



13^η Εκπαιδευτική Εβδομάδα
Ελλήνων Ειδικευμένων Ουρολόγων
12-16 Φεβρουαρίου 2018
Αθήνα, Crowne Plaza Hotel

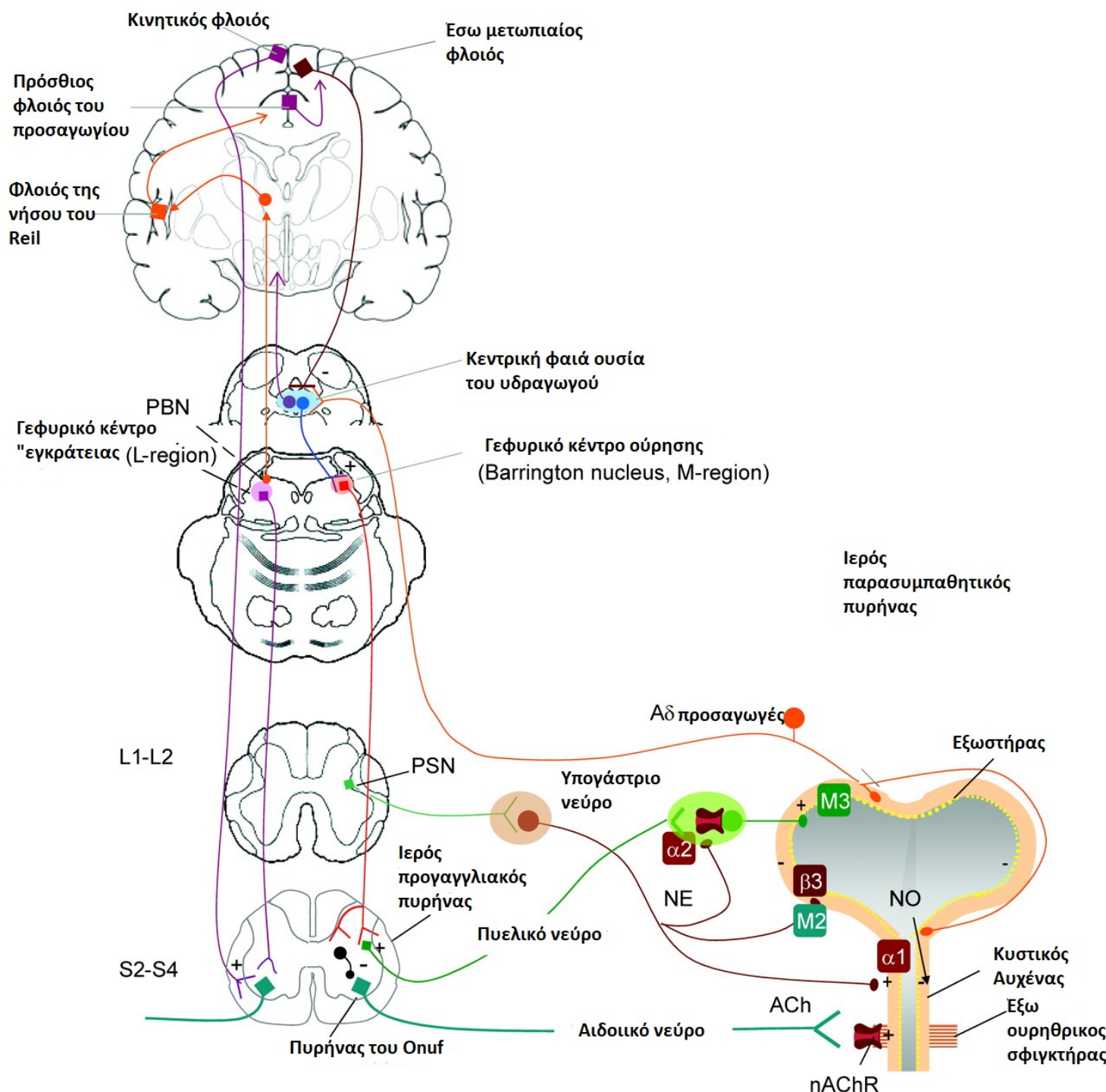
Παθοφυσιολογία της ούρησης

Τσίμαρης Ιωάννης
Επιμελητής Α΄, FEBU
Ουρολογική Κλινική
ΓΝ Ιωαννίνων «Γ.Χατζηκώστα»

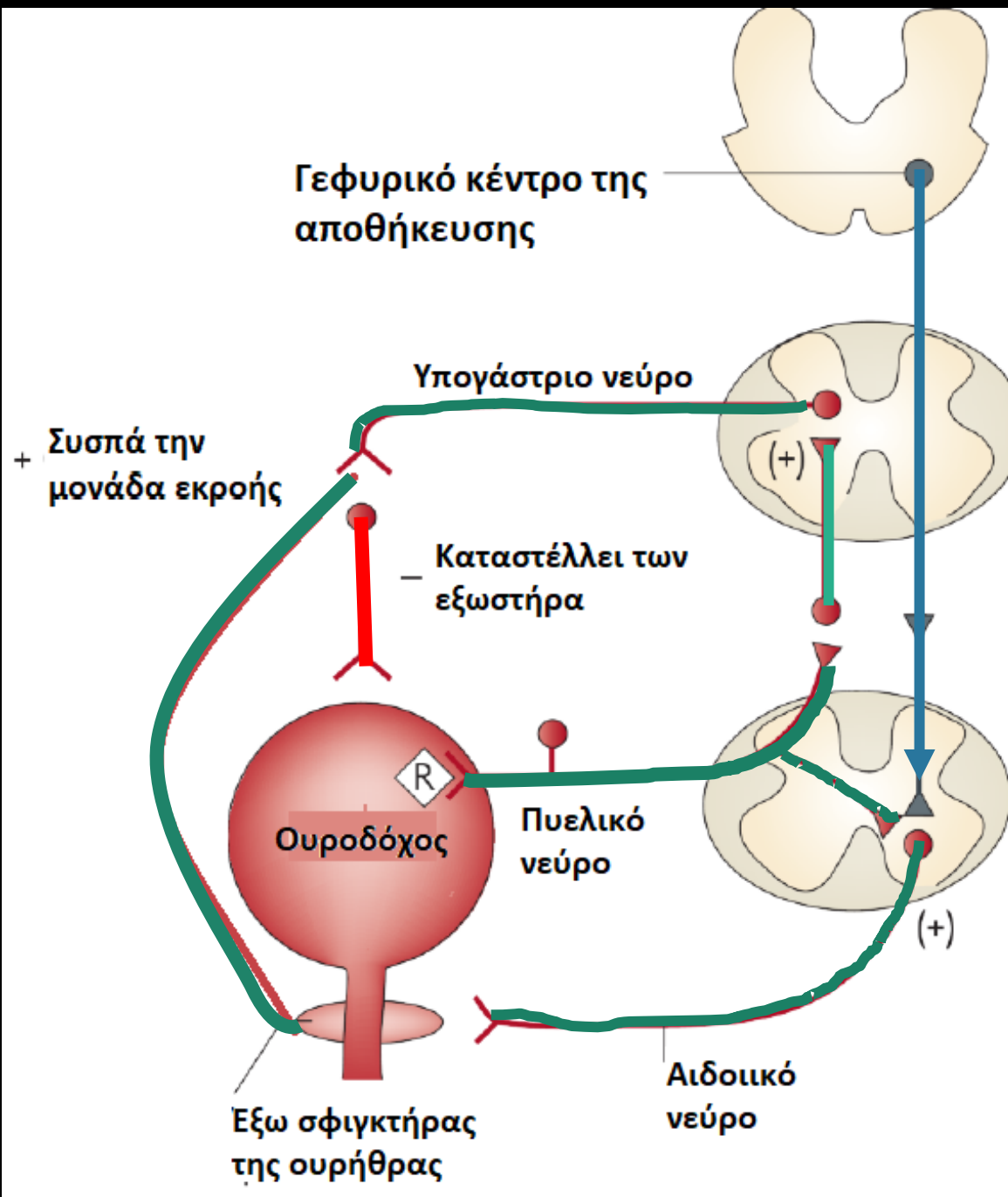
Φυσιολογικός κύκλος ούρησης



- Η ουροδόχος κύστη έχει δύο τρόπους λειτουργίας
- Πλήρωση και κένωση
- Υπό εκούσιο έλεγχο
- Εξαρτάται από την μαθησιακή συμπεριφορά
 - Αναπτύσσεται κατά την ωρίμανση του νευρικού συστήματος



- Συντονισμένη αλληλεπίδραση αμοιβαίας συστολής και χάλασης
- Πολύπλοκο μοτίβο προσαγωγικής και απαγωγικής σηματοδότησης
- Παρασυμπαθητικά (πυελικό πλέγμα)
- Συμπαθητικά (υπογάστριο)
- Σωματικά νεύρα (αιδοϊκό)
- Αισθητικά
 - Αδ εμύελες
 - C αμύελες



Νωτιαίος έλεγχος της λειτουργίας της κύστεως - Πλήρωση

Αντανακλαστικό της φρούρησης (guardian reflex)

Αισθητικές ώσεις μέσω προσαγωγών ιών του πυελικού νεύρου

Μέσω διάμεσων νευρώνων διεγείρουν τον πυρήνα του Onuf και απαγωγές ώσεις μέσω του αιδοϊκού αυξάνουν τον τόνο στις γραμμωτές ίνες του σφιγκτήρα

Συμπαθητικό αντανακλαστικό
Μέσω του υπογαστρίου

Αύξηση σύσπασης των λείων μυικών ιών της ουρήθρας

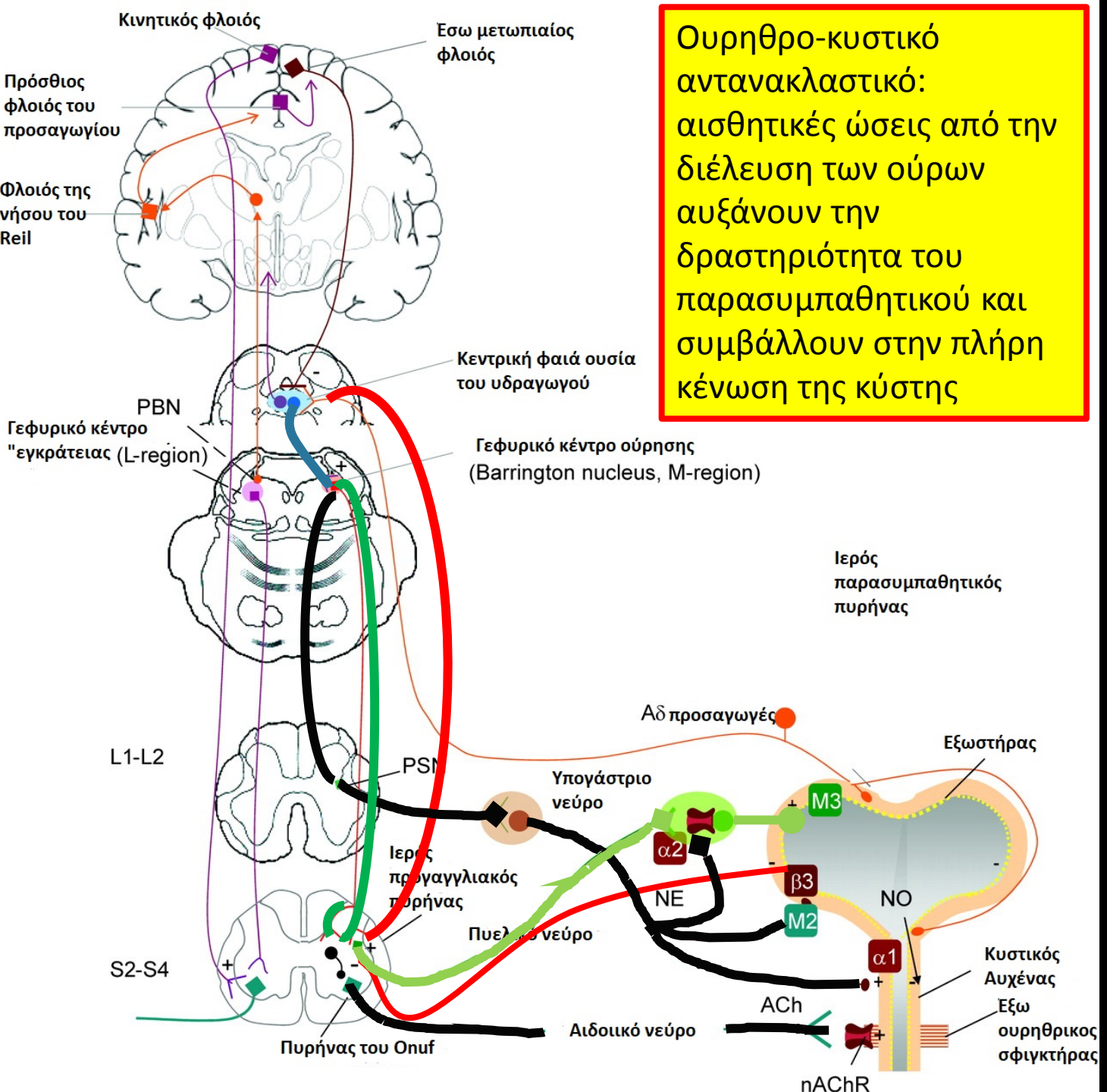
Καταστέλλει των εξωστήρα

Απαγωγές ώσεις από το γεφυρικό κέντρο αποθήκευσης διεγείρουν τον πυρήνα ου Onuf



Ούρηση

Ουρητρο-κυστικό αντανακλαστικό: αισθητικές ώσεις από την διέλευση των ούρων αυξάνουν την δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού και συμβάλλουν στην πλήρη κένωση της κύστης



Αυξημένη τάση του κυστικού τοιχώματος διεγείρει τις προσαγωγές ίνες της κύστης που απολήγουν στον ιερό παρασυμπαθητικό πυρήνα

Προσαγωγές ίνες ταξιδεύουν προς κέντρα του εγκεφάλου PAG

και μετά στο PMC

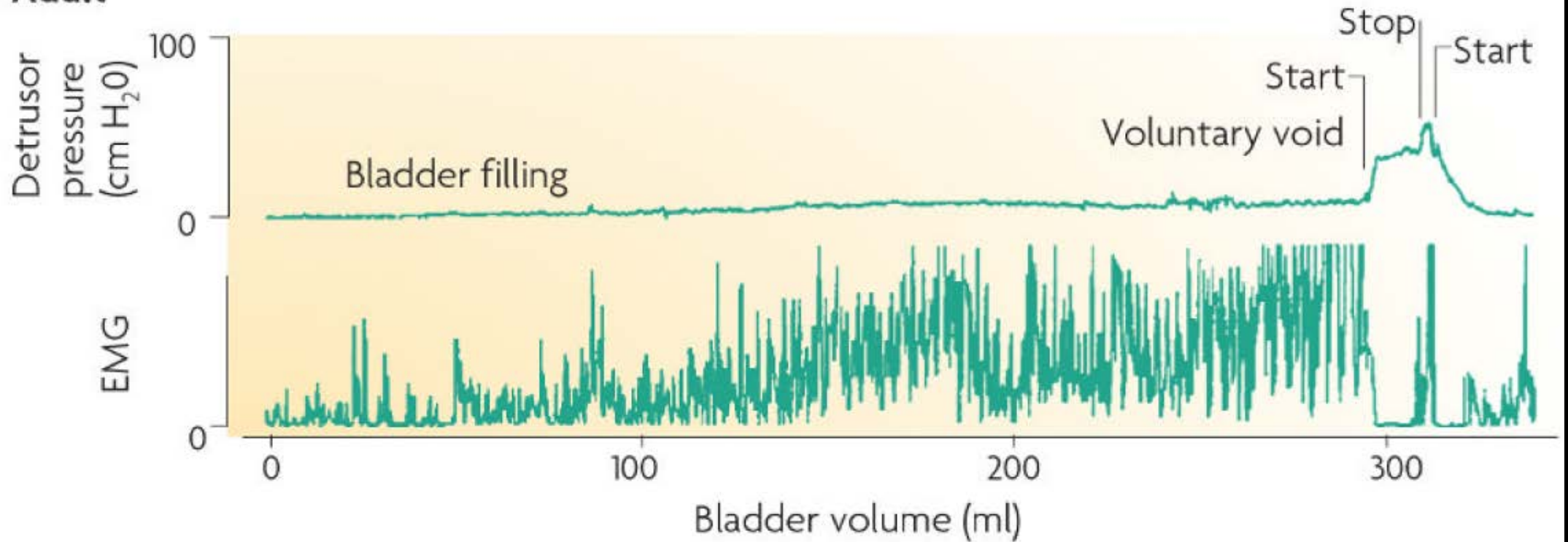
Δέσμη καταστέλλει το συμπαθητικό σκέλος του αντανακλαστικού στον PSN

Διεγείρεται ο PSC

Διάμεσοι νευρώνες μεταβιβάζουν τα σήματα στο κέντρο του Onuf το οποίο καταστέλλεται

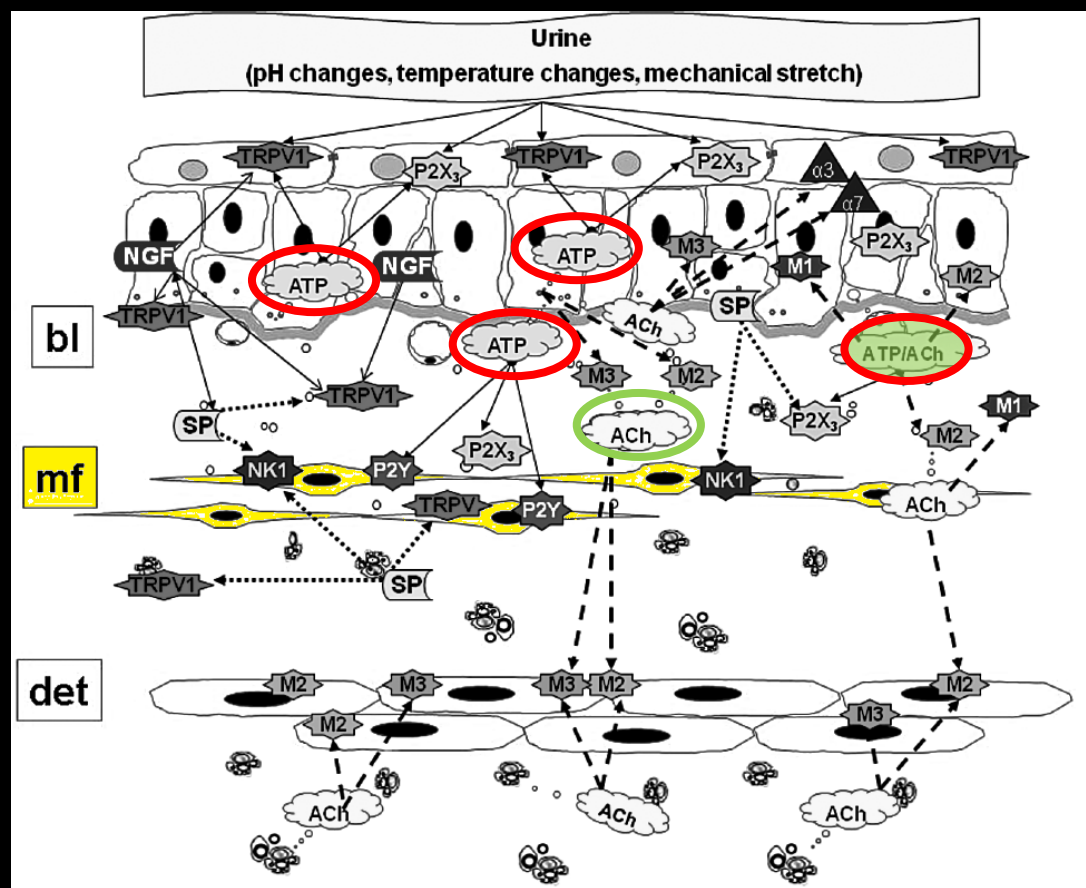


b Adult





Αλληλεπίδραση μεταξύ ουροθηλίου υποουροθηλίου – προσαγωγών νεύρων



- Κατά την πλήρωση απελευθερώνονται **ACh** και **ATP**

Yoshida M, Urology 2004;63:17–23.

Ferguson DR, J Physiol 1997;505:503–11

- ACh δρα σε υποδοχείς του ουροθηλίου και του εξωστήρα εξασφαλίζοντας σταθερό μυϊκό τόνο κατά την πλήρωση

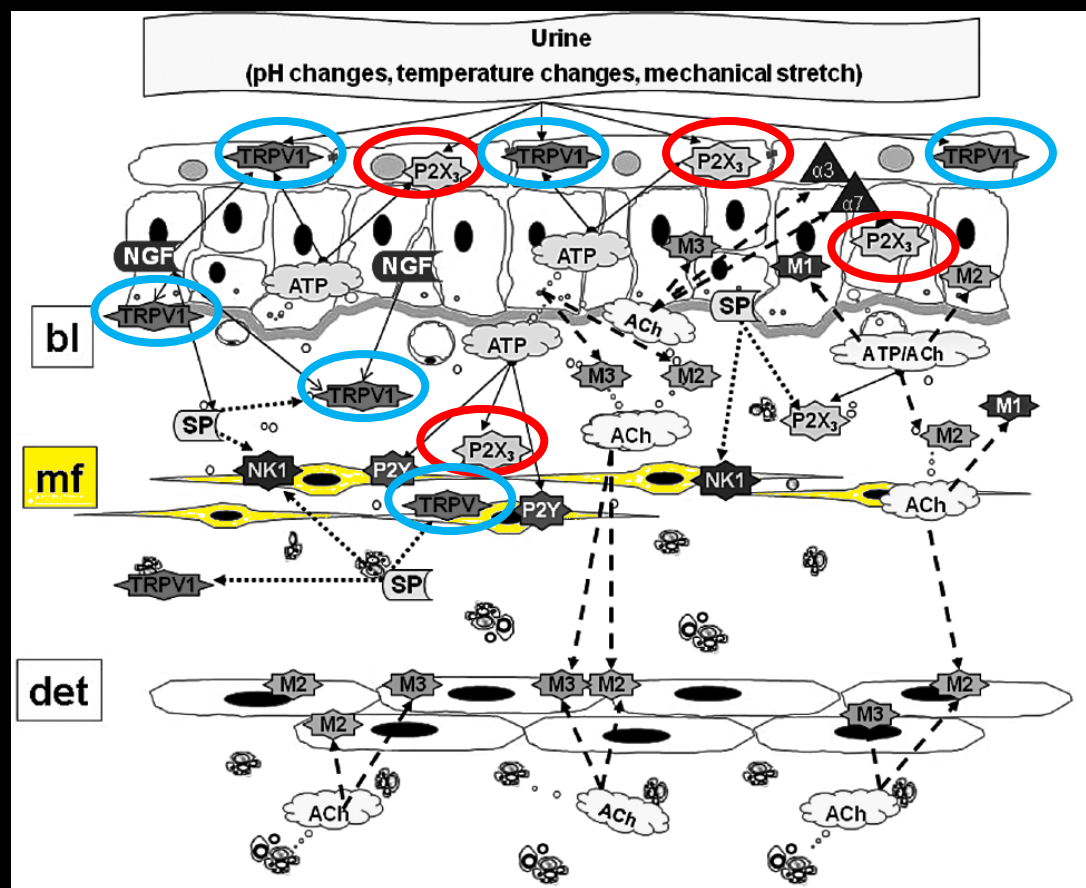
Andersson KEEur Urol 2003;43:1–5

- Ερεθισμός των μουσκαρινικών υποδοχέων εκλύει έναν άγνωστο παράγοντα από το ουροθήλιο που προκαλεί χάλαση

Chess-Williams R. Auton Autacoid Pharmacol 2002;22:133–45.



Αλληλεπίδραση μεταξύ ουροθηλίου υποουροθηλίου – προσαγωγών νεύρων



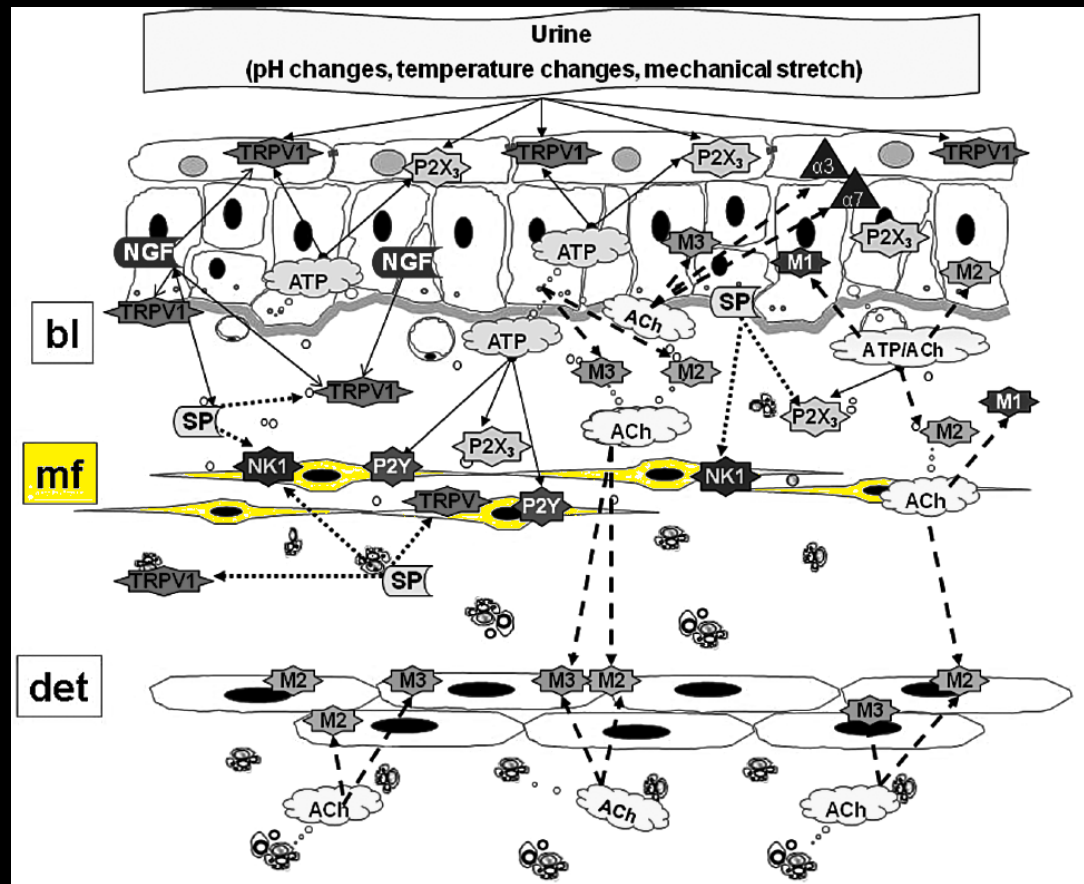
- **TRPV1** στα ουροθηλιακά κύτταρα και υποουροθήλιο είναι απαραίτητο για απελευθέρωση NO + ATP από το ουροθήλιο

Lazzeri M, Eur Urol 2004;46:792–9.

- **P2X3** ο οποίος ενεργοποιείται από το ATP και με τη σειρά του ενεργοποιεί προσαγωγές ίνες προς το νμ

Burnstock G. Trends Pharmacol Sci 2001;22:182–8

Αλληλεπίδραση μεταξύ ουροθηλίου υποουροθηλίου – προσαγωγών νεί



- Υποουροθηλιακός μυοινοβλάστης ή διάμεσο κύτταρο
- Παίζει διαμεσολαβητικό και κεντρικό ρόλο στο ουροθηλιακό – υποουροθηλιακό συγκήτιο.
- Έρχεται σε στενή επαφή με τις αμύελες ίνες C.

Wiseman OIBJU Int 2003;91:89–93.

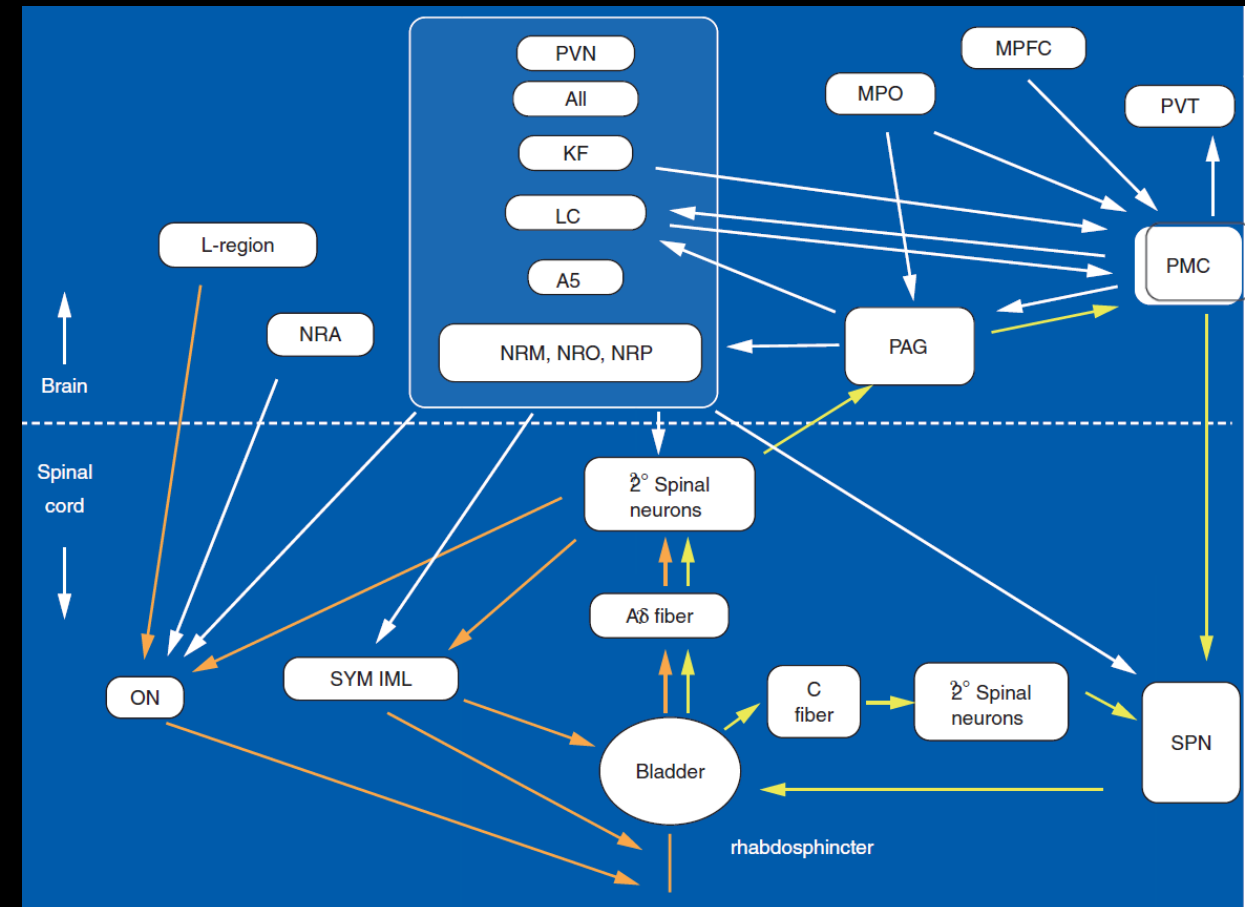
- Δρουν συλλογικά ως ένας υποδοχέας τάσης

Sui GP, J Urol 2004;171:938–43.



Εγκεφαλικός έλεγχος της ούρησης

- Οι πιο σπουδαίες δομές για τον έλεγχο της ουροδόχου κύστης είναι
 - γεφυρικό κέντρο της ούρησης
 - κεντρική φαιά ουσία του υδραγωγού
 - η νήσος του Reil
 - ο πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου
 - οπισθοπλάγιος και ο έσω κοιλιακός μετωπιαίος λοβός





Εγκεφαλικός έλεγχος της ούρησης

- Εγκεφαλικό δίκτυο διατηρεί συνεχή καταστολή του αντανακλαστικού της ούρησης κατά την αποθήκευση

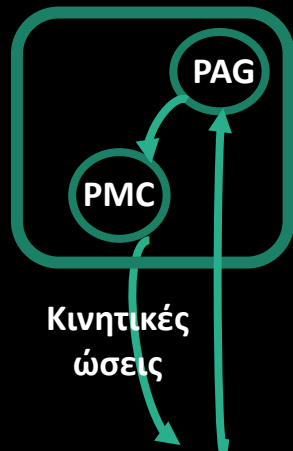
Επιτρέπει την πυροδότηση της ούρησης αν αυτό είναι

1. Μηχανικά κατάλληλο
2. Συναισθηματικά ασφαλές
3. Κοινωνικά αποδεκτό.



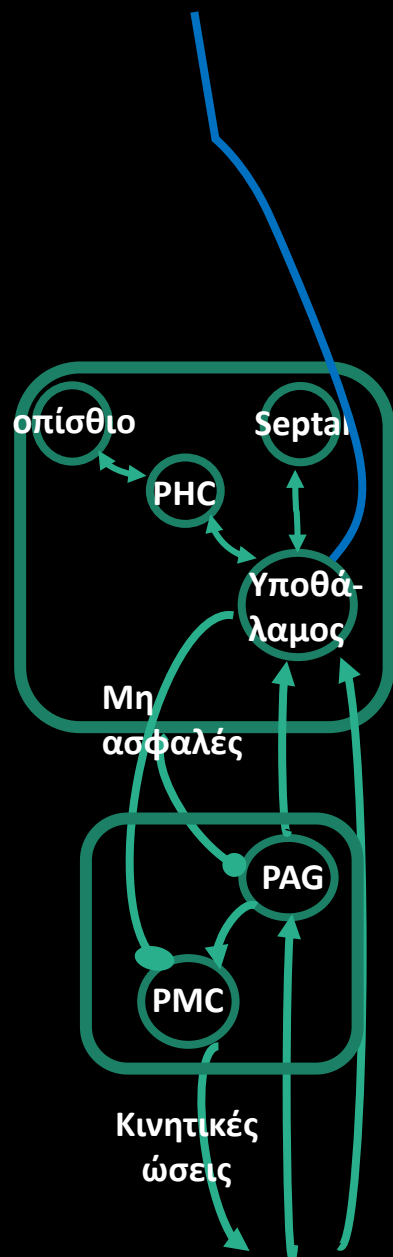
Υποστηρίζει λειτουργικά το
αντανακλαστικό της ούρησης

PAG μπορεί να ελέγξει και να
συντονίσει την ούρηση μέσω
του PMC



**Κύκλωμα 1: Μηχανικό
– μεσεγκέφαλος /
εγκεφαλικό στέλεχος**

Το κύκλωμα 1 δεν παρέχει
εκούσιο έλεγχο του κατώτερου
ουροποιητικού ή
συναίσθηση του αισθήματος της
πλήρωσης/ κένωσης της κύστης



Κύκλωμα 2: Ασφάλεια
(λιμβικό – μεταιχμιακό
σύστημα)

Κύκλωμα 1: Μηχανικό
– μεσεγκέφαλος /
εγκεφαλικό στέλεχος

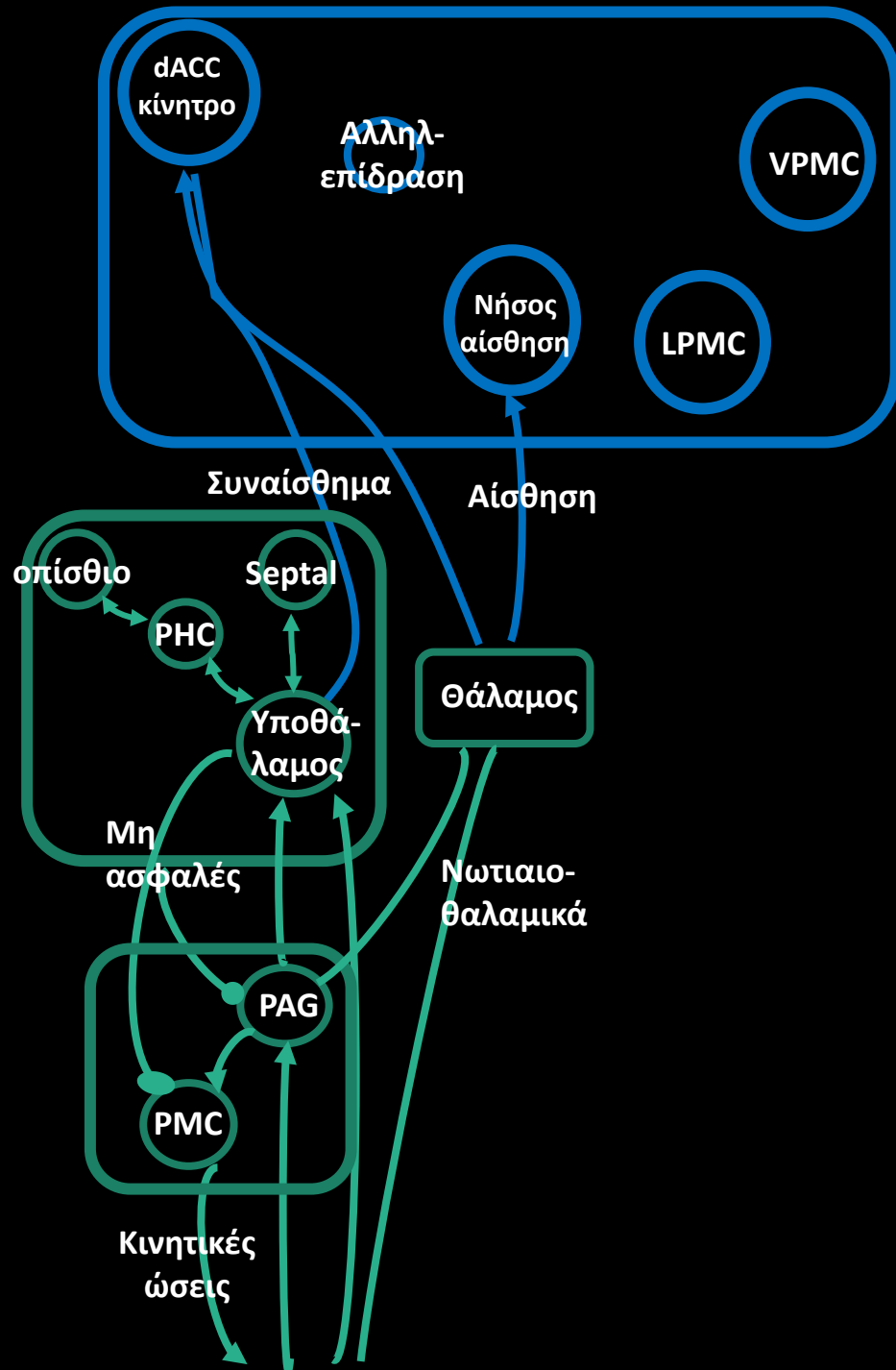
Κατά την ούρηση ο οργανισμός
είναι εκτεθειμένος

Η ασφάλειά του πρωτεύον θέμα

Το κύκλωμα 2 προφανώς δέχεται
αισθητικές πληροφορίες από τον
PAG

Συναίσθημα είναι διαθέσιμο για
τροποποίηση από το κύκλωμα 3

**Το κύκλωμα 2 μπορεί να
παρακάμψει τον εκούσιο έλεγχο
της ούρησης**



Κύκλωμα 3: Κοινωνικό (φλοιώδες / προσαγωγίο)

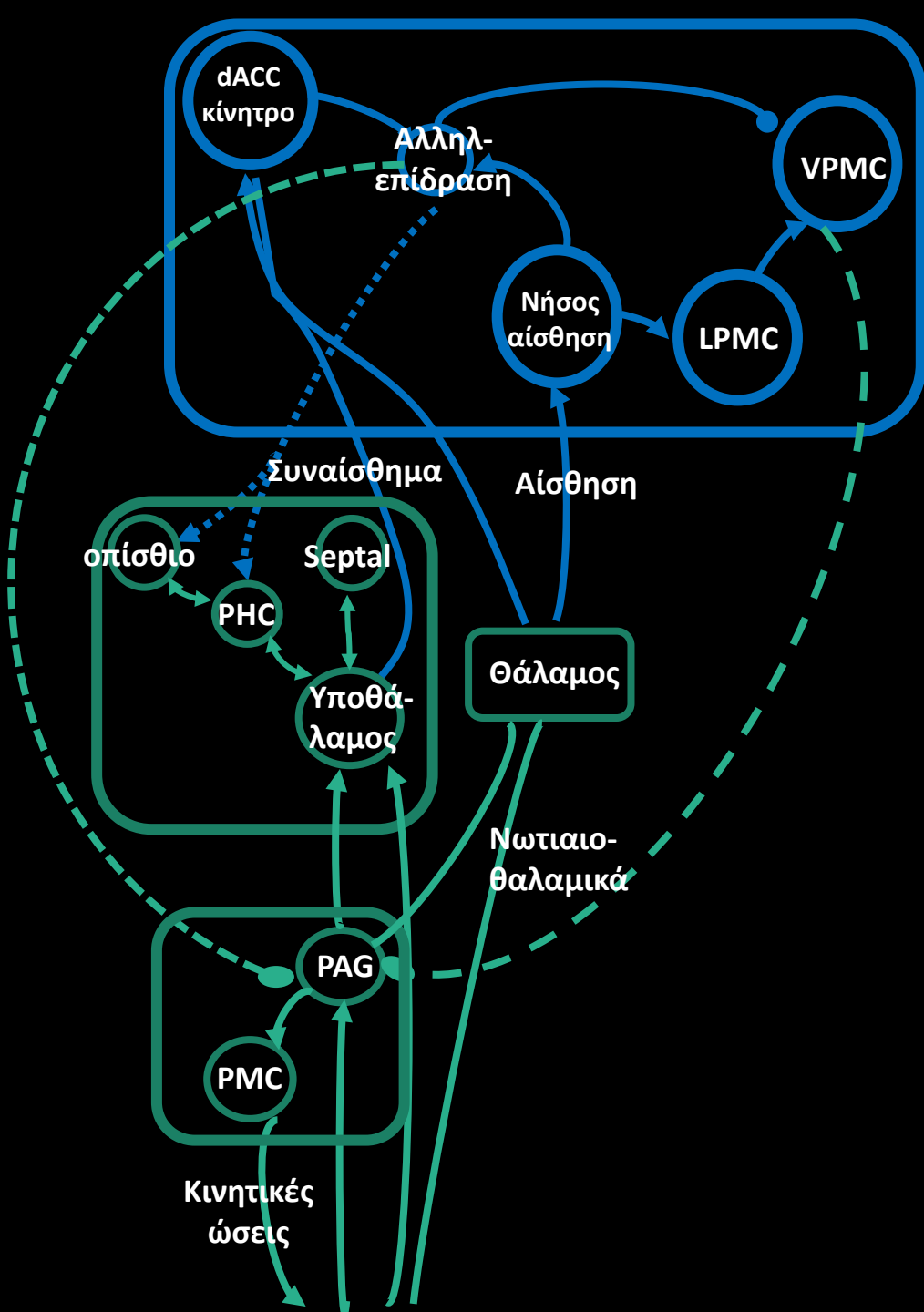
Κύκλωμα 2: Ασφάλεια
(λιμβικό – μεταιχμιακό
σύστημα)

Κύκλωμα 1: Μηχανικό
– μεσεγκέφαλος /
εγκεφαλικό στέλεχος

Το κύκλωμα 3 προάγει την αίσθηση της πλήρωσης της κύστης και την παρακινητική πτυχή για αξιολόγησή της, αν είναι κοινωνικά αποδεκτή να ουρήσει κάποιος ή όχι.

Συναίσθημα: κορυφώνεται στον dACC και έχει σχέση με την παρότρυνση και την κινητική δραστηριότητα

Αίσθηση: παρακάμπτει το κύκλωμα 2 και καταλήγει στη νήσο του Reil Σχετίζεται με την ένταση του συναισθήματος



**Κύκλωμα 3: Κοινωνικό
(φλοιώδες /
προσαγωγίο)**

**Κύκλωμα 2: Ασφάλεια
(λιμβικό – μεταιχμιακό
σύστημα)**

**Κύκλωμα 1: Μηχανικό
– μεσεγκέφαλος /
εγκεφαλικό στέλεχος**

Γίνεται αξιολόγηση των κοινωνικών συνθηκών

Τονική καταστολή του γεφυρικού κέντρου της ούρησης

Όταν λάβουμε την απόφαση για ούρηση η καταστολή του mPFC αίρεται και ουρούμε



Παθοφυσιολογία της ούρησης

Παθοφυσιολογική οντότητα	Κλινική εκδήλωση
Υπεραδραστήριος (OD)/Υπεραντανακλαστικός εξωστήρας (NDO)	Επιτακτικότητα Συχνουρία Ακράτεια Νυκτουρία
Υπολειτουργικός (UA) / Ασυστολικός εξωστήρας (AD)	Δυσχέρεια έναρξης Διακοπτόμενη ούρηση Συχνουρία Ατελής κένωση
Δυσσυνέργεια εξωστήρα – σφιγκτήρα (DSD)	Δυσχέρεια έναρξης Διακοπτόμενη ούρηση Ατελής κένωση



Παθοφυσιολογία της ΟΑΒ

Ουροεπιθηλιακός παράγοντας

Αισθητικά μόρια,
Ach, ATR, NGF, TRPV!
Μεταβολή διάυλων
ιόντων

Μυογενής παράγοντας

Αυθόρμητες συσπάσεις
μυών, υπερευαισθησία
σε εισερχόμενες ώσεις

Νευρογενής παράγοντας

Μη φυσιολογική
προσαγωγική
διεγερσιμότητα
Παθολογική κεντρική
επεξεργασία σημάτων

Ειδικές καταστάσεις

BOO
Μεταβολικό σύνδρομο
Φλεγμονές του
εξωστήρα

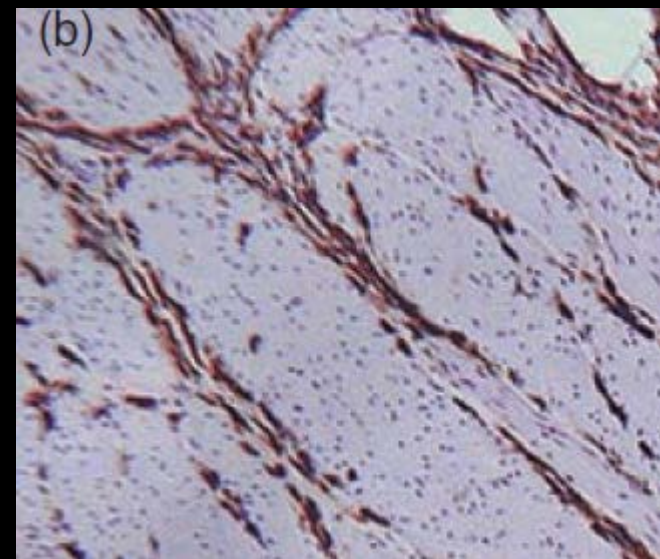
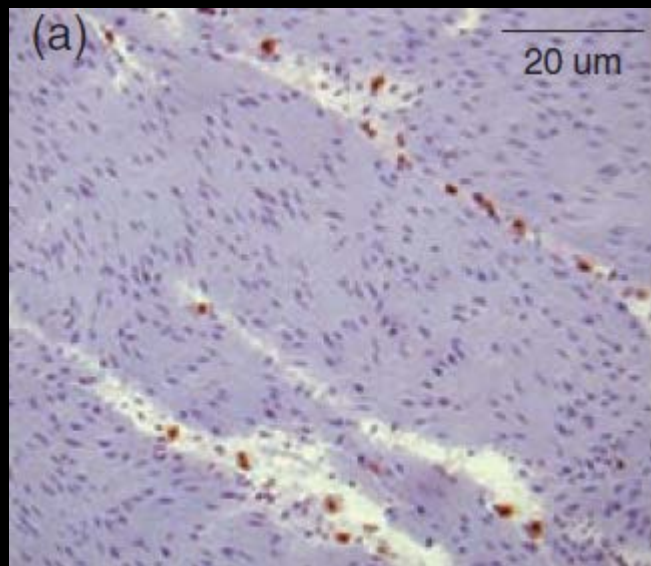


Τροποποιημένη ανταπόκριση στα ερεθίσματα

Αίτιο υπερλειτουργικότητας	Ευαισθησία σε			
	μουςκαρινικούς αγωνιστές	KCI	Ενδογενή νευρική διέγερση	
Υποकुστικό κώλυμα	↑↑	↑↑	↓	Sibley GNA. Oxford, 1984.
Νευροπαθητική κύστη	↑↑	↑↑	↔	German K, J Urol 1995; 153: 1678-83.
Ιδιοπαθής υπερλειτουργική κύστη	↔	↑↑	↓	Mills IW, J Urol 2000; 163: 646-51



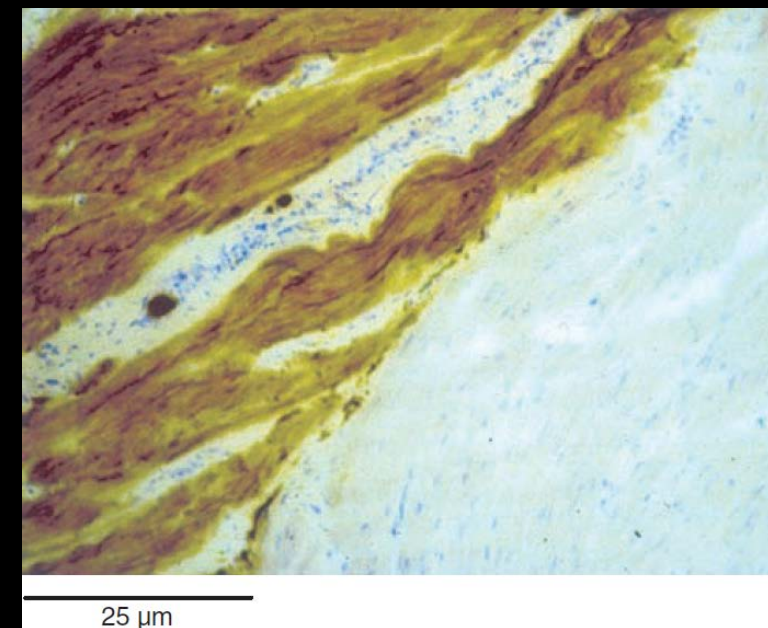
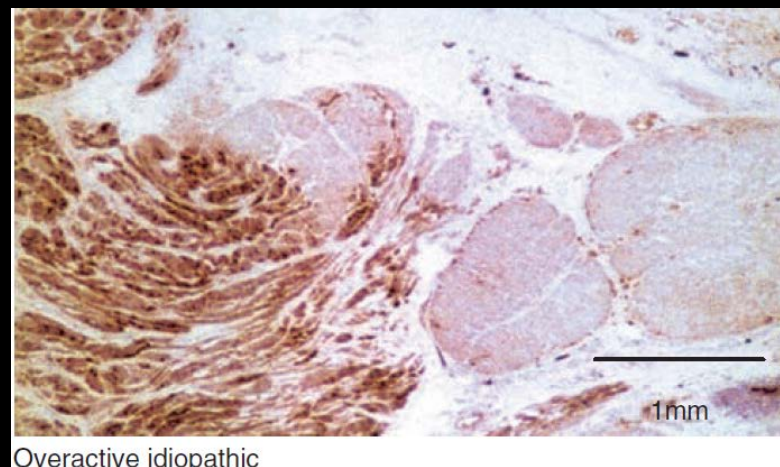
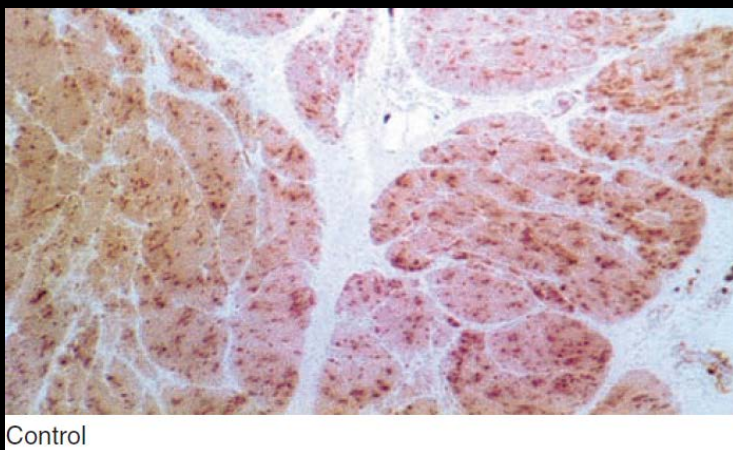
Δομικές αλλαγές κυστικού τοιχώμα νεύρων



Αύξηση των διάμεσων/ινομυοβλαστών, δηλαδή αύξηση του λειτουργικού συγκητίου που λειτουργεί ως τασεοϋποδοχέας

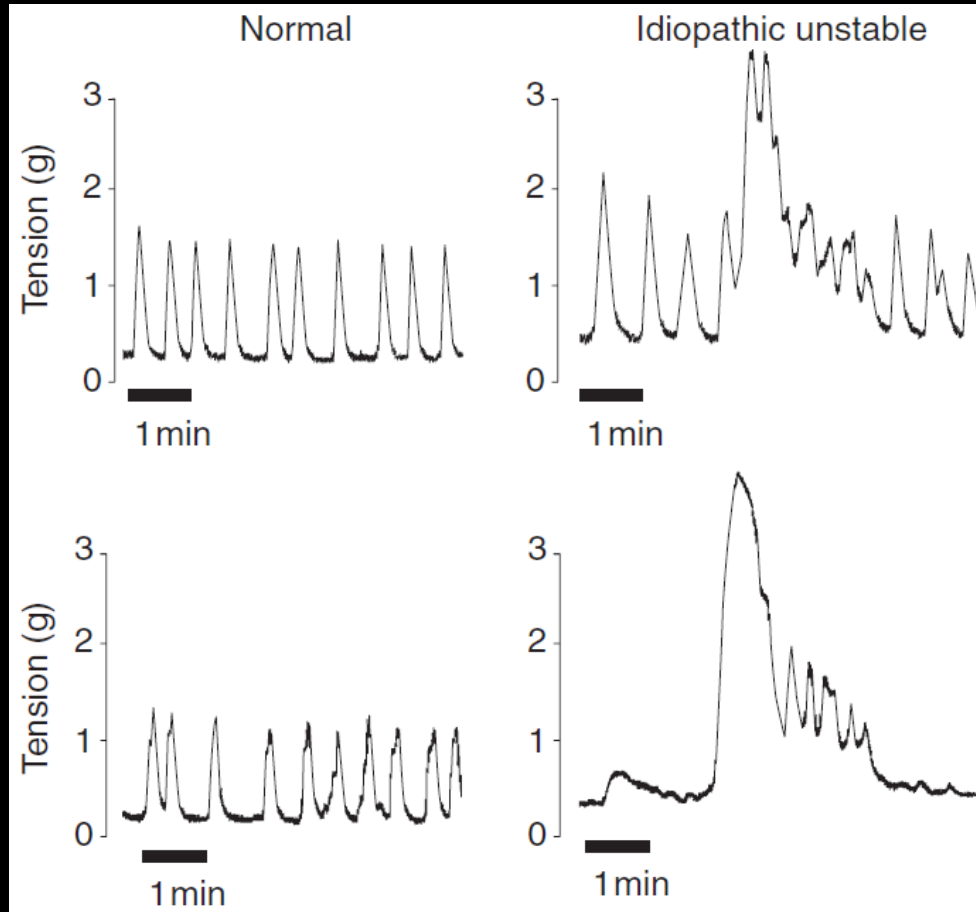


Δομικές αλλαγές κυστικού τοιχώματος - νεύρων



Έχουμε τοπική απονεύρωση μυικών ινών δίπλα σε ίνες με φυσιολογική ή αυξημένη νεύρωση.

Παρατηρείται επίσης και εναπόθεση συνδετικού ιστού



- Αυξημένες διακυτταρικές συνδέσεις
- Αυξημένης διεγερσιμότητας των ινών
- Αλλάζει τόσο μοτίβο όσο και η ένταση της διέγερσης
- Δραστηριότητα που εμφανίζεται σε μυϊκά κύτταρα που είναι πολύ καλά συνδεδεμένα, όπως του εντέρου

Δομικές αλλαγές κυστικού τοιχώματος - νεύρων

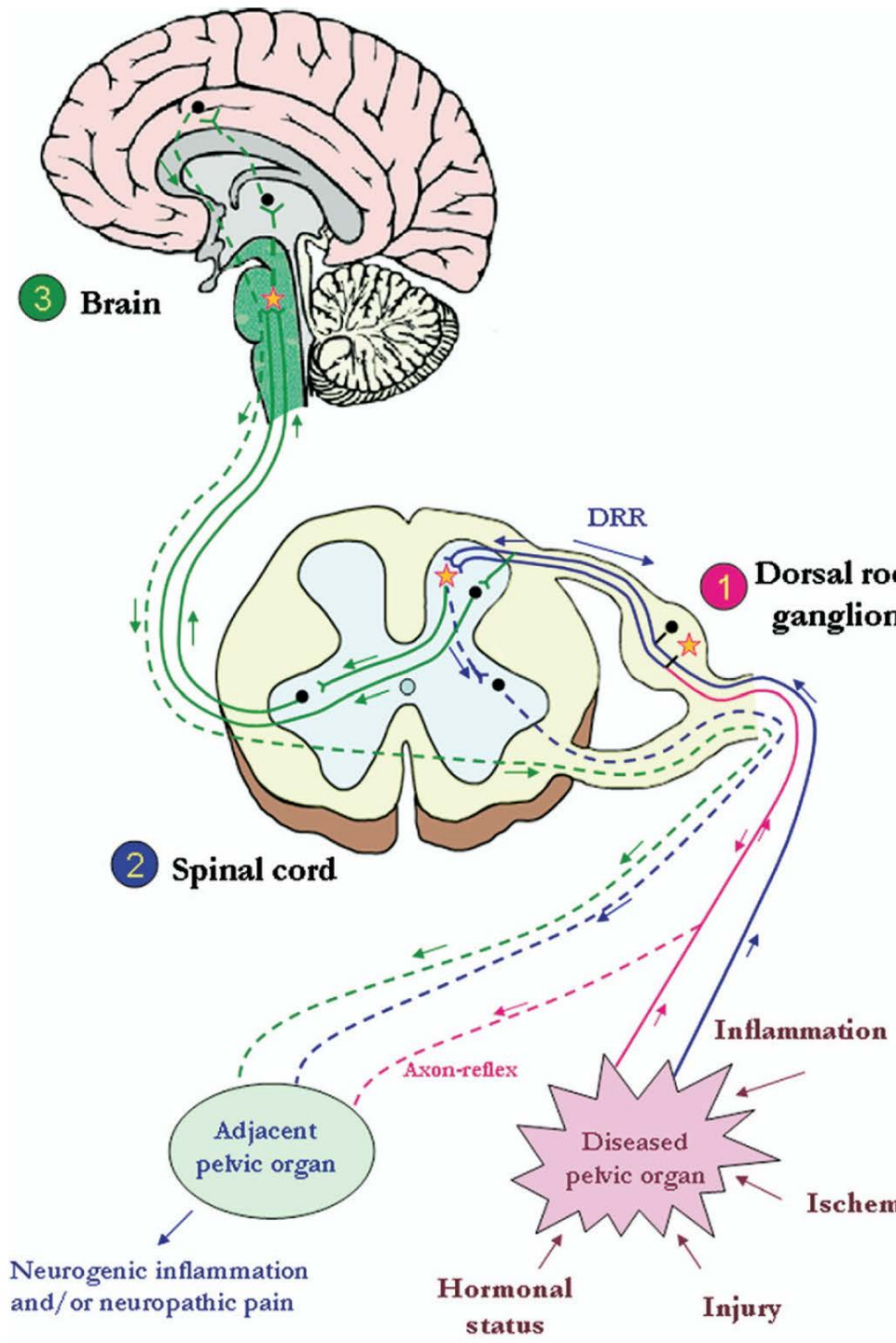
Υπάρχει αύξηση του μεγέθους

- Προσαγωγών νευρώνων στα οπίσθια νωτιαία γάγγλια
 - Αύξηση προσαγωγών ώσεων
 - Αλλοδυνία - Υπεραλγισία

Steers WD, J Comp Neurol 1991; 310: 401–10

- Απαγωγών νευρώνων στο πυελικό πλέγμα
 - Αύξηση απαγωγών ώσεων

Kruse MN, AM J Physiol 1993; 264: 1157–63.







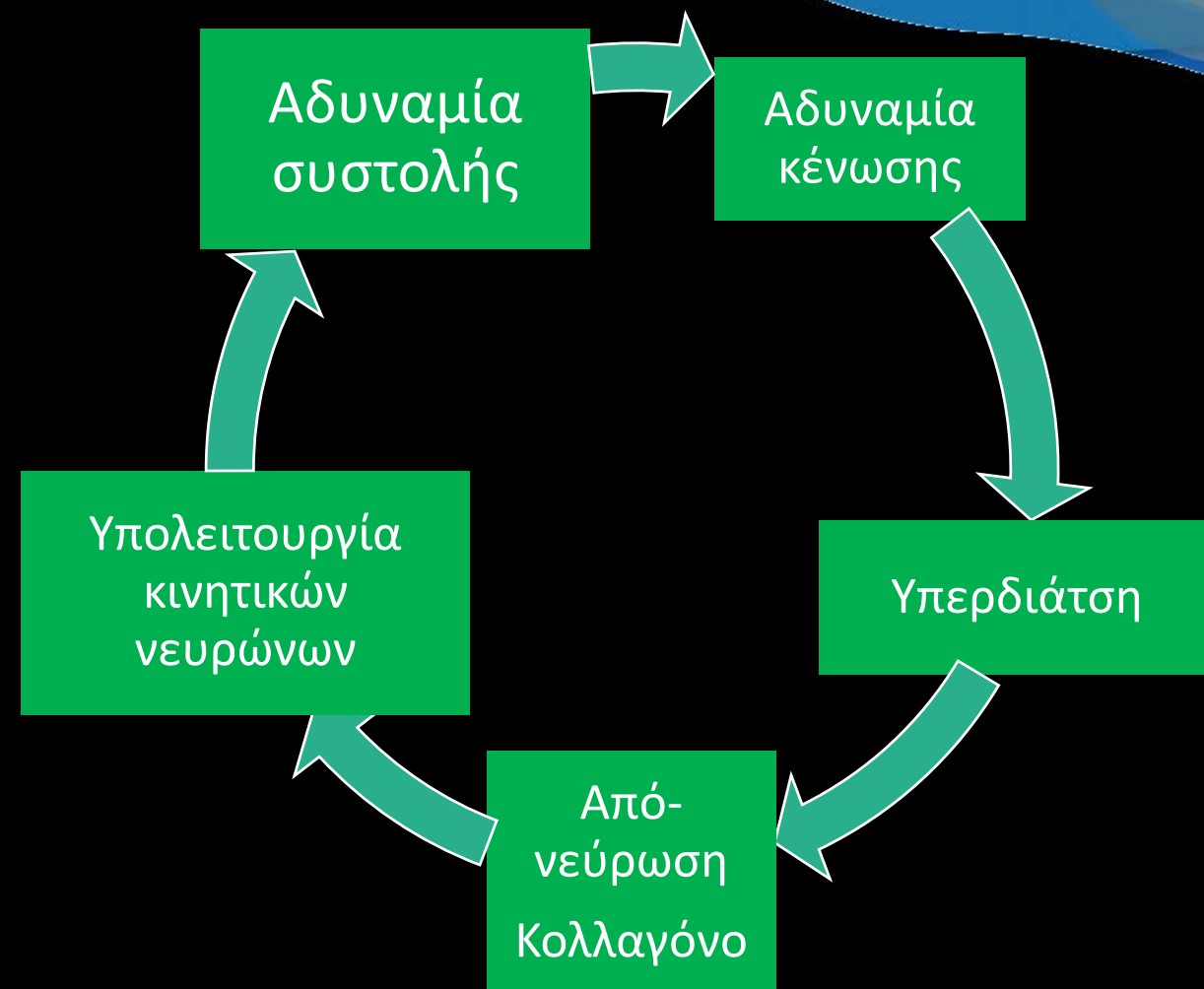
Παθοφυσιολογία του υπολειπτικού/ασυστολικού εξωστήρα

- Υπολειπτικός εξωστήρας
- Ορίζεται ουροδυναμικά η σύσπαση μειωμένης ισχύος/χρονικής διάρκειας που έχει ως αποτέλεσμα την παρατεταμένη προσπάθεια κένωσης, μέσα σε εύλογο χρονικό διάστημα και/ή την αδυναμία κένωσης της κύστης
- Ασυστολικός εξωστήρας
- Δεν καταγράφεται αύξηση της εξωστηριακής πίεσης κατά την προσπάθεια κένωσης



Αίτια

- Βλάβη των προσαγωγών νευρικών ινών
- Βλάβη των απαγωγών νευρικών ινών
- Βλάβη του οσφιερού κέντρου της ούρησης
- Μυογενής βλάβη
- Συνήθως συνυπάρχουν σε άλλοτε άλλο βαθμό



Περιοχή δυσλειτουργίας

Κύριος αιτιολογικός παράγοντας

Μηχανισμός

Εγκεφαλικά κυκλώματα
Γεφυρικό κέντρο ούρησης
Φαιά ουσία περί του
υδραγωγού
Υποθάλαμος
Προμετωπιαίος φλοιός

Απαγωγές οδοί
Ιερά νευροτόμια
Ιερά νεύρα
Πυελικά νεύρα
Μεταγαγγλιονικοί νευρώνες

Προσαγωγές οδοί
Περιφερικές αισθητικές
Προσθιοπλάγια λευκή
στήλη
Οπίσθια στήλη

Εξωστήρας μυς
Μυϊκό κύτταρο
Εξωκυττάρια ουσία

Νευρολογική
πάθηση
ή κάκωση

Υποकुστικό
κώλυμα
Πιθανολογείται

Σακχαρώδης
διαβήτης

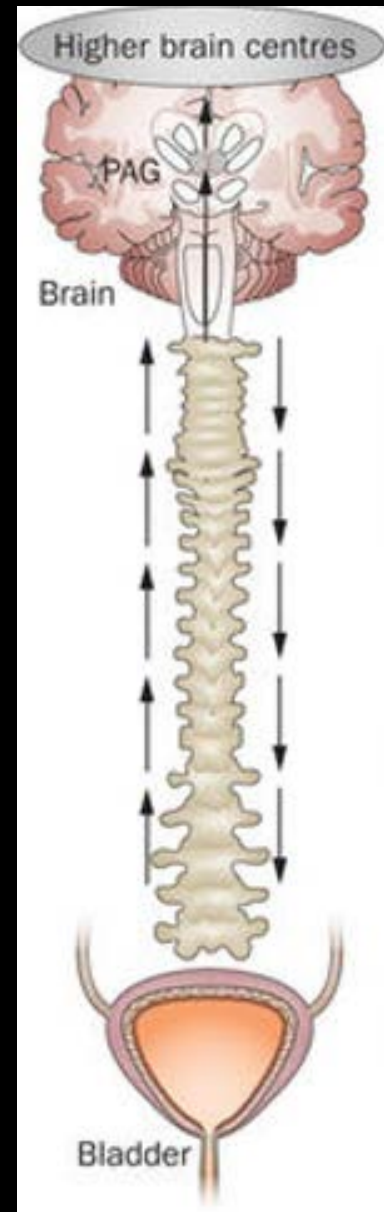
Φυσιολογική
γήρανση
Πιθανολογείται

Αποτυχία της
ολοκλήρωσης ή
της επεξεργασίας

Διαταραγμένη
ενεργοποίηση
εξωστήρα

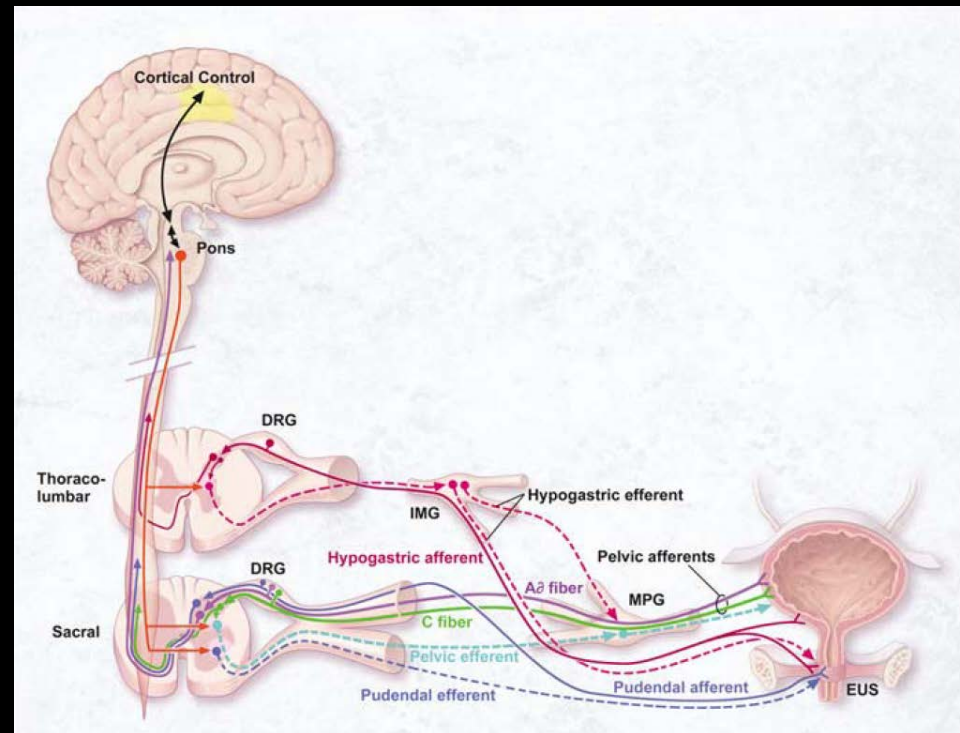
Πρώιμη παύση
του
αντανακλαστικού
ούρησης

Απώλεια της
ενδογενούς
συσταλτικότητας



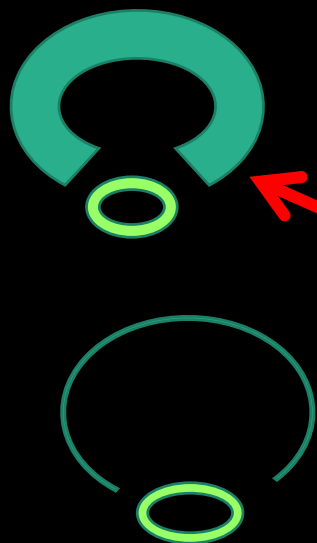


Βλάβες Νευρικού Συστήματος



Υπεργεφυρικές βλάβες

Αδρανοποιείται η καταστολή του κυκλώματος 1 με αποτέλεσμα αντανακλαστική ούρηση και NDO
Συντονισμένη ούρηση – Φυσιολογική αίσθηση



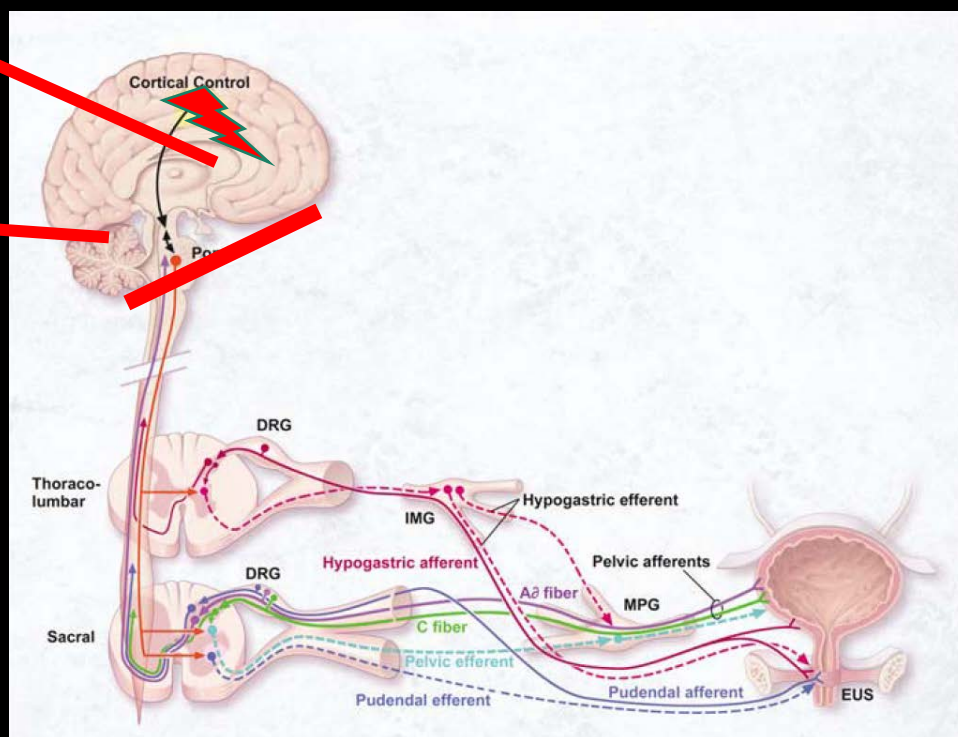
Ασυστολία εξωστήρα παρατηρείται:

Παροδικά

- 80% των αιμορραγικών ΑΕΕ
- 10% εμφράκτων

Μόνιμα

- Παρεγκεφαλιδικές βλάβες



Λειτουργική ακράτεια λόγω βλάβης ανώτερων κέντρων



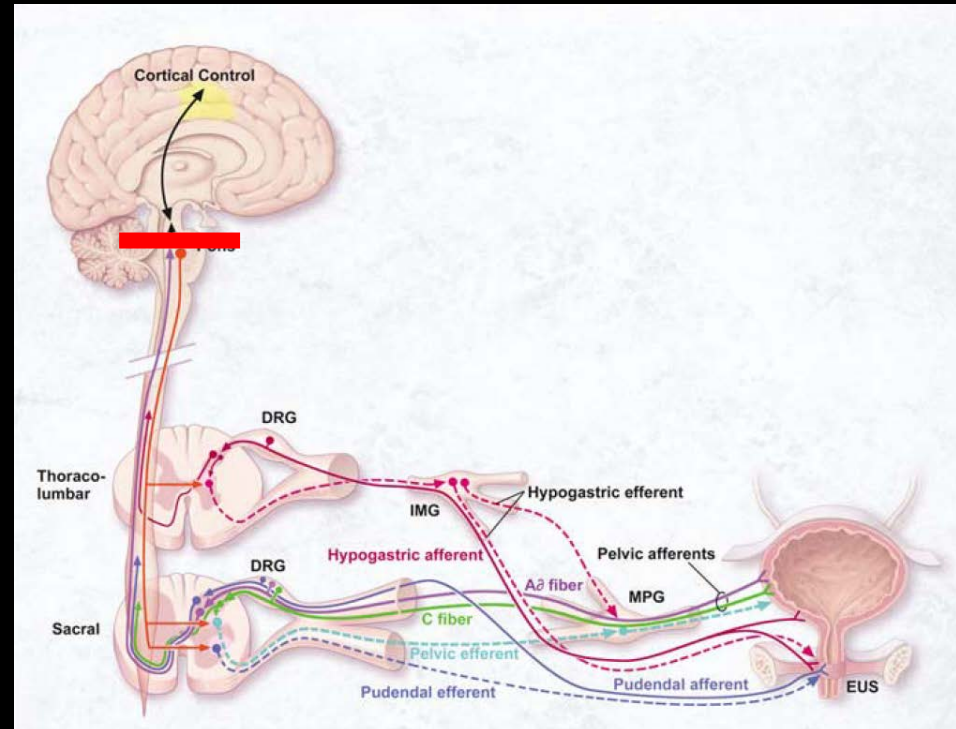
Αίτια:

- ΑΕΕ
- ΚΕΚ
- Εγκεφαλίτιδες
- Όγκοι
- Άνοια
- Παρκινσονισμός

Γεφυρικές βλάβες



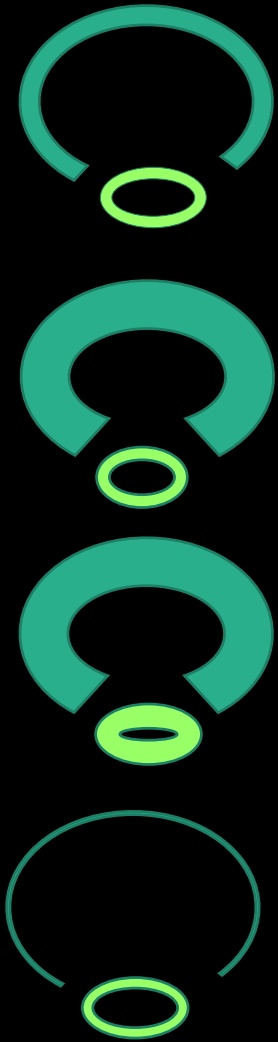
13^η
Εκπαιδευτική Εβδομάδα
Ελλήνων Ειδικευμένων Ουρολόγων
12-16 Φεβρουαρίου 2018
Αθήνα, Crowne Plaza Hotel



Αίτια

- Όγκοι
- ΑΕΕ

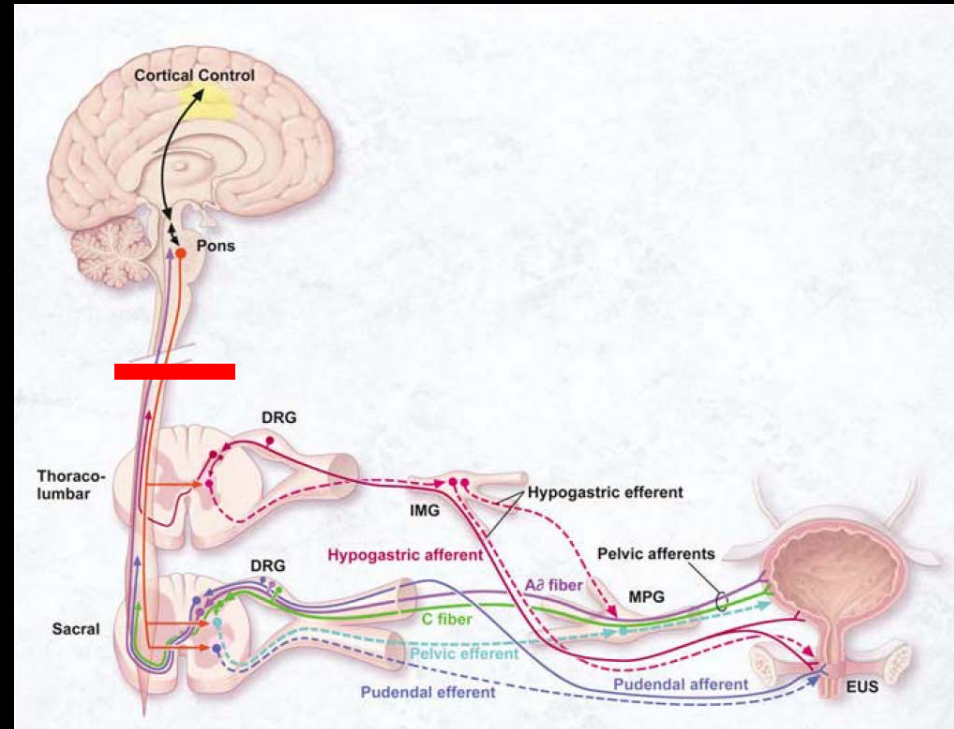
Μεγάλη
ποικιλομορφία
στην
ουροδυναμική
μελέτη



Υπόγεφυρικές - Υπεριερές βλάβες



13^η Εκπαιδευτική Εβδομάδα
Ελλήνων Ειδικευμένων Ουρολόγων
12-16 Φεβρουαρίου 2018
Αθήνα, Crowne Plaza Hotel



Αίτια:

- Κάκωση
- Πολλαπλή Σκλήρυνση
- Μυελοδυσπλασία
- Φλεγμονές

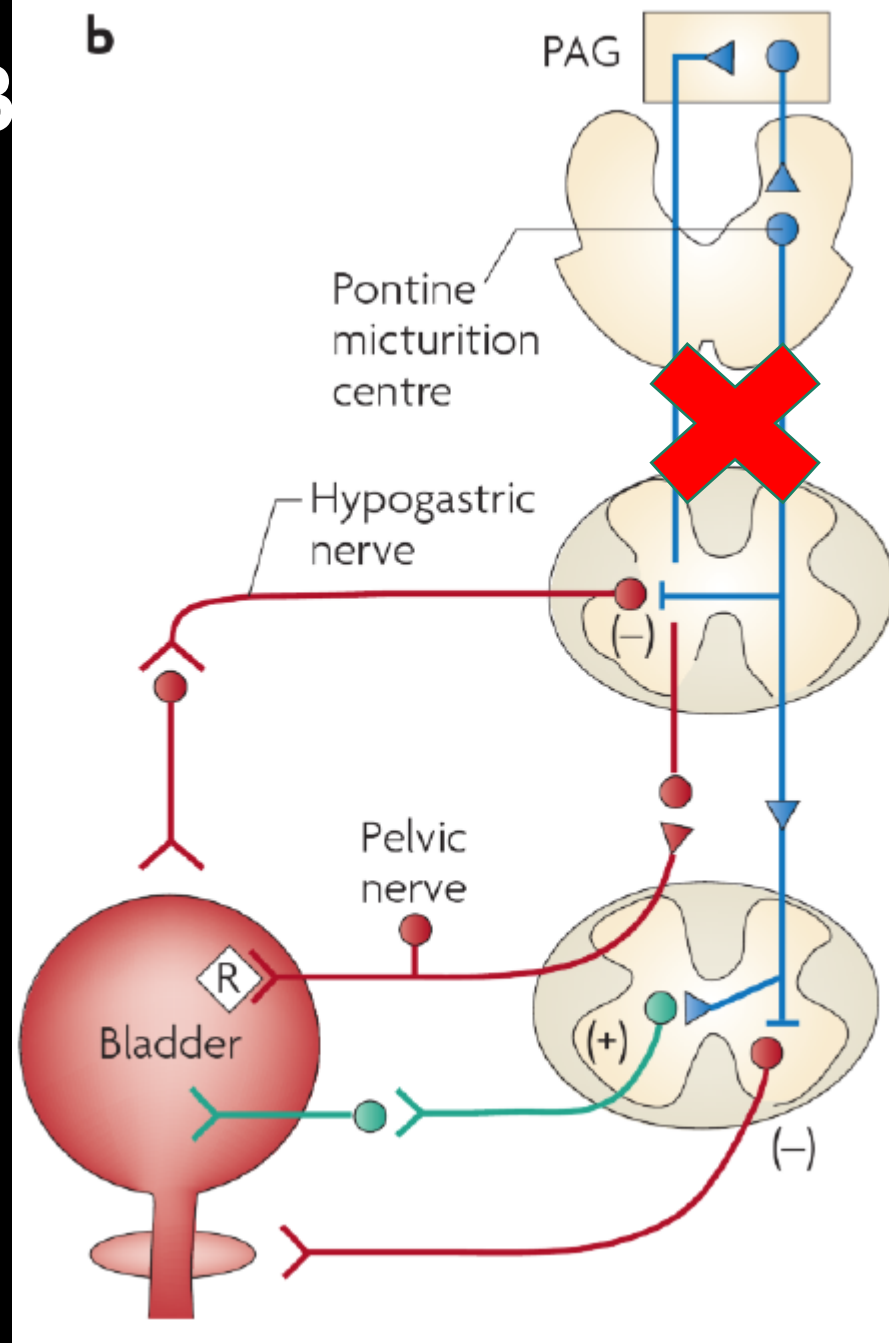
Υπόγεφυρικές - Υπεριερές β

Αντανακλαστική ούρηση γιατί δεν υπάρχει ο έλεγχος του PMC

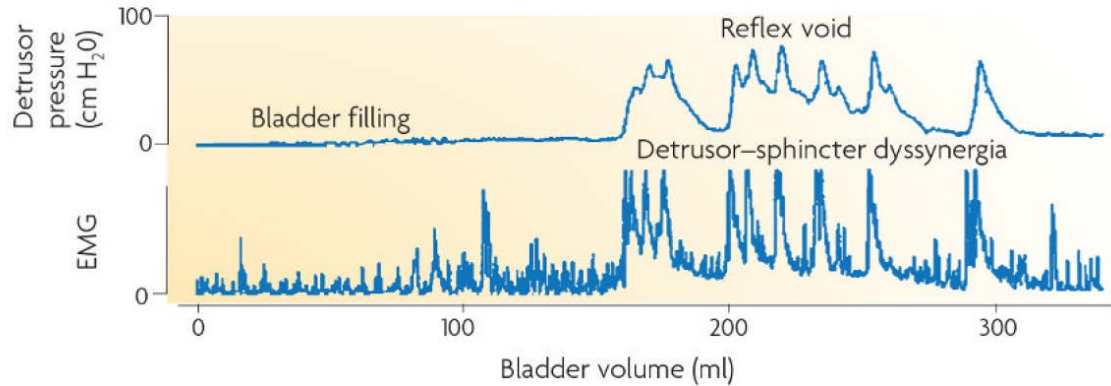
Κατάργησης της επικοινωνίας μεταξύ των αντανακλαστικών κέντρων από τους διάμεσους νευρώνες

Αδυναμία καταστολής του αντανακλαστικό του φρουρού

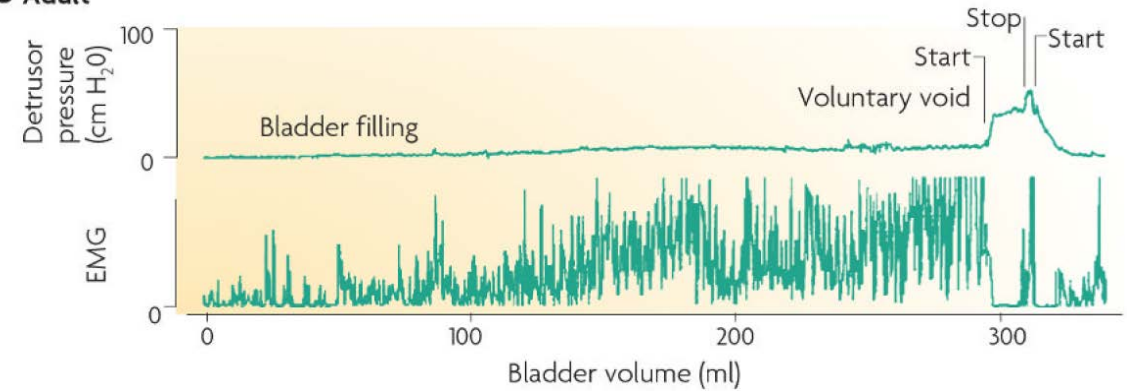
Αποτέλεσμα λειτουργική απόφραξη της ουρήθρας με ατελή κένωση και ανάπτυξη υψηλών ενδοκυστικών πιέσεων



c Paraplegic patient



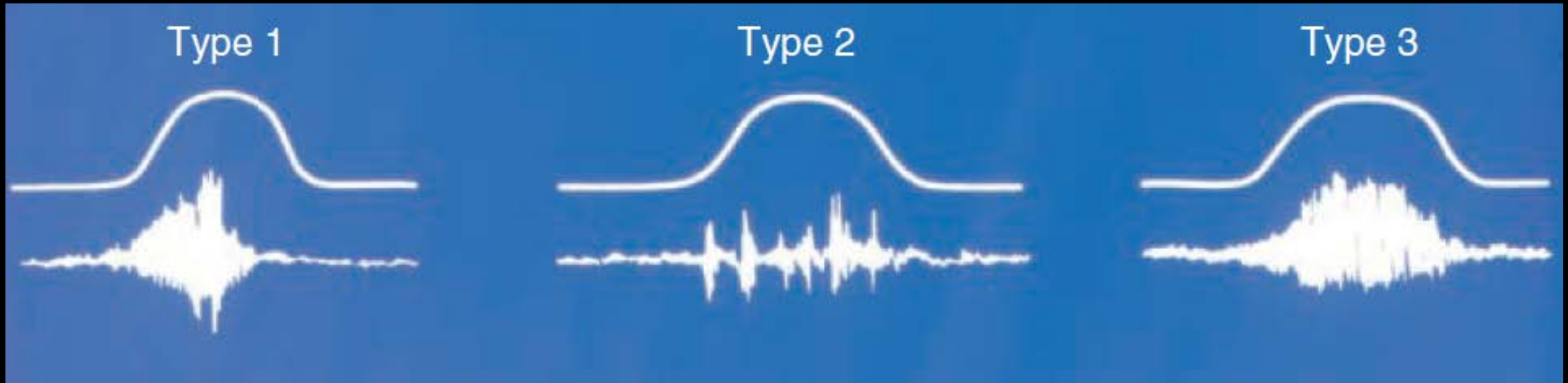
b Adult



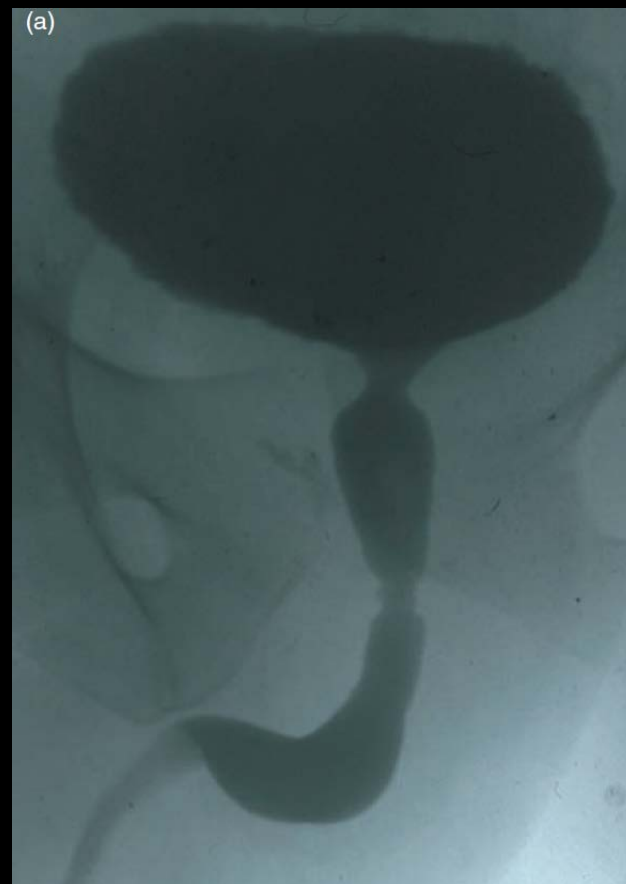
Δυσσυνέργεια εξωστήρα - σφιγκτήρα



Δυσσυνέργεια εξωστήρα - σφιγκτήρα



Ορίζεται ως η νευρολογικά καθορισμένη αδυναμία συντονισμού του εξωστήρα και της ουρήθρας



Λειτουργικό υποκυστικό κώλυμα

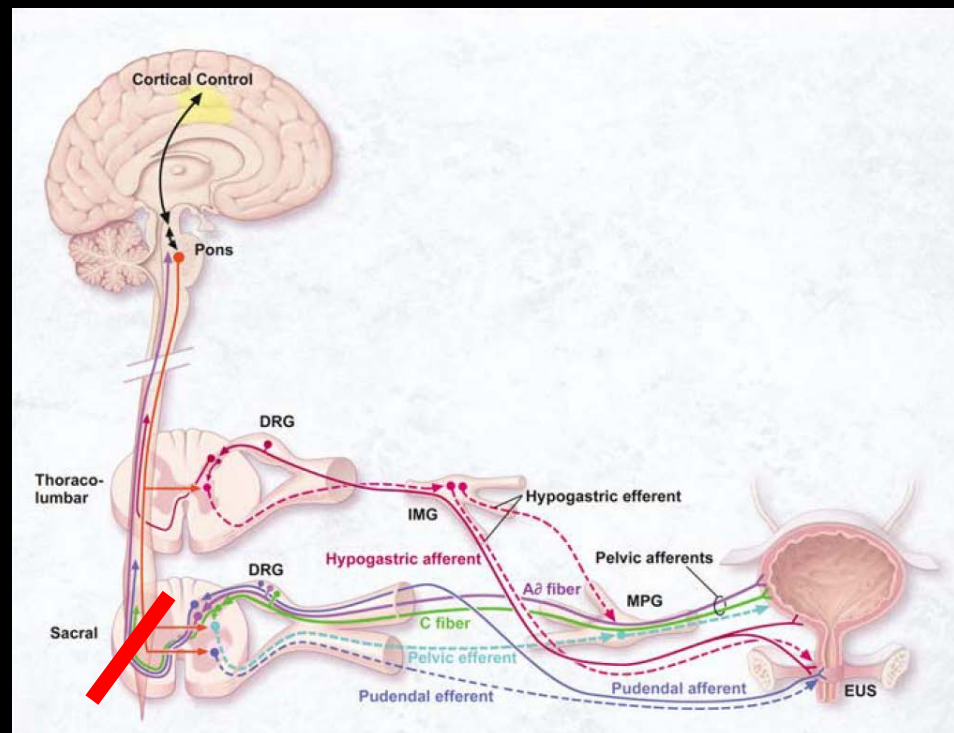
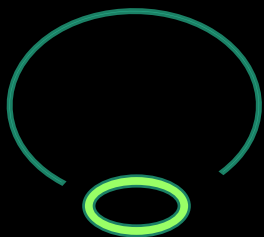
υπόλειμμα ούρων,
δομικές αλλαγές στο τοίχωμα

κυστεο-ουρητηρική
παλινδρόμηση

ουρολοιμώξεις

νεφρική ανεπάρκεια

Ιερές βλάβες

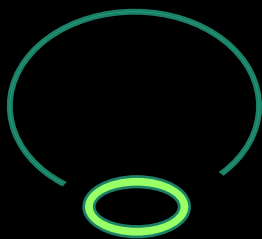


Αίτια:

- Σύνδρομο ιππουρίδας
- Βλάβες μυελικού κώνου

Απονεύρωση προσαγωγών & απαγωγών
Απουσία αίσθησης και σύσπασης εξωστήρα

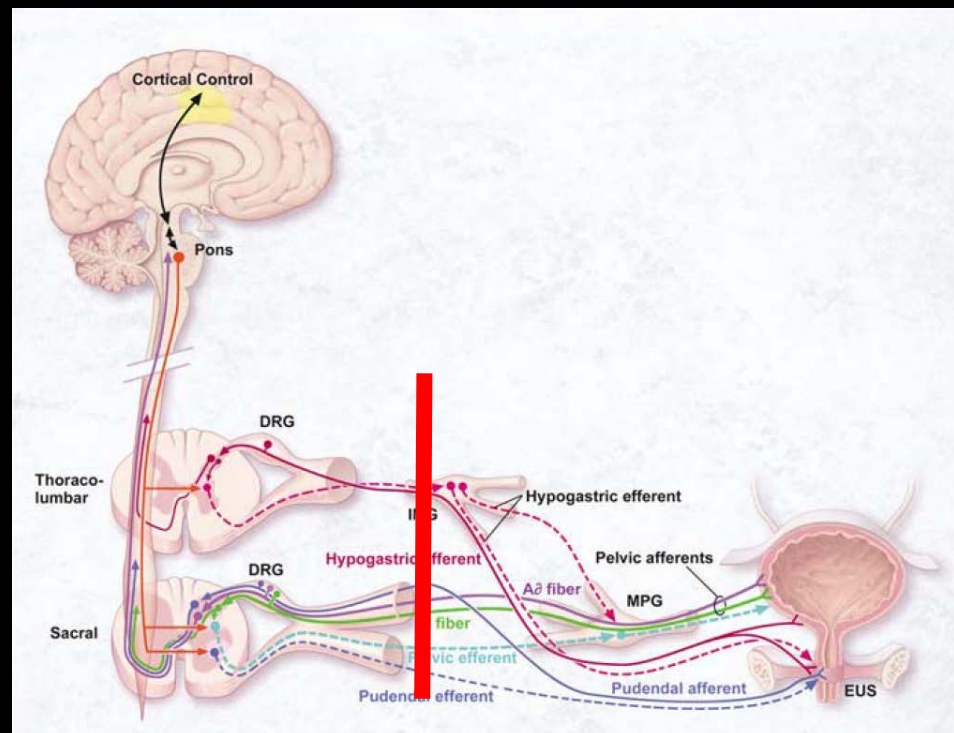
Βλάβες περιφερικού νευρώνα Βλάβες προσαγωγών (αισθητικών ινών)



Υπαισθησία κύστεως

Προκαλείται ούρηση

Υποσυστολικός
εξωστήρας λόγω
χρόνιου υπολείμματος

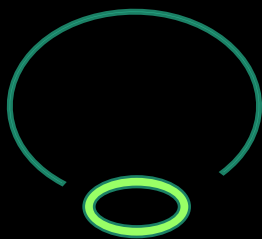


Αίτια:

- Νωτιαία φθίση
- Νευροπάθεια μικρών ινών
 - ΣΔ
 - Αμυλοείδωση

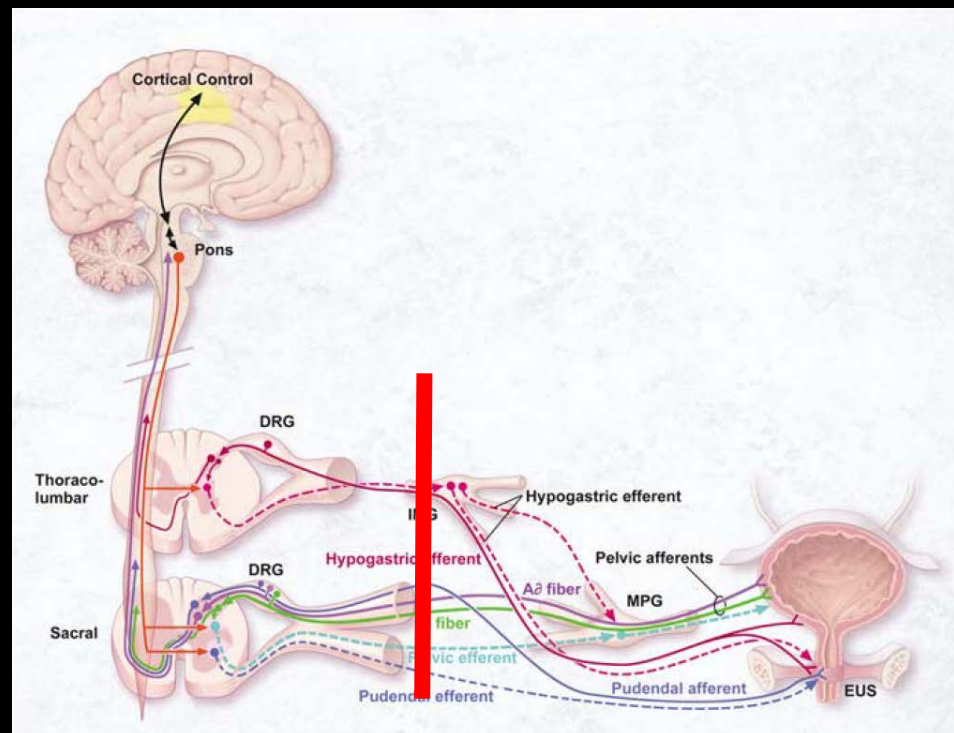


Βλάβες περιφερικού νευρώνα Βλάβες απαγωγών (κινητικών ινών)



Φυσιολογική
αισθητικότητα κύστεως

Υποσυστολικός
εξωστήρας



Αίτια:

- Οσφυοϊερή
μηνιγγομυελοκλήλη
- Tetherd cord
syndrome
- Τραύμα ή
χειρουργεία πυέλου
- Δισκοκήλη οσφυϊκή

Συμπεράσματα

- Η λειτουργία του κατώτερου ουροποιητικού συνδέεται πολύ στενά με αντανακλαστικά τόξα
- Κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ούρησης παίζει το «συγκήτιο» ουροθήλιο – υποουροθήλιο.
 - Μελλοντικό πεδίο ερευνών για παράγοντες που θα τροποποιούν την έκκριση/πρόσδεση υπό- & ουροθηλιακών νευροδιαβιβαστών
- Παρόλο το περιορισμένο εύρος της συμπτωματολογίας της παθοφυσιολογίας της ούρησης υποκρύπτει μεγάλο φάσμα νευρολογικών βλαβών

Ευχαριστώ
πολύ
για την
προσοχή
σας



George Kotopoulos