της κύστης και της ουρήθρας. Η συμβολή τους στον εξωστήρα μυ είναι ελάχιστη. Οι λίγες απαγωγές ίνες προέρχονται από τα οπίσθια νωτιαία γάγγλια της ανώτερης οσφυϊκής μοίρας και πιστεύεται ότι μπορεί να σηματοδοτούν αθηνά ερεθίσματα².

Αιδοϊκό νεύρο: το αιδοϊκό νεύρο παρέχει σωματική προσαγωγό νεύρωση στον ουρηθρικό ραβδομυοσφικτήρα, καθώς και στον πρωκτικό σφικτήρα και σε κάποιους περινεϊκούς μυς, όπως στον ουρηθροκοιλιακό μυ, αλλά όχι στους μυς του πνευλικού εδάφους. Οι ίνες προέρχονται από το πρόσθιο κέρα της ιερής μοίρας του νωτιαίου μυελού (πυρήνας S₂)².

Οι απαγωγές ίνες προέρχονται από το οπίσθιο νωτιαίο γάγγλιο των I₂-I₄ της ΣΣ νευρώνοντας την ουρήθρα, τον πρωκτό, την κλειτορίδα, το πέος και το δέρμα του περινέου. Περιέχουν γλουταμικό και νευροπεπτιδία όπως και στα πνευτικά νεύρα. Συμπαθητικές μετασυμπαθητικές ίνες από την ιερή συμπαθητική αλυσού νευρώνουν τα αγγεία των πνευλικών οργάνων. Είναι νοραδρενεργικές και πεπτιδεργικές και δεν παίζουν ρόλο στο αντανακλαστικό της πλήρωσης/κένωσης της ουροδόχου κύστης (εικόνα 2).

Ο ρόλος του ΚΝΣ Αντανακλαστικά πλήρωσης της κύστης

Η αποθήκευση των ούρων ρυθμίζεται από 2 ξεχωριστά αντανακλαστικά, ένα συμπαθητικό (αυτόνομο) και ένα σωματικό.

Το αντανακλαστικό εκ του συμπαθητικού ενεργοποιείται με τη διάταση της κύστης (τασειούποδοχείς). Το μήνυμα μεταφέρεται μέσω των Αδ νευρικών ινών στο πνευλικό νεύρο και στη σπονδυλική στήλη, όπου δια του δεματίου του Lissauer και/ή δια της πλάγιας δεσμίδας (LP) συνάπτονται με νευρώνες στο οπίσθιο κέρα της ιερής μοίρας της ΣΣ, ενώ με μία διάμεση οδό φθάνει έως τα ανώτερα οσφυϊκά τμήματα. Οι προσαγωγί προσυναπτικοί νευρώνες των O₁-O₃ συνάπτονται δια του κάτω σπληνικού νεύρου στο κάτω μεσεντέριο γάγγλιο (έλασσον στοιχείο) ή συνεχίζουν στο υπογάστριο νεύρο για να συνάψουν στο πνευλικό πλέγμα (μείζον στοιχείο). Μετασυμπαθητικοί νευρώνες εκκρίνουν νοραδρεναλίνη που δρα στους β₃ υποδοχείς του εξωστήρα και στους α₁ υποδοχείς της ουρήθρας, ούτως ώστε να επιτυγχάνεται χάλαση και διαστολή της κύστης και σύσπασση του λείου μυός της ουρήθρας. Αυτό το αργό, τονικό αντανακλαστικό έχει λανθάνουσα περίοδο περίπου 60msec, όπως προκύπτει μετά την εφαρμογή προκλήτου δυναμικού επί των απαγωγών ινών του υπογαστρίου νεύρου στη γάτα². Κατά την ούρηση αυτό το αντανακλαστικό αναστέλλεται από ανώτερα κέντρα, ώστε να επιτευχθεί σύσπασση της κύστης και χάλαση της ουρήθρας.

Το σωματικό αντανακλαστικό αποτελεί αντανακλαστικό εγκράτειας, καθώς προκαλείται από ξαφνική αύξηση της ενδοκοιλιακής/ενδοκυστεϊκής πίεσης, π.χ. κατά το βήχα, το πταρμό ή το γέλιο, με αποτέλεσμα τη σύσπασση του ουρηθρικού ραβδομυοσφικτήρα. Η απαγωγός οδός είναι η ίδια, μέσω Αδ νευρικών ινών, πνευλικού νεύρου, δεματίου του Lissauer/πλάγιας δεσμίδας (LP) και οπίσθιο κέρατος της ιερής μοίρας της ΣΣ. Η προσαγωγός νεύρωση παρέχεται από τον πυρήνα του S₂ στο αιδοϊκό νεύρο και ακολούθως στο ραβδομυοσφικτήρα. Οι νευρώνες του αιδοϊκού νεύρου απελευθερώνουν ακετυλοχολίνη, που συνδέεται με νικοτινικούς υποδοχείς της ουρήθρας προκαλώντας σύσπασση. Το αντανακλαστικό είναι τονικά ενεργό κατά την αποθήκευση των ούρων, ενώ κατά ή επί αναμονής ξαφνικής αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης γίνεται δυναμικά ενεργό, προλαμβάνοντας την ακράτεια των ούρων. Η λανθάνουσα περίοδος είναι 10msec (ταχεία ανταπόκριση). Κατά την ούρηση, το αντανακλαστικό αναστέλλεται υπό τον έλεγχο νωτιαίων και ανώτερων κέντρων. Επιπλέον, υπάρχει συμπληρωματικό κέντρο ελέγχου της εκούσιας ούρησης, που τοποθετείται επί τα εκτός της περιοχής του κέντρου ελέγχου της ούρησης στη γέφυρα, ονομάζεται περιοχή L και προβάλλει απευθείας στον πυρήνα του S₂.

Αντανακλαστικά ούρησης

Το φυσιολογικό αντανακλαστικό της ούρησης άρχεται από τους τασειούποδοχείς της κύστης. Απαγωγές Αδ νευρικές ίνες, διαμέσου του πνευλικού νεύρου, μεταφέρουν το ερέθισμα διαμέσου του δεματίου του Lissauer και της πλάγιας δεσμίδας (LP) στο οπίσθιο κέρα

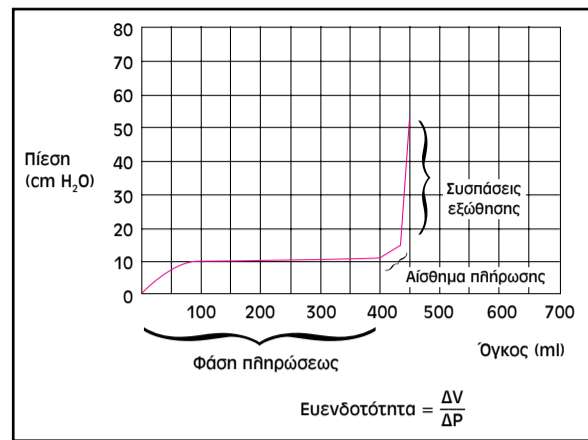
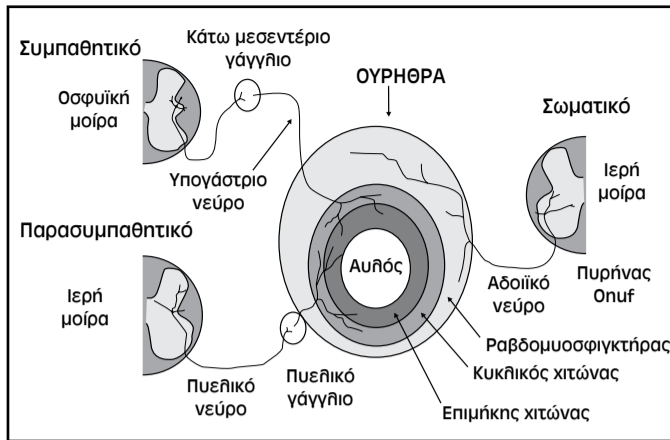
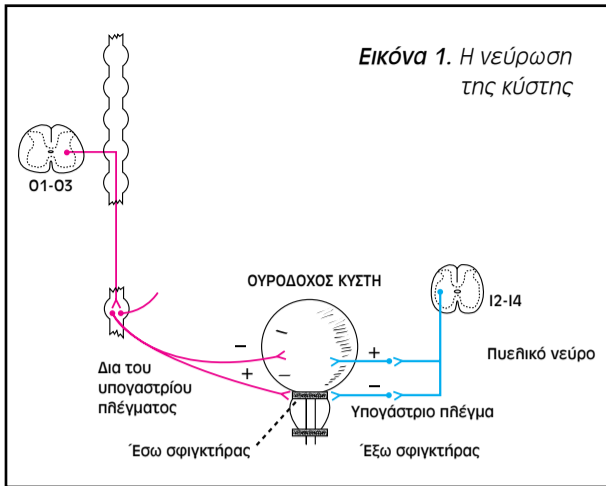
της ιερής μοίρας της ΣΣ. Με μια νωτιαίο-προμυκτική οδό το ερέθισμα μεταβιβάζεται στην περί του υδραγωγού φαϊά ουσία και από εκεί στο κέντρο της ούρησης στη γέφυρα (πυρήνας του Barrington, περιοχή M). Προσαγωγί νευρώνες προβάλλουν απ' ευθείας στα I₂-I₄ της ΣΣ (παρασυμπαθητικός πυρήνας), από όπου προσυναπτικοί νευρώνες διαμέσου του πνευλικού νεύρου διεγείρουν μετασυμπαθητικούς νευρώνες του πνευλικού πλέγματος που εκκρίνουν ακετυλοχολίνη και ακολούθως να προκαλέσουν σύσπασση της ουροδόχου κύστης μέσω M₂ και M₃ υποδοχέων. Ένα επιπλέον αντανακλαστικό, νωτιαίο-νωτιαίας οδού, με απαγωγές C-ίνες και προσαγωγές ίνες που πορεύονται στο πνευλικό νεύρο, φαίνεται να άγει αθηνά ερεθίσματα από την κύστη, με επακόλουθη την αντανακλαστική σύσπασση του εξωστήρα (π.χ. υπερδραστήρια κύστη).

Το κεντρικό νευρικό σύστημα ασκεί έλεγχο στη λειτουργία της ούρησης μέσω κυρίως δύο ρυθμιστικών συστημάτων του στελέχους, ενός νοραδρενεργικού (NA) και ενός σεροτονινεργικού (5-HT). Απολήξεις αυτών των νευρώνων βρίσκονται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στα I₂-I₄ της ΣΣ, στον πυρήνα του S₂ καθώς και στην πλάγια δεσμίδα (LP) του νωτιαίου μυελού. Τα σώματα των νευρώνων εντοπίζονται, για τους NA, σε πυρήνες του προμήκου και της γέφυρας, όπως ο υπομέλλας τόπος και ο πυρήνας των Kollicke-Fuse (γεφυροπρομυκτική συμβολή) και η ομάδα κυττάρων A5 (προμήκης), ενώ για τους 5-HT σε πυρήνες του προμήκου, όπως ο παραγιναντοκυτταρικός, ο παραπυραμιδικός και ο πυρήνας της ωχράς ραφής.

Η επίδραση αυτών των νευροδιαβιβαστών στον έλεγχο της ούρησης έχει αδρά περιγραφεί. Όσον αφορά στα αντανακλαστικά της ουροδόχου κύστης, η 5-υδροξυτριπταμίνη φαίνεται να έχει ανασταλτική δράση, ενώ για τους αδρενεργικούς υποδοχείς, οι α₁ φαίνεται να λειτουργούν ανασταλτικά στην απαγωγό οδό, αλλά με δράση αγωνιστή στην προσαγωγό οδό². Οι υποδοχείς α₁ και 5-HT₂ δρουν αγωνιστικά στις οδοούς του αντανακλαστικού του αιδοϊκού νεύρου, ενώ οι υποδοχείς α₂ έχουν ανασταλτική δράση στα αντανακλαστικά των σφικτήρων. Η σχέση των 5-HT υποδοχέων στο αντανακλαστικό του υπογαστρίου δεν έχει αποσαφηνιστεί, ενώ όσον αφορά στους αδρενεργικούς υποδοχείς α₁ και α₂ δρουν ευοδωτικά και ανασταλτικά αντίστοιχα².

Στοιχεία ουροδυναμικής - Ο μηχανισμός της ούρησης

Με τη βοήθεια της ουροδυναμικής είναι δυνατό να καταγράφεται η δραστηριότητα του κατώτερου ουροποιητικού, καθώς και να συσχετίζονται οι διάφορες παράμετροι που διέπουν τη λειτουργία του. Στην εικόνα 3 φαίνεται η σχέση πίεσης-όγκου κατά την πλήρωση της κύστης και το σημείο έναρξης των συσπάσεων του εξωστήρα. Να σημειωθεί εδώ ότι εάν δεν είναι επιθυμητή η ούρηση, οι συσπάσεις θα μειωθούν σταδιακά και θα σταματήσουν μέχρι ένας επόμενος κύκλος να ξαναρχίσει, ενώ η ούρηση είναι δυνατή ακόμα και χωρίς την καθολική πλήρωση της κύστης (κεντρικός έλεγχος-μεταβολή της οδού διεγερσιμότητας του εξωστήρα)³. Η ενδοουρηθρική πίεση είναι άηλος ένας παράγοντας που παίζει βασικό ρόλο τόσο στην ομαλή πλήρωση της κύστης (και στην αύξηση της ενδοκυστεϊκής πίεσης), όσο και στην εγκράτεια. Στην εικόνα 4 περιγράφεται η ουρηθρική πίεση σε σχέση με την απόσταση από τον αυχένα της κύστης, όπου καταγράφεται η μέγιστη ουρηθρική πίεση σύγκλισης



(σημείο Β), δηλαδή το λειτουργικό μήκος της ουρήθρας όπου καταγράφεται πίεση μεγαλύτερη της ενδοκυστικής σε κατάσταση ηρεμίας και που φυσιολογικά θα πρέπει να συμπίπτει με το ανατομικό μήκος. Η περιοχή με τη σκίαση περιλαμβάνει τιμές ουρηθρικής πίεσης καθοριστικές για την εγκράτεια, ενώ στο σημείο Γ αρχίζει να παρατηρείται διαφυγή υγρού.

Η διαδοχή των φάσεων της ούρησης αρχίζει αμέσως μετά την κένωση της κύστης. Με κλειστούς τους σφιγκτήρες, άρχεται η πλήρωση της κύστης, η αύξηση της ενδοκυστικής πίεσης και η διάταση του οργάνου (φάση πλήρωσης) με τον αυχένα σε επίπεδο θέσης. Ακολουθεί το αίσθημα της αρχικής πλήρωσης και η ενεργοποίηση του αντανακλαστικού της ούρησης. Οι συσπάσεις του εξωστήρα πληθαίνουν και δυναμώνουν παράλληλα με την αύξηση του ενδοκυστικού όγκου/πίεσης (τασεοϋποδοχείς-αυτοσυντηρούμενο αντανακλαστικό). Εάν δεν επιτραπεί η ούρηση, τα νευρικά στοιχεία του αντανακλαστικού αναστέλλονται από λίγα λεπτά έως και 1 ώρα και η κύστη ηρεμεί, μέχρι να αρχίσει καινούργιος κύκλος. Το αντανακλαστικό της

ούρησης λειτουργεί κυκλικά, με μια σταδιακή και γοργή αύξηση της πίεσης, μια περίοδο διατήρησης της πίεσης και επιστροφή στον βασικό μύοτονο. Εάν επιτραπεί η ούρηση (φάση εξώθησης), τότε αρχικά μειώνεται ο τόνος του έξω σφιγκτήρα και η ενδοουρηθρική πίεση της περιοχής, κορυφώνονται οι συστολές του εξωστήρα, διανοίγεται ο αυχένος της κύστης, που μαζί με τη βάση λαμβάνει χοανοειδή μορφή, και αρχίζει η εξώθηση των ούρων. Εδώ αξίζει να σημειωθεί η υπενθύμιση δυο καταλυτικών γεγονότων. Οι μύες του πυελικού εδάφους ακολουθούν τη συστολή και τη χάλιαση του σφιγκτήρα παρέχοντας επιπλέον στήριξη, ενώ η περιοχή του τριγώνου συμβάλλει κυρίως στην αποφυγή κυστεοουρηθρικής παλινδρομησης και λιγότερο στην εξώθηση των ούρων. Με την κένωση του περιεχομένου αρχίζει η σύγκλιση του σφιγκτήρα από έξω προς τα έσω και ο αυχένος κλείνει στο τέλος της σύγκλισης της ουρήθρας (εικόνα 5)⁵.

Παθοφυσιολογία της ακράτειας των ούρων

Σύμφωνα με τα αίτια, η ακράτεια μπορεί

να ταξινομηθεί:

1. Ακράτεια προσπάθειας (SUI), λόγω υπερκινητικότητας και ελλιπούς στήριξης της κυστεοουρηθρικής συμβολής, με βασική αιτία την αδυναμία των μυών του πυελικού εδάφους ή/και λόγω σφιγκτηριακής ανεπάρκειας ανεξάρτητα της ανατομικής θέσης της ουρήθρας. Παρατηρείται διαφυγή ούρων κατά την απότομη αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης, όπως κατά τον πταρμό, το βήχα ή τη σωματική άσκηση.
2. Επιτακτικού τύπου ακράτεια (UUI), λόγω αστάθειας και υπερδραστικότητας του εξωστήρα. Τα αίτια περιλαμβάνουν την ιδιοπαθή μορφή, τη νευρογενή μορφή (ΑΕΕ, ΣΚΠ, νόσος του Parkinson, δισχιδής ράχη, τραυματική κάκωση νωτιαίου μυελού) και τη μη-νευρογενή μορφή (ουρολιθίωση, ουρηθρική απόφραξη, ξένο σώμα, Ca ουροδόχου κύστης, λιθίαση), καθώς και διάφορες καταστάσεις που επηρεάζουν την ευενοδοτότητα (compliance) της κύστης, όπως ακτινική κυστίτιδα, διάμεση κυστίτιδα, χρόνιας καθετηριασμός, μετά από υστερεκτομή και μετά από κοιλιοπερινεϊκή εκτομή.
3. Συγγενής τύπου ακράτεια, λόγω έκτοπου

ουρητήρα, επισπαδία, εκτροπή της ουροδόχου κύστης (ανωμαλία της αμάρας).

4. Ακράτεια λόγω συριγγίου, όπως ουρητηρικού, κοιλιακού, ουρηθρικού ή ιατρογενούς.

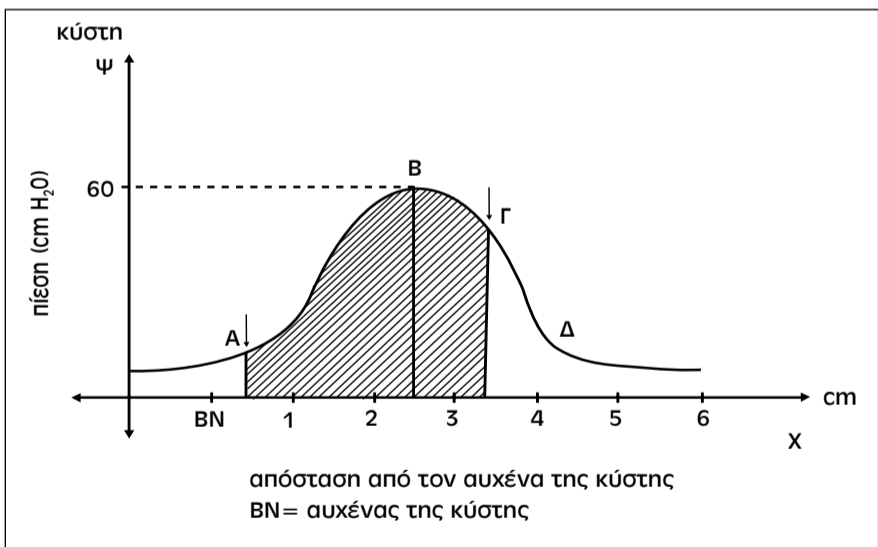
5. Ακράτεια από υπερπλήρωση

6. Μικτού τύπου ακράτεια (SUI/UUI)

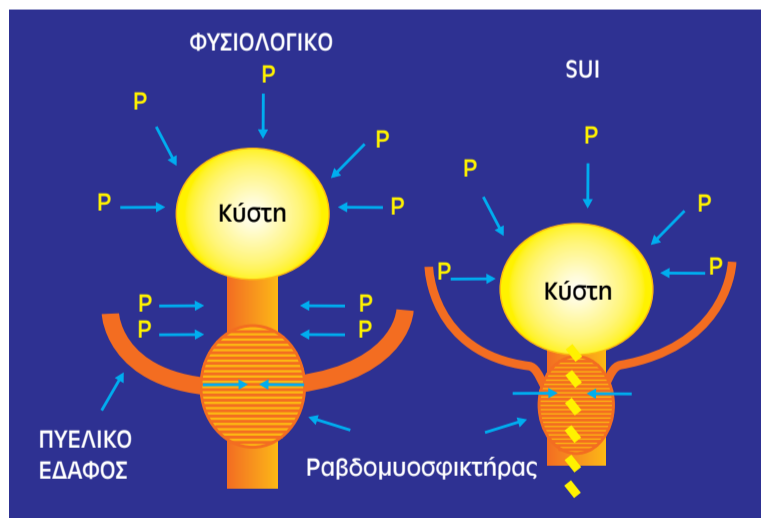
Ακολουθώντας θα γίνει αναφορά στις δύο κυριότερες μορφές, την ακράτεια προσπάθειας (SUI) και την επιτακτικού τύπου ακράτεια (UUI), η οποία περιλαμβάνει και το στοιχείο της «υπερδραστικής κύστης».

Ακράτεια προσπάθειας (SUI)

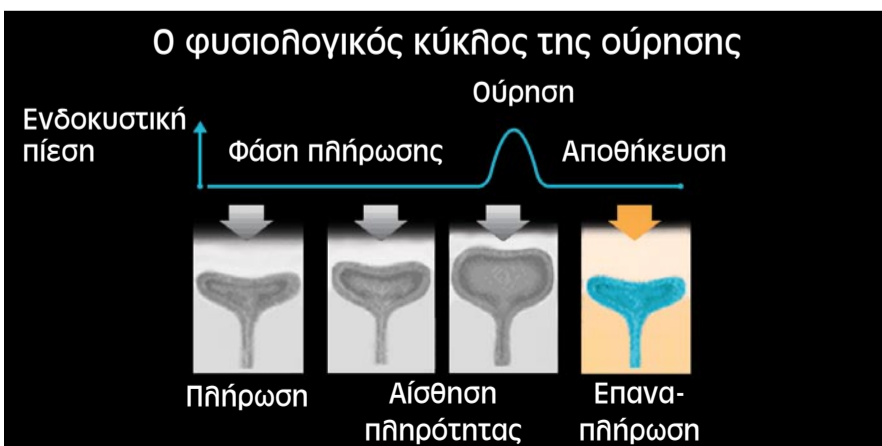
Το κύριο χαρακτηριστικό της ακράτειας προσπάθειας λόγω υπερκινητικότητας της ουρήθρας είναι ότι ενώ ο ουρηθρικός σφιγκτήρας στο σύνολο του είναι φυσιολογικός, υπολείπεται της ανάλογης αποτελεσματικότητας λόγω της υπερκινητικότητας και της ελλιπούς στήριξης της κυστεοουρηθρικής συμβολής από το πυελικό έδαφος. Ουροδυναμικά αυτό εκφράζεται με διαφυγή ούρων κατά τη φάση της κυστεομανομετρίας, χωρίς εμφανείς συσπάσεις του εξωστήρα⁴. Συνήθως εμφανίζεται σε γυναίκες μετά την εμμηνοπαύση, με πολλαπλούς διακοιλιακούς τοκετούς



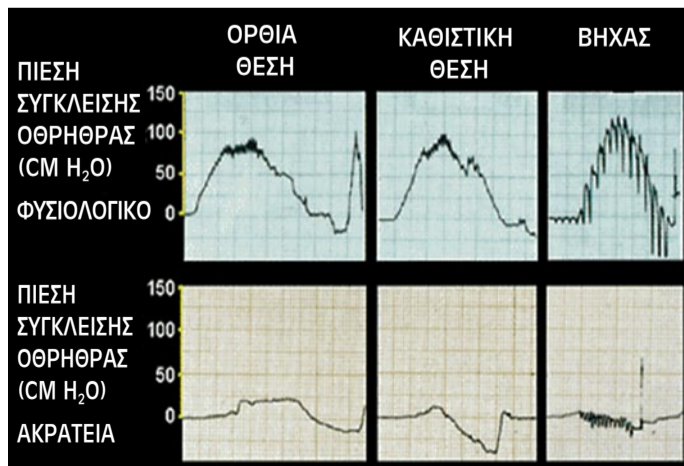
Εικόνα 4. Ουρηθρική πίεση.



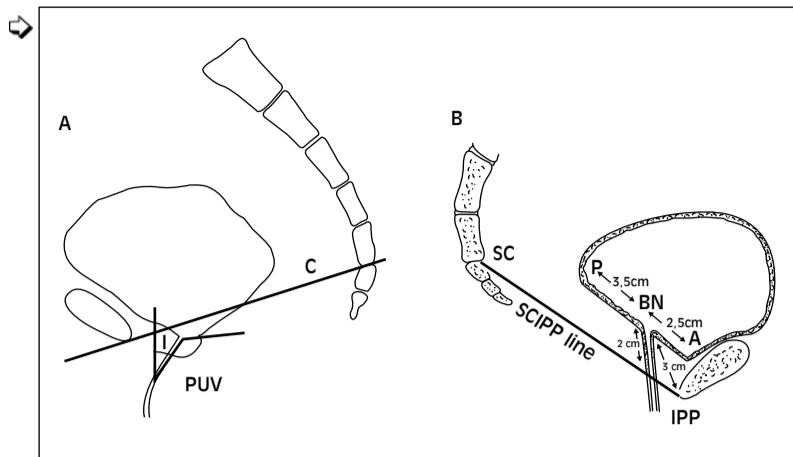
Εικόνα 6. Διαφυγή ούρων λόγω μειωμένης ουρηθρικής αντίστασης.



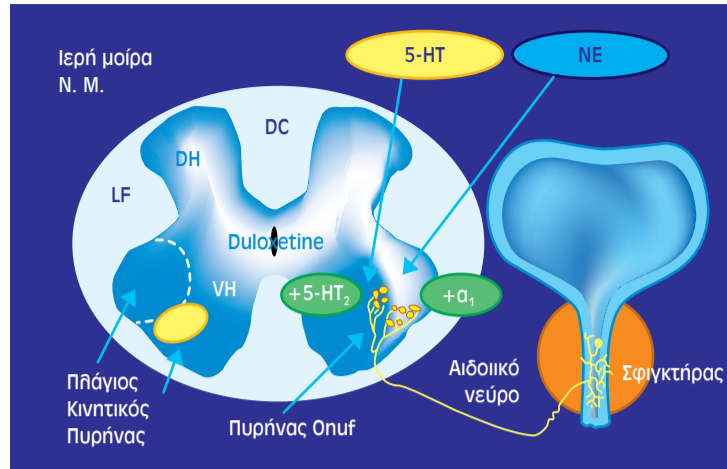
Εικόνα 5. Οι φάσεις της ούρησης.



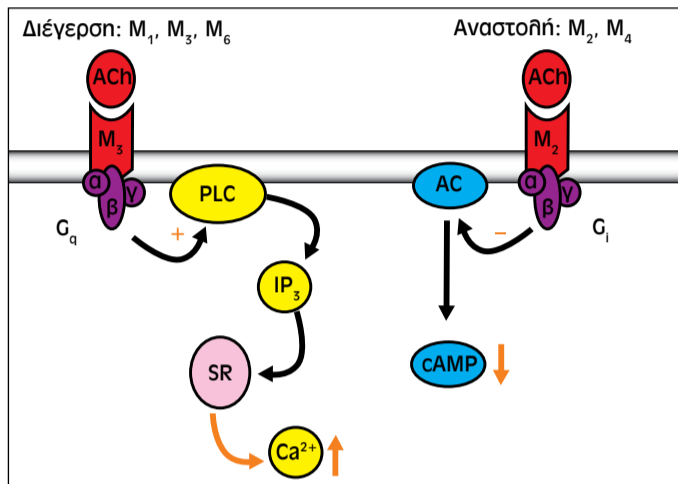
Εικόνα 7. Ουρηθρικό προφίλ SUI σε διάφορες συνθήκες.



Εικόνα 8. Α: Οπίσθια κυστεο-ουρηθρική γωνία (PUV), Β: SCIPP line.

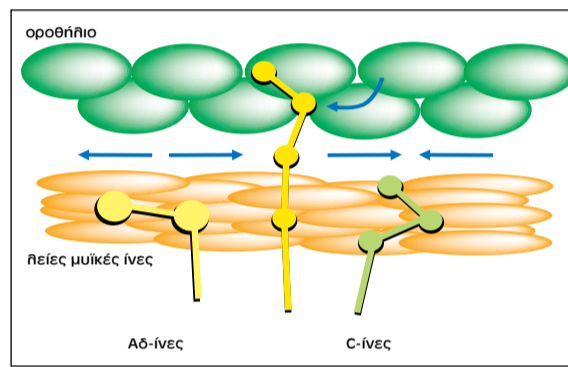


Εικόνα 9. Ο ρόλος των νευροδιαβιβαστών στο αιδοϊκό νεύρο.

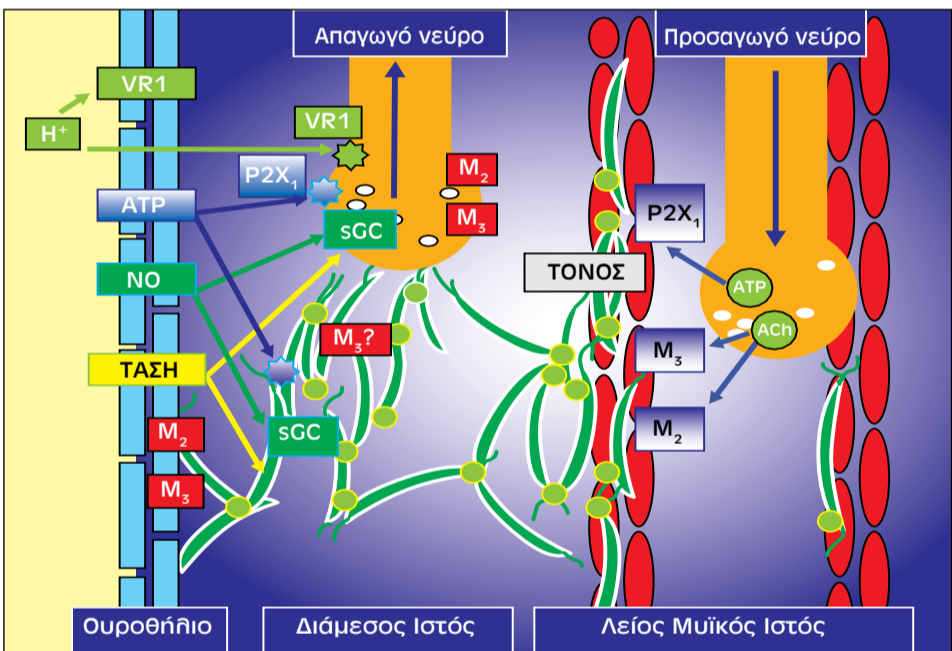


Εικόνα 10. Δράση των μουσκαρινικών υποδοχέων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Η ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΤΟΥ ΑΝΣ ΣΤΟΝ ΚΥΚΛΟ ΤΗΣ ΟΥΡΗΣΗΣ	
ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ Φάση πλήρωσης Σύγκληση ουρήθρας, στομίου κύστης Διατήρηση ουρηθρικού τόνου	ΠΑΡΑΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ Φάση εξώθησης Διάνοξη στομίου κύστης Διάνοξη ουρήθρας



Εικόνα 11. Η νευρώση του ουρηθρήλιου



Εικόνα 12. Υποδοχείς στους ιστούς της κύστης.

και με παχυσαρκία. Ουσιαστικό ρόλο παίζει η αλληλεπίδραση τριών παραμέτρων, της πίεσης σύγκλησης της ουρήθρας, της παθητικής μετάδοσης της ενδοκοιλιακής πίεσης στο σφικτήρα και του εύρους της αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης. Φυσιολογικά, η πίεση σύγκλησης της ουρήθρας διατηρείται ή και αυξάνεται σε περιόδους stress. Η αδυναμία των μυών του πυελικού εδάφους έχει ως αποτέλεσμα να κατέρχεται το εγγύς τμήμα της ουρήθρας που φυσιολογικά βρίσκεται εντός της ελάσσονος πυέλου και ως εκ τούτου να παρακάμπτεται αυτό το τμήμα της ουρηθρικής αντίστασης (εικόνα 6). Ουσιαστικά πρόκειται για μείωση του λειτουργικού μήκους της ουρήθρας, που σε αρκετές περιπτώσεις φθάνει στο μισό του μήκους της. Είναι χαρακτηριστικές οι αλλαγές της πίεσης σύγκλησης στην ουρήθρα όπως φαίνεται στην εικόνα 7.

Στην εικόνα 8 απεικονίζεται σχηματικά η ανατομική σχέση των οργάνων της ελάσσονος πυέλου και η γεωμετρική τους συσχέτιση.

Η οπίσθια κυστεο-ουρηθρική γωνία χρησιμοποιείται εδώ και χρόνια για την ανάδειξη ανατομικής SUI. Τελευταία αναδεικνύεται και ο άξονας της κλίσης, δηλαδή η γωνία μεταξύ της ουρήθρας και του κάθετου επιπέδου. Επιπλέον, τονίζεται η σχέση της βάσης της κύστης και της κυστεο-ουρηθρικής συμβολής με τη γραμμή που ενώνει το κατώτερο σημείο της ηβικής σύμφυσης με το σημείο επαφής του ιερού οστού στον κόκκυγα (SCIPP line).

Εδώ είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι νεότερες μελέτες έχουν επικεντρώσει το ενδιαφέρον τους στη φαρμακολογική επίδραση διαφόρων παραγόντων στον κεντρικό έλεγχο του ραβδομυοσφιγκτήρα, καθώς η κατώτερη μοίρα του νωτιαίου μυελού (ιερή μοίρα) παρουσιάζει αφθονία νораδρενεργικών και σεροτονινεργικών νευρώνων (εικόνα 9). Αυτοί ενεργοποιούν το αιδοϊκό νεύρο και ακολούθως τη σύσπαση του ραβδομυοσφιγκτήρα (ντουλοϋετίνη-εκλεκτικός αγωνιστής των 5-HT/NA)⁵.

Επιτακτικού τύπου ακράτεια (UUI)

Ως επιτακτική ούρηση/ακράτεια ορίζεται η ξαφνική και παρορμητική επιθυμία για ούρηση που είναι δύσκολο να αποτραπεί⁶. Ο βαθμός της δυσκολίας αυτής μπορεί να αξιολογηθεί με βάση τη χρονική περίοδο που μεσοβαίνει από την επιθυμία έως την ούρηση/διαφυγή (π.χ. σοβαρού βαθμού ακράτεια με μηδενικό μεσοδιάστημα)⁶. Η σύσπαση του εξωστήρα εξαρτάται από σειρά βιοχημικών παραμέτρων που, ανεξάρτητα από το αρχικό εκλητικό αίτιο, φαίνεται να συγκεντρώνονται γύρω από τους μουσκαρινικούς υποδοχείς της κύστης. Υπάρχουν 5 τύποι υποδοχέων και 2 συστήματα αγωγής του σήματος στην ουροδόχο κύστη, όπως αναδεικνύεται στην εικόνα 10. Να σημειωθεί εδώ ότι οι υποδοχείς M₂ και M₄ δε δρουν ανασταλτικά στη συστολή, αλλά αναστέλλουν την αδενυλική κυκλάση (AC) και το σύστημα του c-AMP, τα οποία είναι ανασταλτικά της συστολής του εξωστήρα. Οι υποδοχείς M₂ μπορεί επίσης να ευνοούν τη συστολή, αναστέλλοντας τη δραστηριότητα των διαύλων καλίου και εμποδίζοντας την υπερπόλωση της μεμβράνης. Οι υποδοχείς M₃ φαίνεται να παίζουν το κύριο ρόλο στη συστολή του εξωστήρα.

Σε παθολογικές καταστάσεις υπάρχει αλλαγή της συμπεριφοράς αλληά και του τύπου των υποδοχέων, τόσο προ- όσο και μετα-συναπτικά, όπως αποδεικνύεται από δείγματα υπερτροφικών κύστεων σε ποντίκια. Σε αυτές τις περιπτώσεις ο υποδοχέας M₂ έχει τον κυρίαρχο ρόλο έναντι του M₃, ενώ σε απονευρωμένες κύστες ποντικών και οι δυο υποδοχείς αλληληπιδρούν ευοδωτικά για την αγωγή του ερεθίσματος. Η αλληαγή αυτή έχει διαπιστωθεί και σε ανθρώπους μετά από τραυματική κάκωση του νωτιαίου μυελού, όπου προσυναπτικά οι M₁ υποδοχείς αντικαθίστανται από τους M₃⁶.

Πρόσφατα έγινε γνωστό ότι οι απαγωγές νευρικές ίνες της κύστης εκτείνονται μέχρι

το βασικό υμένα του ουροθηλίου, ενώ διακλαδίζονται για να καλύψουν ταυτόχρονα τα διάμεσα και τα ηεία μυϊκά κύτταρα⁶. Επίσης διαπιστώθηκε η ύπαρξη μουσκαρινικών υποδοχέων στα αντίστοιχα επίπεδα (M₂, M₃)⁶. Έτσι, στις λειτουργίες του φραγμού και της ανταλληαγής προστέθηκαν οι ιδιότητες της έκκρισης και της αγωγής του ερεθίσματος, κάτι που στηρίζεται και από το γεγονός ότι η μυογενής δραστηριότητα υπάρχει από τη φάση πλήρωσης η οποία πηγάζει από ενεργοποίηση των C-ινών του ουροθηλίου⁶ (εικόνα 11). Ο ουδός της αγωγής της τάσης κατά τη φάση της πλήρωσης της κύστης αρχίζει πιθανότατα από το ουροθήλιο, που εκκρίνει μονοξειδίο του αζώτου, ακετυλοχολίνη και ATP, επηρεάζοντας την ισορροπία του βασικού μυϊκού τόνου που διατηρείται από τις προσαγωγές ίνες και επιτρέποντας τη διάταση και την πλήρωση της κύστης. Το φαινόμενο είναι αρκετά πολυπλοκό, καθώς εμπλέκεται αριθμός διαβιβαστών και υποδοχέων, που σαν απώτερο σκοπό έχουν τη συνεχή και σταδιακή ενεργοποίηση των απαγωγών ινών μέχρι να ευοδωθεί το αντανακλαστικό της ούρησης. Στις διάφορες παθολογικές καταστάσεις που οδηγούν στην επιτακτική ούρηση/ακράτεια (υπερληειτουργική κύστη), κοινός παρανομαστής είναι η μείωση του οδού διεγερσιμότητας των απαγωγών χολινεργικών ινών, ενώ σε μερικές περιπτώσεις εμπλέκεται και η απώλεια/τροποποίηση διαφόρων τύπων υποδοχέων, π.χ. του P2X για το ATP κατά την απόφραξη του κυστικού αυχένα⁶. Αναφορικά με τους υποδοχείς P2X¹⁻⁷, πρόκειται για ιοντικούς διαύλους που βρίσκονται στις απαγωγές C-ίνες (ιδιαίτερα οι P2X-3), επιδρούν στο ATP και εκκρίνονται μαζί με την ακετυλοχολίνη επηρεάζοντας τη συσταθτικότητα της κύστης, αλληά και τον ουδό του πόνου (διάμεση κυστίτιδα)⁷. Έχει περιγραφεί απώλεια των υποδοχέων σε περιπτώσεις ιδιοπαθούς υπερδραστήριας κύστης (P2X-3, -5)⁸, ενώ έχει αναδειχθεί ότι

επικρατεί ανώμαλη πουρινεργική αγωγή του σήματος σε αντίστοιχες περιπτώσεις, ιδιαίτερα σε γυναίκες, όπου παρουσιάζεται υπερέκφραση του P2X-2⁹. Όσον αφορά στους άνδρες ο υποδοχέας P2X-1 εκφράζεται σε μεγαλύτερα ποσοστά σε περιπτώσεις απόφραξης του κυστικού αυχένα¹⁰. Στην εικόνα 12 συνοψίζεται η μέχρι τώρα γνωστή φυσιολογία που αφορά στις βιοχημικές παραμέτρους τις κυστικής λειτουργίας.

Ο βανιλινοειδής υποδοχέας (VR1) είναι ένας ιοντικός δίαυλος επίσης στη μεμβράνη των ινών C, ευαίσθητος στην καψαϊσίνη, του οποίου η έκφραση αυξάνεται από το NGF (Neurogenic Growth Factor). Ο NGF ανευρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις σε υπερηλιουργικό εξωστήρα¹¹. Ενδοκυστική έγχυση βουτυλιντοξίνης-A έχει αποδειχθεί ωφέλιμη, καθώς ελαττώνει την επαναπρόσληψη NGF στις απαγωγές ίνες και αναστέλλει την έκκριση ακετυλοχολίνης

στη νευρομυϊκή πλάκα¹¹.

Η σημασία των υποδοχέων στη φυσιολογία και την παθοφυσιολογία της ουροδόχου κύστης τονίζεται και από τα αποτελέσματα ερευνών στη γηρασμένη κύστη, όπου η μερική χολινεργική απονεύρωση του εξωστήρα αυξάνει την ευερεθιστότητα των μουσκαρινικών υποδοχέων και τον αριθμό πουρινεργικών υποδοχέων και ως εκ τούτου εξηγείται η αστάθεια του εξωστήρα σε μεγάλες ηλικίες¹².

Με βάση όλα τα παραπάνω, καταβάλλονται προσπάθειες, κυρίως προς την κατεύθυνση των αντι-μουσκαρινικών φαρμακευτικών παραγόντων, για την αντιμετώπιση της υπερηλιουργικής ουροδόχου κύστης (solifenacin, darifenacin, tolterodine, trospium chloride)⁶. Είναι βέβαιο πως η περαιτέρω έρευνα σε θέματα φυσιολογίας/παθοφυσιολογίας των παθήσεων της ουροδόχου κύστης θα οδηγήσει σε νέους δρόμους αντιμετώπισης και θα θέσει

υπό αναθεώρηση παλαιότερα δεδομένα, ενώ παράλληλα θα βελτιώσει τη ποιότητα ζωής των ασθενών με ακράτεια.

Βιβλιογραφία

1. Abrams P, et al. Incontinence: 2nd International Consultation on Incontinence. July 1-3, 2001, Paris, 2002.
2. Thor, Donatucci. Central nervous system control of the LUT: New pharmacological approaches to stress urinary incontinence in women. J Urol 2004 July; 172(1):27-33.
3. Smith. General Urology. 15th ed., Lange, ISBN 0-07-112006-8.
4. Medscape.com - CME circle: Stress Urinary Incontinence: Expanding the treatment options. Chairperson: Mike B. Siroky, MD, FACS, Faculty: Ananias C. Diokno, MD; Paul Abrams, MD, FRCS, Educational Reviewer: Reginald C. Bruskewitz, MD. June 25, 2003.
5. Medscape.com - CME circle: New horizons in Stress Urinary Incontinence treatment. Chairperson: Donald R. Ostergard, MD, FACOG, Faculty: Nicolette S. Horbach, MD, FACOG. Sep 30, 2003.
6. Medscape.com - CME circle: Advances in OAB Therapy: The promise of M3-Selective antimuscarinic therapy for optimal patient management. Co-Chairs: David A. Gordon, MD, FACS,

Karl-Erik Andersson, MD, PhD, Faculty: Pamela I. Ellsworth, MD; Gary G. Kay, PhD. Aug 26, 2004.

7. Tempest HV, Dixon AK, Turner WH, et al. P2X and P2X receptor expression in human bladder urothelium and changes in interstitial cystitis. BJU Int (England), 2004; 93(9):1344-8.
8. Moore KH, Ray FR, Barden JA. Loss of purinergic P2X(3) and P2X(5) receptor innervation in human detrusor from adults with urge incontinence. J Neurosci (United States), Sep 15 2001; 21(18):RC166.
9. O'Reilly BA, Kosaka AH, Knight GF, et al. P2X receptors and their role in female idiopathic detrusor instability. J Urol (United States), Jan 2002; 167(1):157-64.
10. O'Reilly BA, Kosaka AH, Chang TK, et al. A quantitative analysis of purinoceptor expression in the bladders of patients with symptomatic outlet obstruction. BJU Int (England), May 2001; 87(7):617-22.
11. Cruz F. Mechanisms involved in new therapies for overactive bladder. Urology 2004 Mar; 63(3 Suppl 1):65-73. (ISSN: 1527-9995).
12. Hampel C, Gillitzer R, et al. Changes in the receptor profile of the ageing bladder. Urologe A 2004 May; 43(5):535-41. (ISSN: 0340-2592).

