

ARTEFICIÁLNÍ SOMATO-CNS-AUTONOMNÍ MIKČNÍ REFLEX – EXPERIMENTÁLNÍ PROVĚŘENÍ

ARTEFICIAL SOMATO-CNS-AUTONOMIC MICTURITION REFLEX – EXPERIMENTAL VERIFICATION

Pavel Zerhau¹, Zdeněk Mackerle², Matěj Husár¹, Daniela Sochůrková², Eva Brichtová², Eduard Göpfert³, Martin Faldyna³

¹Urologické oddělení KDCHOT FN a LF MU Brno

²Neurochirurgická klinika FN u sv. Anny a LF MU Brno

³Výzkumný ústav veterinárního lékařství Brno

Došlo: 4. 2. 2016

Přijato: 14. 3. 2016

Kontaktní adresa:

MUDr. Pavel Zerhau, CSc.

Urologické oddělení KDCHOT FN a LF MU Brno

Černopolní 9, 602 00 Brno

e-mail: pzerhau@fnbrno.cz

Střet zájmů: žádný

Prohlášení o podpoře:

Práce je podporována grantem IGA MZ ČR NT 13871–4.

SOUHRN

Zerhau P, Mackerle Z, Husár M, Sochůrková D, Brichtová E, Göpfert E, Faldyna M. Arteficiální somato-CNS-autonomní mikční reflex – experimentální prověření.

Hlavní stanovisko: Popis výsledků experimentálního vytvoření somato-CNS-autonomního reflexu a ověření jeho vlivu na funkci dolních močových cest králíků. Jedná se konkrétně o možnost indukce arteficiálního mikčního reflexu, použitel-

ného u pacientů s neurogenním močovým měchýřem.

Cíl: Intradurální somato-CNS-autonomní anastomóza je stále nedostatečně ověřenou metodou léčby neurogenního močového měchýře. Nejasná je zejména otázka možné synergie detruzoru a sfinkteru při arteficiální stimulaci. Cílem studie je ověření vlivu periferní a kořenové stimulace na funkci dolních močových cest králíka po vytvoření zmíněného reflexního oblouku.

Materiál a metodika: V letech 2012–2015 bylo operováno 37 králíků. Provedena laminektomie a za elektromyografické a cystometrické kontroly nalezeny ventrální míšní kořeny, vedoucí k příhodnému muskulokutánnímu segmentu levé dolní končetiny (donor, L5–S1) a detruzoru močového měchýře (recipient, S2–S3). Po jejich přerušení provedena intradurální anastomóza proximálního pahýlu dárcovského kořene na distální pahýl kořene – příjemce. Po 3–16 měsících byla funkčnost takto vytvořeného arteficiálního reflexního oblouku kontrolována u 17 přeživších králíků, a to periferní a centrální stimulací nad provedenou anastomózou. Reakce detruzoru byla měřena stripovou EMG elektro-

dou a snímáním intravezikálního tlaku, reakce sfinkteru jehlovou elektrodou.

Výsledek: Odpověď na periferní kožní stimulaci byla zaznamenána elektromyograficky u osmi (47 %) zvířat z detruzoru, u pěti (29 %) ze sfinkteru. Elevace intravezikálního tlaku do 15 cm H₂O byla přítomna u pěti (29 %) zvířat. Kořenová stimulace vyvolala EMG odpověď detruzoru a sfinkteru u devíti (53 %) resp. sedmi (41 %) králíků, vzestup P_{ves} do 15 cm H₂O byl zaznamenán 4x (24 %). U žádného zvířete nedošlo k indukované mikci, u žádného nedošlo při současné kontrakci detruzoru k inhibici aktivity zevního sfinkteru.

Závěr: Experimentální vytvoření somato-CNS-autonomního reflexního oblouku je technicky možné. Reflexní aktivita tohoto oblouku je však detekovatelná téměř výhradně jen elektrofyzilogicky, a to pouze u části jedinců. Indukovaný mikční reflex není schopna vyvolat.

KLÍČOVÁ SLOVA

Detruzor, intradurální kořenová anastomóza, neurogení močový měchýř.

SUMMARY

Zerhau P, Mackerle Z, Husár M, Sochůrková D, Brichtová E, Göpfert E, Faldyna M. Artificial somato-CNS-autonomic micturition reflex – experimental verification.

Major statement: Results of experimental creation of somato-CNS-autonomic reflex and verification of its influence on lower urinary tract function in rabbits. Specifically the possibility of induction of the artificial micturition reflex, applicable in patients with neurogenic bladder.

Purpose: Intradural somato-CNS-autonomic anastomosis remains an insufficiently verified neurogenic bladder treatment method. Specifically, possible detrusor–sphincter synergy during artificial stimulation is unclear. The aim of the study is the assessment of rabbits' lower urinary tract symptoms after this reflex arc's creation.

Materials and Methods: During 2012–2015, 37 male rabbits underwent laminectomy. Under electromyographic and cystometric controls ventral spinal roots leading to suitable musculocutaneous

segments of the left hind leg (donor, L₅–S₁) and detrusor muscle (recipient, S₂–S₃) were located. After their resection, intradural anastomosis of donor root to the recipient distal root stub was performed. After 3–16 months the artificial reflex arc's function was examined in 17 rabbits. Donor skin segments and spinal root above the anastomosis were stimulated. Detrusor EMG response, intravesical pressure and sphincter response were monitored.

Results: Electromyography confirmed detrusor and sphincter response to peripheral skin stimulation in 8 (47 %) and 5 (29 %) cases. Five (29 %) animals displayed elevated intravesical pressure up to 15 cm H₂O. Root stimulation induced detrusor and sphincter EMG response in 9 (53 %) and 7 (41 %) rabbits, respectively, and 4 (24 %) animals displayed increased P_{ves} up to 15 cm H₂O. Micturition was not induced in any animals. With confirmed detrusor contraction, external sphincter activity was never inhibited.

Conclusion: Experimental creation of the somato-CNS-autonomic reflex arc is technically feasible. Reflex activity of this artificial arc is however detectable almost exclusively electrophysiologically. At the same time, the detection is possible only in a few cases. Induction of micturition reflex is not possible to initiate.

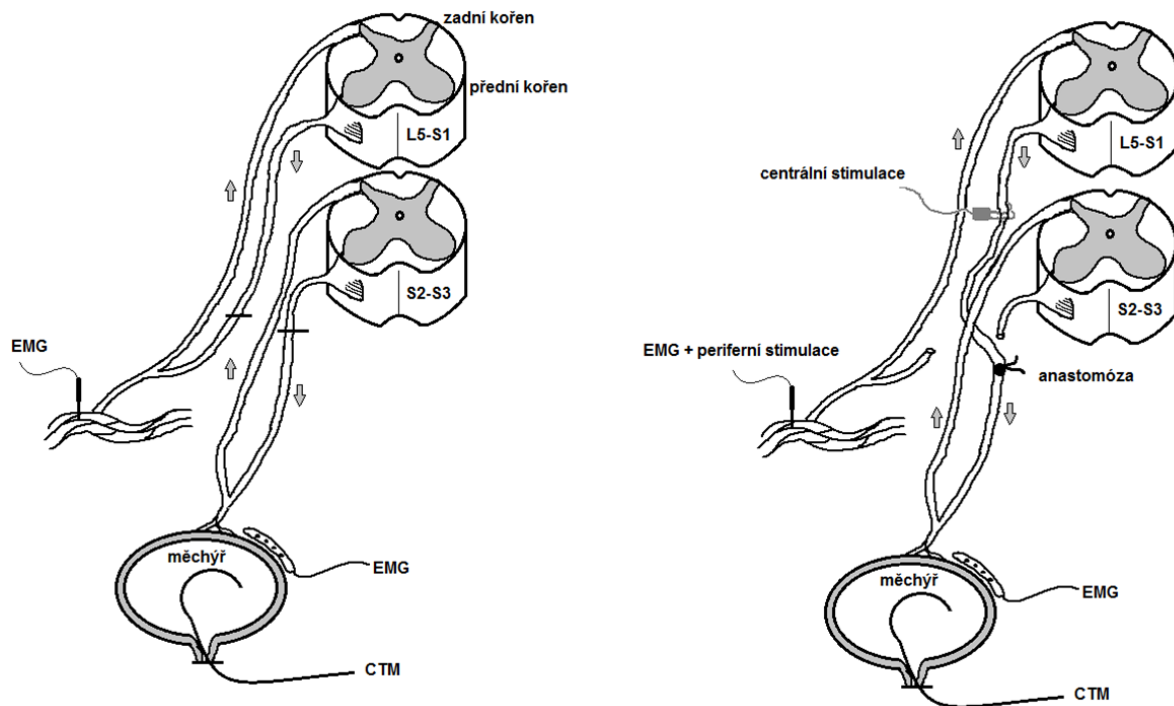
KEY WORDS

Detrusor, intradural root anastomosis, neurogenic bladder.

.....

ÚVOD

Remodelace mikčního reflexního oblouku (arteficiální skin-CNS-bladder pathway), popsaná poprvé Xiaem (1), je jednou z alternativ elektrostimulační léčby neurogeního močového měchýře. Jedná se o relativně levný výkon, bez nutnosti použití elektrostimulace aferentních či eferentních reflexních drah. Jako zdroj akčního potenciálu je použit ventrální míšní kořen (nejčastěji L5), jehož proxi-



Obr. 1. Schéma arteficiálního mikčního reflexního oblouku. Vlevo výchozí stav, vpravo po anastomóze předních kořenů
Fig. 1. Scheme – artificial micturition reflex arc. Left – before surgery, right – after ventral root anastomosis

mální pahýl je po přerušení napojen na distální pahýl přerušného ventrálního kořene, nejčastěji S3. Tento kořen představuje eferentní část potenciálně porušeného mikčního centra (obrázek 1). Celý výkon je možno provést z jednoho kožního řezu bez nutnosti použití nervového štěpu.

Základem výkonu je předpoklad, že motorické axony somatického reflexního oblouku jsou schopny se vhojit do autonomních preganglionárních nervů, reinervovat tím měchýřové parasymptické gangliové buňky a přenést somatickou reflexní aktivitu na hladkou svalovinu měchýře. Literární výsledky některých autorů uvádějí nejen detruzorové kontrakce po podráždění příslušného dermatomu, ale navíc možnost močení bez detruzoro-sfinkterické dyssynergie (2).

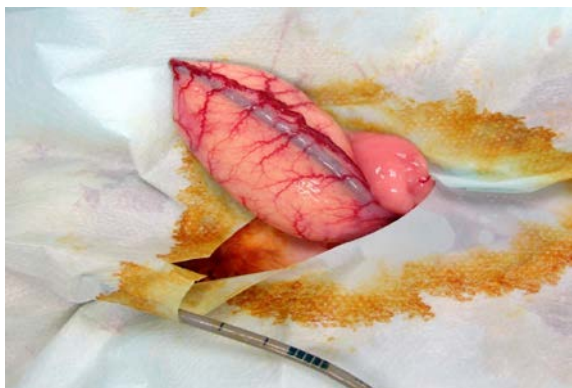
Metoda zatím nemá pevně stanovenou indikaci, je dokumentováno její využití pro nemocné s traumatickou suprasakrální lézí míšní stejně jako pro děti se spinálními dysrafizmy, tedy s neúplnou míšní lézí kombinovanou s postižením míšních kořenů. Největším nedostatkem je však její úspěšné provádění pouze jedním vědeckým týmem, spojeným se jménem prof. Xiaa, zatímco pokusy o její interpretaci na jiných pracovištích obdobných výsledků zdaleka nedosahují (3, 4, 5, 6).

Cílem našeho projektu bylo experimentální vytvoření somato-CNS-autonomního reflexu a ověření jeho vlivu na funkci dolních močových cest králíků, konkrétně o možnost indukce mikčního reflexu.

MATERIÁL A METODIKA

V letech 2012–2015 bylo operováno 37 králíků, po 3–16 měsících (průměr 8,7, medián 9) reoperováno a proměřeno 17 králíků mužského pohlaví o váze 2,8–5,7 kg (prům. 4,5, median 4,4). Protokol pokusu byl schválen Etickou komisí Výzkumného ústavu veterinárního lékařství Brno.

V celkové anestezii (bez použití relaxancií) bylo nejprve v poloze na zádech krátkou dolní střední laparotomií proniknuto k močovému měchýři, na něj naložena bipolární stripová elektroda (Auragen™ strip elektrode, Integra) a uretrou zavedena cévka CH 10 (Porges) k měření intravezikálního tlaku (obrázek 2). U části zvířat, při reoperaci, byla zavedena jehlová elektroda k análnímu sfinkteru. Po uzavření stěny břišní bylo pak v pronační poloze sagitálním řezem nad lumbosakrálním přechodem proniknuto k páteři, provedena laminektomie v rozsahu



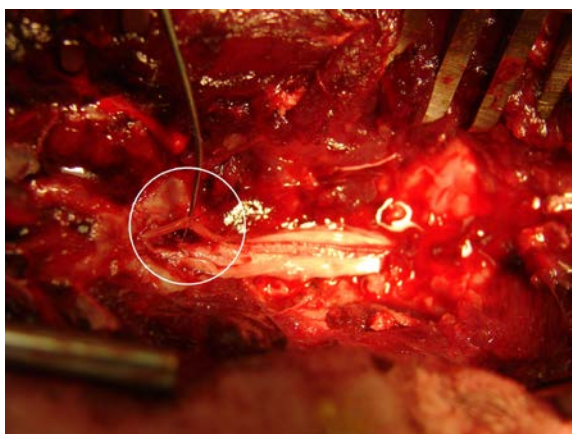
Obr. 2. Peroperační snímek močového měchýře králíka, zaveden cystometrický katétr

Fig. 2. Intraoperative photo of rabbit bladder, with inserted cystometric catheter



Obr. 3. Peroperační foto – stimulace míšního kořene háčkovou elektrodou

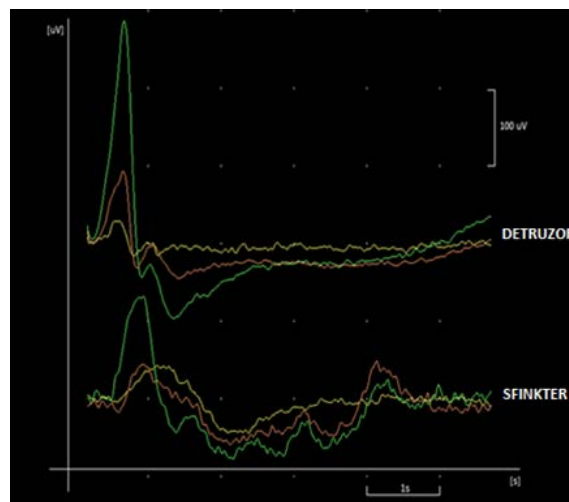
Fig. 3. Intraoperative photo – ventral spinal root stimulation by hook electrode



Obr. 4. Peroperační foto – sutura míšního kořene

Fig. 4. Intraoperative photo – spinal root suture

L5–S3 a za elektromyografické (EMG, Deymed diagnostic, True Trace EMG, Version 7) a cystometrické (CTM, Dantec UD 5500) kontroly identifikovány levostranné přední míšní kořeny (obrázek 3) bipolární stimulační elektrodou (fa Viasys, stimulace

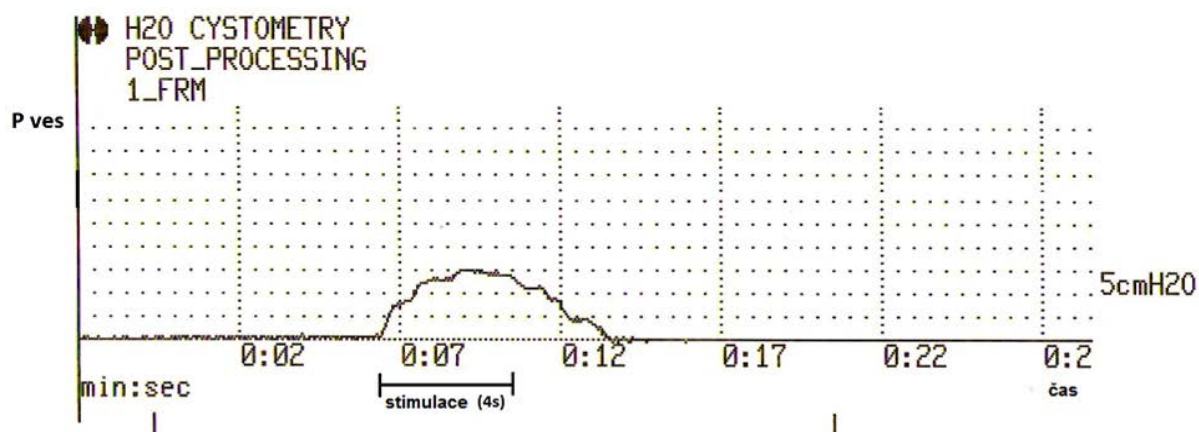


Obr. 5. EMG odpověď detruzoru a sfinkteru, stimulace nad anastomózou

Fig. 5. Detrusor and sphincter EMG response – stimulation above the anastomosis

0,5–2,0 mA, 0,05–0,200 us, 5 Hz po dobu 4 s). Jako donor byl vždy vybrán ten z nich, jehož stimulací bylo dosaženo nejlepší odpovědi na příhodných svalových segmentech levé dolní končetiny. Vzhledem k neuro-anatomickým poměrům u králíka to byl obvykle kořen L5–S1 (inervační oblast n. tibialis, výjimečně n. peroneus). Jako příjemce potom ten, jehož stimulací bylo dosaženo nejlepší odpovědi detruzoru (obvykle S2–S3). Po přerušení kořenů byla provedena intradurální end to end anastomóza (obrázek 4) dárcovského kořene na distální pahýl kořene – příjemce. Použito bylo nevstřebatelné syntetické monofilamentózní vlákno 8/0. Místo sutury bylo co nejlépe označeno (kromě vlastní sutury kořene barevným stehem na m. dura), provedena plastika tvrdé pleny a uzavření operační rány po vrstvách. Břišní část operace prováděla urologická část týmu, pateřní/intradurální část neurochirurgové, v případě potřeby za vzájemné asistence. Použity byly lupové brýle s trojnásobným zvětšením.

Funkčnost vytvořené anastomózy byla prověřována jednak stimulací dárcovského kořene nad a pod anastomózou, jednak stimulací muskulotatických segmentů v dermatomech L5–S1 (spouštěcí bod vytvořeného reflexního oblouku). Monitorovány byly evokované potenciály na detruzoru a sfinkteru močového měchýře za současné kontroly intravezikálního tlaku (P_{ves}) (obrázek 5, 6).



Obr. 6. Záznam cystometrie – zvýšení intravezikálního tlaku v průběhu stimulace

Fig. 6. Cystometry – intravesical pressure elevation in stimulation process

Reoperace byla provedena identickým způsobem jako operace první. U zvířat, kde to lokální nález na míše resp. anastomózovaném kořeni (obrázek 7) dovozoval, byl odebrán vzorek k histologickému vyšetření (obrázek 8, 9).

Do výsledkových tabulek byly vždy zaneseny nejlepší dosažené hodnoty evokovaných potenciálů a P_{ves} při opakovaných měřeních. Statistické zpracování bylo zvoleno přiměřeně k počtu pozitivních výsledků (průměr, medián, neparametrický Wilcoxonův test).

VÝSLEDKY

Primární operace – vytvoření nového reflexního oblouku

Při první operaci byly jako donor použity kořeny L5–S1, našity na kořeny S2–S3, převažovaly anastomózy ob jeden kořen. Zastoupení jednotlivých kořenů a jejich vzájemných anastomóz uvádí tabulka 1.

U všech 37 operovaných a proměřených králíků došlo k EMG pozitivní odpovědi na stimulaci kořene příjemce, na který byl kořen dárce našit. Výška detekované amplitudy odpovědi detruzoru byla 25–1 000 uV (průměr 113,5, medián 50) při intenzitě proudu 0,5–2,0 mA (průměr 1,12, medián 1). K cystometricky měřitelné odpovědi došlo u 24 (64,8%) zvířat, nikdy však nebyla odpověď dostatečná k vyvolání mikce. Elevace P_{ves} byla velmi variabilní, jak mezi jednotlivými zvířaty, tak při opa-

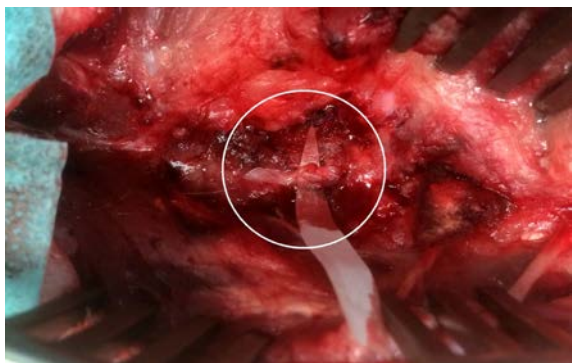
kovaných měřeních u téhož jedince. Nebyla závislá na stimulačních parametrech, ale zpočátku spíše na charakteru náplně močového měchýře. Králíci s močovým měchýřem naplněným fyziologickým roztokem měli signifikantně vyšší elevace P_{ves} než ti, u kterých byla ponechána původní moč, typická pro experimentální zvířata („sludge urine“). Obě tyto skupiny králíků byly porovnány a výsledky již publikovány (7). Histologická vyšetření stěny močového měchýře neprokázala mezi oběma skupinami králíků žádné rozdíly, porovnání se stěnou lidského močového měchýře však ukázalo podstatný rozdíl v tloušťce detruzoru. Zde je pravděpodobně důvod malé elevace P_{ves} experimentálních zvířat i při pozitivních nálezech na EMG.

Mechanická stimulace aferentní části vytvořeného reflexního oblouku

K měřitelné odpovědi (mikce, EMG nebo CTM reakce) při opakovaném dráždění kůže na malíkové hraně nohy králíka (škrábání, „scratching“) nikdy nedošlo, ani na levé – operované straně, ani na straně pravé – kontrolní. Příslušné muskulokutánní segmenty byly mechanicky stimulovány jak před uvedením do celkové anestezie, tak po jejím navození, se stejným výsledkem.

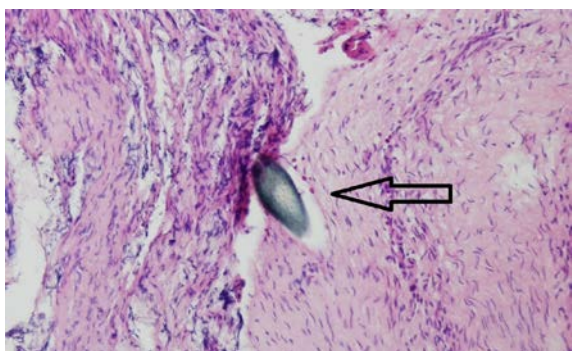
Elektrofyzilogická stimulace aferentní části vytvořeného reflexního oblouku – periferní stimulace

K měřitelné detekci evokovaných potenciálů při periferní stimulaci na operované straně (vlevo, ta-



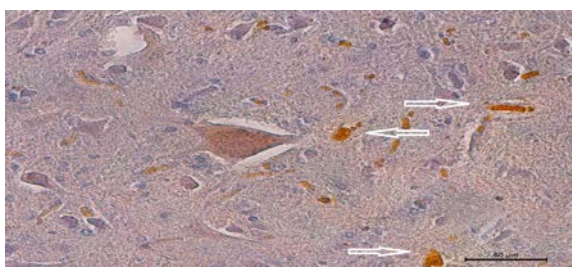
Obr. 7. Peroperační foto – reoperace, anastomóza míšního kořene

Fig. 7. Intraoperative photo – reoperation, spinal root anastomosis



Obr. 8. Histologie – kořenová anastomóza s viditelným stehem, barvení HE, zvětšení 40x

Fig. 8. Histology – spinal root anastomosis with visible stitch, HE staining, zoom 40x



Obr. 9. Histologická verifikace prorůstání axonů anastomózou – přítomnost křenuvé peroxidázy (HRP, rezavé částice) v modifikovaném ventrálním míšním kořeni, zvětšení 50x

Fig. 9. Histological verification of axonal penetration through anastomosis. Horse-radish peroxidase (foxy particles) in modified ventral spinal root. Zoom 50x

bulka 2) došlo na detruzoru močového měchýře celkově u osmi zvířat (47 % ze všech 17 reoperovaných a proměřených králíků). Výška detekované amplitudy se pohybovala v rozmezí 0,5–6 uV (průměr 2,75, medián 1,5). Ke spolehlivě detekovatelné

a z elektrofyziologického hlediska validní odpovědi na sfinkteru došlo u pěti zvířat s amplitudou 2–400 uV (29,4 %), u dalších pěti (29,4 %) byla odpověď minimální nebo objektivně nehodnotitelná. K elevaci P_{ves} došlo u pěti králíků (29,4 %), s amplitudou 5–15 cm H_2O (průměr 8,4, medián 7).

U žádného zvířete nedošlo k vyvolání mikce, při potvrzené kontrakci detruzoru (EMG, elevace P_{ves}) nikdy nedošlo k inhibici aktivity zevního sfinkteru. Při kontrolní periferní stimulaci pravé strany bylo možno detekovat evokované potenciály na detruzoru u deseti králíků (59 %), s elevací amplitudy 0,5–10 uV (průměr 4,45, medián 2,5). Odpověď na sfinkteru byla zaznamenána 7x (41 %), s amplitudou 2–200 uV (průměr 53, medián 5). K elevaci P_{ves} došlo 1x, u žádného zvířete nedošlo k vyvolání mikce, při kontrakci detruzoru a současně elevaci P_{ves} k inhibici aktivity zevního sfinkteru nedošlo. Porovnání amplitudy evokovaných potenciálů detruzoru resp. sfinkteru při stimulaci levé a pravé strany Wilcoxonovým testem je statisticky nevýznamné, $p=0,229$ resp. $p=0,497$.

Elektrofyziologická kořenová stimulace nad provedenou anastomózou – centrální stimulace

Při stimulaci reflexního oblouku nad provedenou anastomózou (tabulka 3) došlo k odpovědi detruzoru močového měchýře celkově u devíti zvířat (53 %). Výška detekované amplitudy se pohybovala v rozmezí 1,0–50 uV (průměr 12, medián 10). Ke spolehlivě detekovatelné a z elektrofyziologického hlediska validní odpovědi na sfinkteru došlo u sedmi zvířat s amplitudou 5–1 500 uV (41 %), u dalších dvou (3 %) byla odpověď minimální nebo objektivně nehodnotitelná. K elevaci P_{ves} došlo u čtyř králíků (24 %), s amplitudou 3–15 cm H_2O (průměr 9, medián 9). U žádného zvířete nedošlo k indukci močení, při potvrzené kontrakci detruzoru (EMG, elevace P_{ves}) nikdy nedošlo k inhibici aktivity zevního sfinkteru. Naopak, aktivita sfinkteru byla v pěti případech velmi výrazná (300–1 500 uV, prům. 1 000 uV).

Tab. 1. Četnost anastomóz použitých kořenů při první operaci (vlevo), při reoperaci a kontrolním měření (vpravo)

Tab. 1. Frequency of used ventral roots anastomosis at first surgery (left) and control measuring (right)

Anastomóza	Počet	%		Anastomóza	Počet	%
L5 na S2	11	29,7		L5 na S2	5	29,4
S1 na S3	4	10,8		S1 na S3	1	5,88
L6 na S2	15	40,5		L6 na S2	6	35,2
L6 na S3	1	2,7		L6 na S3	1	5,88
S1 na S2	6	16,2		S1 na S2	4	23,5
celkem	37	100		celkem	17	100
průměr	7,4	19,98		průměr	3,4	19,972
medián	6	16,2		medián	4	23,5
max.	15	40,5		max.	6	35,2
min.	1	2,7		min.	1	5,88

Kontrolní elektrofyziologická kořenová stimulace pod provedenou anastomózou

Při stimulaci reflexního oblouku pod provedenou anastomózou (tabulka 4) došlo k odpovědi detruzoru močového měchýře celkově u sedmi zvířat (41 %). Výška detekované amplitudy se pohybovala v rozmezí 4,0–12 uV (průměr 5,9, medián 5). K jednoznačné odpovědi na sfinkteru došlo u pěti (29 %) zvířat s amplitudou 3–1 000 uV (průměr 362, medián 300), u zbývajících k odpovědi nedošlo nebo nebyla jednoznačně hodnotitelná. K elevaci P_{ves} došlo u čtyř králíků (24 %), s amplitudou 3–13 cm H₂O (průměr 7,75, medián 7,5). U žádného zvířete nedošlo k indukci močení ani k inhibici aktivity zevního sfinkteru při potvrzené aktivitě detruzoru. Aktivita sfinkteru byla velmi výrazná u tří zvířat (300–1 000 uV, prům. 600 uV).

Porovnání amplitudy evokovaných potenciálů detruzoru resp. sfinkteru při kořenové stimulaci nad a pod anastomózou Wilcoxonovým testem je statisticky nevýznamné, $p=0,066$ resp. $p=0,208$, svědčí o dobré průchodnosti anastomózy.

Komplikace

Patnáct zvířat se nedožilo druhé operace následkem trofických a infekčních komplikací, někdy nebyla příčina zjistitelná. Reoperaci nepřežilo dalších pět králíků, důvodem byl pravděpodobně peroperační stres a anesteziologické komplikace. U přeživších reoperovaných zvířat byla zjistitelná jednostranná paréza dolních končetin 3x, oboustranná 2x, vyhrézlé varle 5x, ztráta tělesné

hmotnosti 3x, zánět pateřního kanálu 1x, výhréz konečníku 1x, inkontinence moči 4x, léze conus medullaris 1x a v šesti případech bylo makroskopicky zřetelné ztlustění stěny močového měchýře se zvětšením jeho objemu, pravděpodobně následkem neurogenní léze nebo infekce. Po všech stránkách (klinika, močový měchýř, pateřní kanál) bylo zcela v pořádku pět zvířat (č. 14, 16, 33, 34, 36), korelace s pozitivními výsledky experimentálního reflexního oblouku zde však není.

DISKUZE

První přirozenou otázkou je výběr zvířat k experimentu. Pomineme-li jednoznačnost výběru po konzultaci s experimentálním oddělením Výzkumného ústavu veterinárního lékařství, výsledky měření při první operaci ukazují, že pomocí evokovaných potenciálů bylo dosaženo dostatečně silných odpovědí detruzoru, detekovatelných EMG přístrojem. Samotná detekce potenciálů přímo na efektoru (detruzoru) stripovou elektrodou je ojedinělá, v dostupné literatuře jsme obdobné měření nezaznamenali.

Elevace intravezikálního tlaku je detekovatelná již obtížněji, při experimentálním měření je nutno počítat s rozdílnou absolutní hodnotou intravezikálního tlaku u králíků a u lidí. Zatímco síla kontrakce lidského detruzoru, hodnocená velikostí P_{ves} , dosahuje při srovnatelných parametrech stimulačních potenciálů hodnot 50–90 cm H₂O (8), u králíka

Tab. 2. Periferní stimulace vlevo, odpověď detruzoru a sfinkteru**Tab. 2.** Peripheral stimulation on the left side, detrusor and sphincter response

Králík č.	Anastomóza	Interval od 1. operace	EMG detruzor	EMG sfinkter	Elevace P _{ves}
8	L5 na S2	5 měs.	+ 6uV	-	-
11	S1 na S3	8 měs.	-	-	-
14	L6 na S2	14 měs.	-	+ 1uV	-
15	L6 na S2	3 měs.	+ 1uV	+ 1uV	7 cm H ₂ O
16	L6 na S3	9 měs.	+ 5uV	+ 1uV	-
19	L6 na S2	14 měs.	+ 2uV	+ 2uV	5 cm H ₂ O
20	L5 na S2	16 měs.	+ 5uV	-	-
23	L5 na S2	6 měs.	+ 0,5uV	-	-
24	L5 na S2	11 měs.	+ 1uV	+ 400uV	15 cm H ₂ O
26	S1 na S2	10 měs.	-	-	-
29	S1 na S2	10 měs.	-	-	-
33	L6 na S2	9 měs.	-	+ 20uV	7 cm H ₂ O
34	S1 na S2	8 měs.	-	+ 2uV	-
36	S1 na S2	9 měs.	-	+ 1uV	-
37	L5 na S2	6 měs.	+ 1uV	+ 1uV	8 cm H ₂ O
41	L6 na S2	4 měs.	-	-	-
42	L6 na S2	5 měs.	-	+ 2uV	-
	průměr	8,647058824	2,75	61,14285714	8,4
	medián	9	1,5	2	7
	max.	16	6	400	15
	min.	3	0,5	1	5

jsou hodnoty podstatně nižší, v našem souboru do 15 cm H₂O. V dostupné literatuře opět nejsou k dispozici údaje o srovnatelných experimentech u králíků.

Z rozdílných velikostí hodnot P_{ves} u králíků a lidí (včetně dětí srovnatelné hmotnosti) vyplývá vedlejší otázka, do jaké míry se na mikčním intra-vezikálním tlaku u králíků podílí vlastní kontrakce detruzoru a jakou úlohu hraje břišní lis. V humánní medicíně je mikční fáze a úloha jednotlivých svalových systémů podrobně popsána (9, 10), v medicíně veterinární tomu tak zatím v dostupné literatuře není. Jedním z důvodů je samozřejmě absence volní spolupráce sledovaného objektu, pro řádné urodynamické vyšetření nezbytná.

Experiment byl velmi náročný na přežití zvířat. Peroperační úmrtnost byla dána jednak náročností výkonu, stresujícím zvíře preparací v břiše, míšním kanále, krevní ztrátou, na počátku experimentu pak i délkou výkonu, přesahující 180 minut. Ne všechna zvířata byla dále schopna obstát při velkých náro-

cích na dlouhodobé přežití (až 16 měsíců po primoooperaci). Zde je nutno zmínit vliv mitigovalých protrahovaných infekcí a dlouhodobé odhojování náhrad mater dura.

Výběr kořenů k vytvoření nového reflexního oblouku považujeme v naší práci za exaktnější, než uvádí Xiao. Inervace detruzoru nikdy nepochází jen z jednoho kořene, z některého je ale nejlepší odpověď. Zatímco my jsme díky přímému snímání potenciálů z detruzoru použili (tímto výběrem) jako příjemce kořeny S2–S3 (tabulka 1), Xiao u krys uvádí striktně L6 (11), u koček S1 (2), aniž by odpovědi na detruzoru měřil. Pozitivní výsledky však jak u krys, tak u koček uvádí ve 100 %.

Vzhledem k přerušení ventrálních kořenů, sloužících fyziologicky i k motorické inervaci, dochází u operovaných zvířat k částečné paréze v odpovídajícím myotomu. Xiao se o komplikacích v první práci nezmiňuje, u koček (2) uvádí jen lehkou atrofii končetinových svalů v prvních pěti měsících od operace, která po roce vymizela. V pozdější práci

Tab. 3. Kořenová stimulace nad anastomózou, odpověď detruzoru a sfinkteru

Tab. 3. Ventral root stimulation above anastomosis, detrusor and sphincter response

Králík č.	Anastomóza	Interval od 1. operace	EMG detruzor	EMG sfinkter	Elevace P _{ves}
8	L5 na S2	5 měs.	+ 2uV	-	-
11	S1 na S3	8 měs.	+ 10uV	-	-
14	L6 na S2	14 měs.	+ 1uV	+1uV	-
15	L6 na S2	3 měs.	-	-	-
16	L6 na S3	9 měs.	-	+ 2uV	-
19	L6 na S2	14 měs.	+ 15uV	+ 1 500uV	15 cm H ₂ O
20	L5 na S2	16 měs.	-	+ 10uV	-
23	L5 na S2	6 měs.	-	-	-
24	L5 na S2	11 měs.	-	-	-
26	S1 na S2	10 měs.	+ 50uV	+ 5 uV	-
29	S1 na S2	10 měs.	+ 15uV	+ 1 500uV	10 cm H ₂ O
33	L6 na S2	9 měs.	-	-	-
34	S1 na S2	8 měs.	-	-	-
36	S1 na S2	9 měs.	+ 2uV	+ 300uV	-
37	L5 na S2	6 měs.	+ 5uV	+ 1 250uV	8 cm H ₂ O
41	L6 na S2	4 měs.	-	-	-
42	L6 na S2	5 měs.	+ 10uV	+ 500uV	3 cm H ₂ O
	průměr	8,647058824	12,22222222	563,1111111	9
	medián	9	10	300	9
	max.	16	50	1 500	15
	min.	3	1	1	3

(12) již uvádí manifestní parézu u 5 % pacientů. V našem souboru byla zjištělná jednostranná paréza dolních končetin 3x (18 %), paraparéza 2x (12 %). Teoreticky se nabízí možnost využití sutury end to side, jako například při reinervaci plexus brachialis. Vzhledem k tomu, že tato anastomóza přináší obecně nižší míru obnovení funkce, bylo by ji třeba nejprve potvrdit v samostatném experimentu.

Při stimulaci aferentní (periferní) části nového reflexního oblouku jsme detekovali pozitivní reakci detruzoru u 47 % zvířat, s výškou amplitudy 0,5–6 uV. Xiao provádí periferní stimulaci v oblasti sedacího nervu (11), s pozitivní odpovědí detruzoru u 13/15 operovaných krys. Na neoperované pravé straně aktivitu detruzoru neuvádí, v našem experimentu však bylo možno při kontrolní stimulaci neoperované strany detekovat evokované potenciály u 59 % zvířat. Stranový rozdíl není vzhledem k minimální výšce amplitudy nikterak významný, ale podle Xiaovy teorie by významný být měl, ve

prospěch operované strany. V našem experimentu se však spíše podařilo elektrofyzilogicky prokázat, že stimulací n. tibialis dochází k přímému ovlivnění detruzoru, tedy fungování Stollerovy neuromodulační metody (13–16). Stimulací aferentní dráhy dochází k přepojení v CNS a zpětně k ovlivnění efektoru – detruzoru. V okamžiku stimulace ke zvýšení jeho elektrofyzilogické aktivity, dlouhodobě pak k jeho tlumení, pravděpodobně obdobným mechanismem, jako spinální stimulace tlumí bolest nebo spasticitu na končetinách.

Při kořenové (centrální) stimulaci nového reflexního oblouku nad anastomózou došlo k detekovatelné odpovědi detruzoru u 53 % proměřených zvířat. Spolu s histologickým vyšetřením (obrázek 11–13) lze tento výsledek považovat jednoznačně za průkaz průchodnosti anastomózy a funkčnosti nového reflexního oblouku. Amplituda evokovaných potenciálů na detruzoru je však podstatně nižší, než při stimulaci původního kořene – akceptoru. Pokud jde o jeho výběr (eferentní část ob-

Tab. 4. Kořenová stimulace pod anastomózou, odpověď detruzoru a sfinkteru**Tab. 4.** Ventral root stimulation below anastomosis, detrusor and sphincter response

Králík č.	Anastomóza	Interval od 1. operace	EMG detruzor	EMG sfinkter	Elevace P _{ves}
8	L5 na S2	5 měs.	+ 5uV	-	-
11	S1 na S3	8 měs.	+ 5uV	-	-
14	L6 na S2	14 měs.	-	-	-
15	L6 na S2	3 měs.	-	-	-
16	L6 na S3	9 měs.	-	-	-
19	L6 na S2	14 měs.	+ 5uV	+ 3uV	13 cm H ₂ O
20	L5 na S2	16 měs.	-	-	-
23	L5 na S2	6 měs.	-	-	-
24	L5 na S2	11 měs.	-	-	-
26	S1 na S2	10 měs.	+ 12uV	+ 5uV	-
29	S1 na S2	10 měs.	-	-	8 cm H ₂ O
33	L6 na S2	9 měs.	-	-	-
34	S1 na S2	8 měs.	-	-	-
36	S1 na S2	9 měs.	+ 5uV	+ 500uV	-
37	L5 na S2	6 měs.	+ 4uV	+ 300uV	7 cm H ₂ O
41	L6 na S2	4 měs.	-	-	-
42	L6 na S2	5 měs.	+ 5uV	+ 1 000 uV	3 cm H ₂ O
	průměr	8,647058824	5,857142857	361,6	7,75
	medián	9	5	300	7,5
	max.	16	12	1000	13
	min.	3	4	3	3

Tab. 5. Četnost anastomóz jednotlivých kořenů a jejich úspěšnost při přenosu evokovaných potenciálů – periferní a kořenová stimulace**Tab. 5.** Frequency of used ventral roots anastomosis and their capability in evoked potential transfer – peripheral and central root stimulation

Anasto-móza	Počet	Periferní stimulace	%	Kořenová stimulace	%
L5 na S2	5	5	29,4	2	11,7
S1 na S3	1	–	–	1	5,8
L6 na S2	6	2	11,7	3	17,5
L6 na S3	1	1	5,8	–	–
S1 na S2	4	–	–	3	17,5
průměr		3		2,25	
medián		3		2,5	
max.		5		3	
min.		1		1	

louku), byly nejlepší výsledky dosaženy při použití kořene S2 (tabulky 1, 5). U 7/9 pozitivních odpovědí detruzoru došlo i k elevaci potenciálu sfinkteru,

u 2/9 zvířat nebylo možno sfinkter hodnotit, nelze zde tedy mluvit o jeho útlumu resp. vytvořené synergii detruzoru a sfinkteru. Zde je opět obtížné srovnávat s literaturou. Xiao snímá potenciály pouze na kořeni za anastomózou. U jeho 13 z 15 krys bylo dosaženo potenciálů o amplitudě 0,5–1 mV (11), stejný autor popisuje později (2) u šesti koček evokované potenciály opět o amplitudě 0,5–1 mV. Naše kontrolní detekce aktivity detruzoru při stimulaci pod provedenou anastomózou přineslo obdobné výsledky jako při stimulaci nad ní, což opět svědčí o její dobré průchodnosti a funkčnosti. Důvodem nefunkčnosti části provedených anastomóz bylo pravděpodobně peroperační poškození kořene nebo míchy. Králíci jsou k takovému poškození jistě náchylnější než lidé, u kterých je conus medullaris uložen podstatně výše.

Nárůst aktivity sfinkteru u části zvířat během stimulace lze pravděpodobně vysvětlit tím, že předním kořenem míšním v oblasti S2–S4 vycházejí k močovému měchýři nervová vlákna jak parasym-

patická, tak somatická. Při stimulaci tím dochází i k podráždění sfinkteru, a to nepravidelně, podle charakteru proudu, naložení stimulační elektrody atd. Mechanizmu, kdy po přechodném, rychlém stahu sfinkteru přetrvává kontrakce detruzoru, iniciující mikci (8), nebylo v našem experimentu dosaženo.

V souboru došlo jen v několika případech k elevaci intravezikálního tlaku, nedostatečného k vyvolání mikce, stejně tak nedošlo k poklesu aktivity sfinkteru během stimulace detruzoru (obrázek 5). To je v zásadním rozporu s údaji čínských autorů. Na druhou stranu tyto výsledky rezonují s výsledky prací, probíhajícími paralelně s naším experimentem na mimočínských pracovištích.

Peters (5) uvádí určitý úspěch operace u sedmi (54 %) pacientů, z nichž pouze jediný nemusí použít k mikci Valsalvův manévr. Tuite (3) popisuje u jednoho pacienta jen nekonstantní vymočení malého množství moči 6–12 měsíců po operaci, s minimálním zvýšením intravezikálního tlaku kolem 15 cm H₂O. Po této době dochází k návratu k výchozímu stavu, při reoperaci a následné stimulaci nad a pod anastomózou nejsou zaznamenány žádné detruzorové kontrakce. Rasmussen (6) uvádí u deseti pacientů (anastomóza mezi kořeny L5-S1 a S2) nulovou schopnost vyvolání arteficiální mikce,

žádné zlepšení měchýřové kapacity či compliance, naopak u všech pacientů pooperační ipsilaterální svalovou denervaci v oblastech L5(S1) a parciální nebo totální denervaci v ipsilaterálních segmentech S2–S3. Ve světle těchto do kliniky dovedených a málo úspěšných experimentů považujeme náš soubor, operovaný bez rizika poškození pacientů, za velmi užitečný.

ZÁVĚR

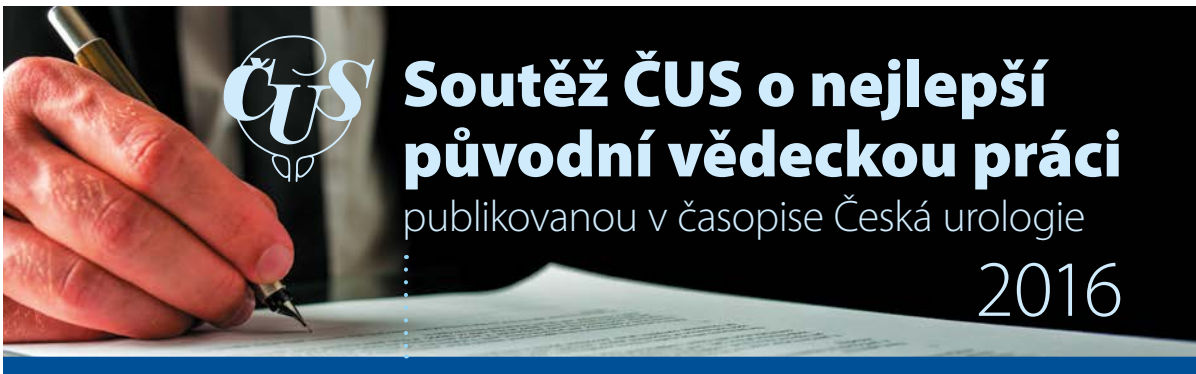
Experimentální vytvoření somato-CNS-autonomního reflexního oblouku je technicky možné. Motorické axony somatického reflexního oblouku jsou schopny přenášet reflexní aktivitu přes autonomní část nově vytvořeného oblouku na hladkou svalovinu močového měchýře. Tato aktivita je však detekovatelná především elektrofyzilogicky, a to pouze u části jedinců. Indukci mikčního reflexu s/nebo bez průvodní detruzoro-sfinkterické dys-synergie není schopna vyvolat. Z tohoto hlediska není možno metodu doporučit ke klinickému využití.

Práce je podporována grantem IGA MZ ČR NT 13871 – 4

LITERATURA

1. Xiao CG, Schlossberg SM, Morgan CW, Kodama R. A possible new reflex pathway for micturition after spinal cord injury. *J Urol.* 1990; 143: 356A.
2. Xiao CG, de Groat WC, Godec CJ, Dai C, Xiao Q. "Skin-CNS-bladder" reflex pathway for micturition after spinal cord injury and its underlying mechanisms. *J Urol.* 1999; 162: 936–942.
3. Tuite GF, et al. Attempted bladder reinnervation and creation of a scratch reflex for bladder emptying through a somatic-to-autonomic intradural anastomosis: Case report. *J Neurosurg: Pediatrics.* 2013: 1–7.
4. Peters KM, et al. Outcomes of lumbar to sacral nerve rerouting for spina bifida. *J Urol.* 2010; 184: 702–708.
5. Peters KM, Gilmer H, Feber K, Girdler BJ, et al. US pilot study of lumbar to sacral nerve rerouting to restore voiding and bowel function in spina bifida: 3-year experience. *Adv Urol.* 2014; 2014: 863209. Published online 2014 Jun 2. doi: 10.1155/2014/863209.
6. Rasmussen MM, Rawashdeh YF, Clemmensen D, Tankisi H, et al. The artificial somato-autonomic reflex arch does not improve lower urinary tract function in patients with spinal cord lesions. *J Urol.* 2015; 193: 598–604.
7. Zerhau P, Mackerle Z, Husár M, Brichtová E, et al. Limitations in using rabbit bladders in electrophysiological and urodynamic experiments. *Veterinární medicína*, 2014; 59(8): 376–381.

8. Doležel J, Cejpek P, Miklánek D. Sakrální deaferentace a neurostimulace předních kořenů míšních v léčbě neuropatického močového měchýře u pacientů s kompletní transversální míšní lézí – první klinické zkušenosti. Rozhl Chir. 2002; 81: 203–209.
9. Krhut J. Terapie neurogenních mikčních poruch. In: Krhut J, et al. Neurourologie, Galén, 2005; 1: 35–48.
10. Yoshimura N, Chancellor MB. Physiology and pharmacology of the bladder and urethra. In: Campbell-Walsh Urology, 10th ed, vol 3, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2012: 1786–1834.
11. Xiao CG, Godec C. A possible new reflex pathway for micturition after spinal cord injury. Spinal Cord. 1994; 32: 300–307.
12. Xiao CG, et al. An artificial somatic-autonomic reflex pathway procedure for bladder control in children with spina bifida. J Urol. 2005; 173: 2112.
13. Stoller M. Needle stimulation (through the skin) for the treatment of incontinence. Quality Care. 1998; 16: 1–4.
14. Krhut J, Mainer K. Roční zkušenosti s využitím aferentní neurostimulace v léčbě hyperaktivního měchýře a syndromu pánevní bolesti. Praktická gynekologie. 2001; 3: 44–48.
15. Rejchrt M, Binek B, Schmidt M. Zhodnocení výsledků léčby hyperaktivity detruzoru perkutánní rezonanční elektromagnetickou neurostimulací (PRENS) a periferní neurostimulací nervus tibialis posterior (PTNS). Ces Urol. 2013; 17(Suppl 1): 39.
16. Rejchrt M. Využití neuromodulace v léčbě dysfunkcí dolních močových cest. Ces Urol 2012; 16(1): 5–12.



Soutěž ČUS



Všechny původní vědecké práce publikované v časopise Česká urologie v roce 2016 budou do soutěže zařazeny automaticky. Podmínkou zařazení je, že první autor bude urolog.

Vítězné práce budou vyhlášeny na Výroční konferenci ČUS 2017.

Následně budou výsledky zveřejněny v časopisu Česká urologie a na webových stránkách ČUS.