

Univerzita Karlova

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Kateřina Štěpánková

Neurofyzologie močového systému po míšním poranění
Neurophysiology of the urinary system after spinal cord injury

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce: MUDr. Lucia Machová Urdzíková, Ph.D.

Praha, 2018

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, datum

.....

Kateřina Štěpánková

Abstrakt

Míšní poranění (SCI) vzniká nejčastěji při poranění páteře, například při dopravní nehodě, násilí anebo při pádu z výšky. SCI může být způsobeno rovněž bez poranění následkem různých nemocí, například nádorových, infekčních nebo degenerativních onemocnění. Jakékoliv SCI ovlivňuje schopnost míchy vysílat a přijímat informace, které dále zpracovává. Samotné míšní poranění je provázeno dalšími přidruženými komplikacemi, které závažně ovlivňují život pacienta. Jedním z hlavních problémů je dysfunkce močového systému, který pak neplní své funkce jako jímání moči a mikci, a tím znepříjemňuje pacientům život jak po zdravotní, tak po sociální stránce. Cílem této práce je popsat patofyziologii močového systému po míšním poranění.

Klíčová slova:

neurofyziologie, míšní poranění, paraplegie, močový trakt

Abstract

Spinal cord injury (SCI) is a devastating condition that is a result of trauma generated by traffic accident, violence or falling. However, SCI may not only be caused by trauma, but also by other diseases such as – virus infection, tumors etc.. Any SCI affects the ability of the spinal cord to transmit and receive information and their further processing. The spinal cord injury itself is followed by other complications that seriously impair the quality of life of the patients. One of the main problems is the dysfunction of the urinary system, which then does not work properly, thereby making patient's life difficult on the health and social side. The aim of this thesis is to summarize pathophysiological consequences of SCI on urinary tract dysfunction.

Keywords:

neurophysiology, spinal cord injury, paraplegia, urinary tract

Poděkování

Touto cestou děkuji své školitelce MUDr. Lucie Machové Urdzíkovej, Ph.D. za čas mně a této práci věnovaný, za její odborné rady a vstřícný přístup. Dále bych chtěla poděkovat všem ostatním, kteří mě při psaní podporovali a pomáhali mi.

Seznam použitých zkratek

ACh – acetylcholin

ATP – adenosintrifosfát

BBB test – test podle *Bassové, Beattieho a Bresnahanové*

BoNT-A – botulotoxin A

BoNT – botulotoxin

cAMP – cyklický adenosinmonofosfát

CNS – centrální nervová soustava

NE – norepinefrin

NGF – nervový růstový faktor (nerve growth factor)

NO – oxid dusnatý

PAG – šedá hmota středního mozku umístěná kolem *aqueductus cerebri* (periaqueductal gray)

PMC – pontinní mikční centrum

RTX – resiniferatoxin

SCI – poškození míchy (spinal cord injury)

Obsah

Úvod.....	1
1. Neurofyziologie dolních cest močových.....	2
1.1 Močový měchýř a močová trubice	2
1.2 Eferentní (odstředivé) dráhy	4
1.2.1 Parasympatikus	4
1.2.2 Sympatikus.....	4
1.2.3 Somatické nervy.....	5
1.3 Aferentní (dostředivé) dráhy	5
1.4 Močový epitel.....	6
1.5 Nervové obvody řídící mikci.....	7
2. Močový systém po míšním poranění	9
2.1 Neurogenní močový měchýř	9
3. Terapie používané při dysfunkci močového měchýře.....	11
3.1 Farmakoterapie	11
3.1.1 Antimuskarinika.....	11
3.1.2 Botulotoxin	12
3.1.3 Opioidy	12
3.1.4 Vaniloidy.....	13
3.2 Neinvazivní a minimálně invazivní léčba	13
3.2.1 Asistované vyprazdňování močového měchýře.....	14
3.2.2 Elektrická neurostimulace a neuromodulace neurogenního močového měchýře....	14
3.2.3 Katetrizace	15
3.3 Operativní léčba.....	16
3.4 Směry terapie v budoucnu	18
4. Infekce močových cest	20
Závěr.....	21
Citovaná literatura	22
Internetové zdroje.....	27

Úvod

Míšní poranění (SCI, spinal cord injury) patří mezi jedny z nejzávažnějších úrazů. Od okamžiku úrazu se absolutně mění pacientův život a to nejen po fyzické, ale i po psychické stránce. Pacient po SCI ztrácí schopnosti, jaké měl před úrazem, a stává se z velké části závislým na pomoci ostatních.

Na celém světě každoročně přibývá 250 000 až 500 000 nových pacientů¹. Jen ve Spojených státech amerických od roku 2015 přibylo 17 700 nových případů. Toto číslo nezahrnuje pacienty, kteří zemřeli na stejném místě, kde došlo k jejich poranění. Žijících pacientů je v USA okolo 288 000. Nejvíce poraněných je především mezi muži, statistiky uvádějí, že poraněných mužů je přibližně 80%³. V České republice přibývá okolo 250 nových případů každý rok².

V okamžiku úrazu je na páteř a míchu působeno silou. Tato síla spustí sérii procesů, které následně vedou k SCI. Po SCI dochází k poranění nervové tkáně, jehož rozsah a umístění rozhodne o budoucím zdravotním stavu pacienta. Tento stav je obvykle trvalý, protože nervová tkáň se regeneruje jenom v omezené míře. Samotné SCI nezpůsobuje pouze paralýzu, ale je spojeno s dalšími problémy, které je potřeba řešit. Mezi tyto problémy patří například sexuální dysfunkce, problémy gastrointestinálního traktu, které se projevují žaludečními vředy, zácpou, perforací trávicího traktu, apendicitidou, cholecystolitiázou a cholecystitidou (Hyšperská a Kříž, 2009).

Jedním z těch nejzávažnějších problémů je dysfunkce dolních cest močových. Pokud pacient přežije úraz i poúrazovou péčí, tak největšími riziky, které ho ohrožují na životě, jsou právě problémy s vylučováním a jímáním moči. Problémy s močovým systémem komplikují pacientům život i po psychické stránce, protože se mohou projevovat i nekontrolovatelným a vůlí neovládaným močením, anebo naopak retencí moči. Ani v dnešní době neexistuje spolehlivá a univerzální léčba. Existuje sice několik možností, které se snaží pacientovi co nejvíce zlepšit kvalitu života, ale přesto je tato problematika stále zkoumána a existuje několik výzkumů ubírajících se novými směry, aby se našla metoda, která bude co nejspolehlivější, nejuniverzálnější a také cenově dostupná.

Převzato z:

¹ <http://www.who.int>

² <https://www.spinalcord.cz/>

³ <https://www.nscisc.uab.edu/>

1. Neurofyziologie dolních cest močových

1.1 Močový měchýř a močová trubice

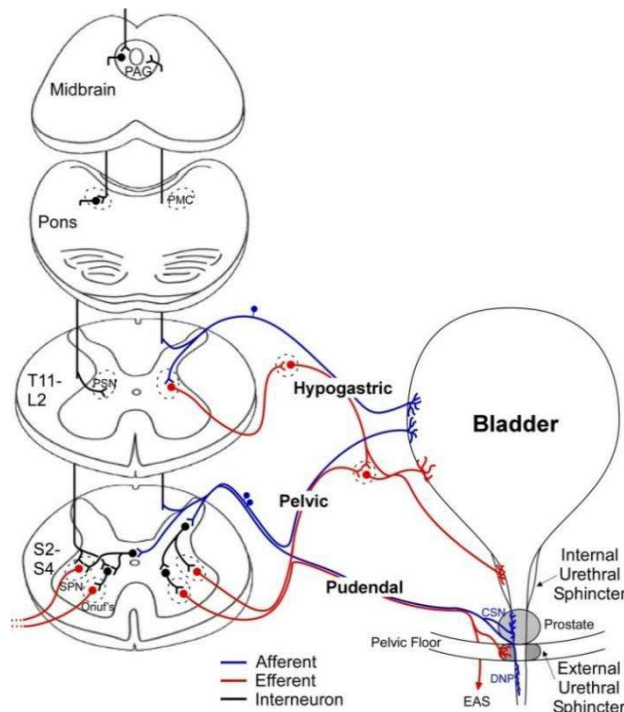
Dolní cesty močové se skládají z močového měchýře a močové trubice. Močový měchýř je dutý tenkostěnný orgán, který funguje především jako rezervoár moči, která je do něj přiváděná močovody. Prázdný měchýř má miskovitý tvar, jak se postupně plní, tak je oválný až kulovitý. Na naplněném močovém měchýři můžeme rozlišit dno, tělo a vrchol. Přední stěna je obrácena ke stydké sponě. Od ní ji odděluje vazivo. Horní a část zadní stěny jsou pokryty pobřišnicí. Stěnu močového měchýře tvoří sliznice, vazivový obal a svalovina. Sliznice močového měchýře je zřasená a při jímání moči se vyhlazuje tím, jak se postupně napíná. Zároveň je poměrně pevně připojena k hladké svalovině stěny. Hladká svalovina močového měchýře (*musculus detrusor*) je uspořádaná do tří vrstev – zevní podélné, vnitřní síťovité a střední cirkulární. Elasticitu do jisté míry umožňuje vazivová tkáň okolo močového měchýře (Dylevský, 2009).

Močová trubice je trubicovitý orgán, který má za úkol především odvádět moč z těla ven. U mužů a žen se liší nejen svou délkou, ale i svým tvarem. U žen je močová trubice rovná a dlouhá zhruba 4 cm. U mužů je esovitě prohnutá, dlouhá 12–25 cm, a kromě odvodu moči slouží i jako pohlavní vývodní cesta, která odvádí sperma (Dylevský, 2009).

Moč je přiváděna do močového měchýře močovody a ten pak slouží jako rezervoár moči. Kromě jímací funkce (tělo močového měchýře) slouží dolní cesty močové i pro vypuzování moči (krček močového měchýře spolu s močovou trubicí). Močový měchýř a močová trubice fungují proti sobě. Když se močový měchýř plní močí během jímací fáze, tak je *m. detrusor* v klidu, ale mírně se mění intravezikální tlak. Močový měchýř přizpůsobuje svůj objem množství jímané moči, což umožňuje stěna močového měchýře, která má pasivní viskoelastické vlastnosti a záleží i na kontraktilních elementech hladké svaloviny. Jak moc se potom samotný měchýř roztáhne, záleží na záhybech stěny a přechodném epitelu. Díky vysoké elasticitě močového měchýře neroste tlak úměrně s plněním měchýře. Mimoto nervové dráhy stimulující močový měchýř k mikci jsou v klidovém stavu, inhibující dráhy jsou aktivní. Při překročení fyziologické kapacity stoupne tlak v měchýři, který vyvolá první kontrakce hladké svaloviny. Kontrakce způsobí další vzestup tlaku, který už vyvolá nutkání močit a pokud nedojde k vyprázdnění močového měchýře, tak se kontrakce opakují, a to v čím dál tím kratších intervalech. Jakmile dojde k překročení intravezikálního tlaku, tak dojde k vyprázdnění

močového měchýře, které už není ovládáno vlastní vůlí (Kittnar, 2011). Odvod moči z těla ven regulují svěračové svaly – vnitřní (*musculus sphincter ani internus*) a vnější svěrač (*musculus sphincter ani externus*).

Udržení moči v měchýři je zajištěno tím, že během plnění močového měchýře je uretrální tlak vyšší než tlak v močovém měchýři. Dále je jímání usnadněno zvýšenou aktivitou sympatiku, který relaxuje *m. detrusor* a stahuje *m. sphincter ani internus*. Během plnění močového měchýře také stoupá aktivita *m. sphincter ani externi*, což podporuje jímání. Přechod z jímací fáze na fázi vypuzovací probíhá pod kontrolou nepodmíněných nebo podmíněných reflexů. Vypuzování moči je potom řízeno mikčným reflexem. Mikčný reflex je automatický míšňní reflex, který může být inhibován/facilitován centry v mozkovém kmeni i mozkové kůře. Jde o souhru obou svěračů, vnitřního (tvořeného hladkou svalovinou) a vnějšího (tvořeného příčně pruhovanou svalovinou) a zároveň kontrakcí hladké svaloviny měchýře. Celý reflex je spuštěn díky mechanoreceptorům ve stěně močového měchýře, které reagují na napnutí jeho stěny. Kontrakce *m. detrusori* potom vede k otevření *m. sphincter ani interni* a následně i *m. sphincter ani externi*. *M. sphincter ani externus* se otevírá v důsledku inhibice svalových vláken svěrače prostřednictvím *nervus pudendus*. Pak již nastane mikce jako taková (Kittnar, 2011).



Obrázek 1. Nervové a anatomické propojení a řízení dolních cest močových. Aferentní dráha z močového měchýře a pánevního dna vstupuje do míchy v oblasti hrudní a sakrální, kam vysílají senzorké dráhy nebo vytvářejí synapse s místními neurony. Motorické dráhy koordinují močový měchýř a aktivitu svěračů, což je pod kontrolou informací z periferní nervové soustavy a Onufových jader (McGee et al., 2015).

1.2 Eferentní (odstředivé) dráhy

Stěna močového měchýře získává informace prostřednictvím eferentních vláken z parasympatického a sympatického nervového systému (Fowler et al., 2008).

Hladká svalovina močového měchýře je primárně inervovaná parasympatikem, kdežto krček močového měchýře a močová trubice jsou inervované sympatikem. Příčně pruhované svaly *m. sphincter ani externi* dostávají vzruchy od somatických nervů. Celkově tedy eferentní odstředivé dráhy představují nervová vlákna sakrálního parasympatiku, který inervuje *m. detrusor* (Miyazato et al., 2017).

1.2.1 Parasympatikus

Eferentní parasympatické dráhy dráždí *m. detrusor*. Pregangliové axony vycházejí z intermediolaterálních oblastí míšních sakrálních segmentů, vedou přes kořeny S2-S4 míšních nervů až do postgangliových vláken přes *plexus pelvici* ke stěně močového měchýře skrz *nervi splanchnici sacrales*. Postgangliová vlákna uvolňují acetylcholin (ACh) a tím stimulují M2 a M3 receptory, což vede ke kontrakci stěny močového měchýře. M2 a M3 jsou podjednotky muskarinových receptorů v buňkách *m. detrusori*. Muskarinové receptory jsou hlavními receptory, které stimulují kontrakce měchýře. Parasympatické postgangliové nervy také uvolňují adenosintrifosfát (ATP), který působí na P2X₁ purinoreceptory. Purinoreceptory jsou ligandem řízené iontové kanály, které se otevírají po navázání ATP (North, 2002).

Kromě stimulace hladkých svalů močového měchýře, některá postgangliová vlákna relaxují také hladké svaly močové trubice přenosem oxidu dusnatého (NO). Tedy stejně jako při kontrakcích svalů močového měchýře (při mikční fázi), uvolní se *m. sphincter ani internus* a tím umožní vyprázdnění močového měchýře (Fowler et al., 2008).

1.2.2 Sympatikus

Sympatikus stimuluje kontrakce svalů močové trubice a krčku močového měchýře a způsobuje uvolnění hladké svaloviny (Miyazato et al., 2017). Pregangliové sympatické neurony vycházejí z T11-L2 míšních segmentů a jdou přes *nervi splanchnici lumbales* a inervují postgangliová vlákna v *ganglii mesenterici inferi*. K močovému měchýři se dostávají přes *plexus hypogastricus* a *nervus hypogastricus*. Sympatická vlákna mají tři hlavní role v inervaci močového měchýře, a to inhibovat kontrakce močového měchýře přes β_3 receptor; dráždit hladkou svalovinu na bázi močového měchýře a močové trubice přes α_1 receptor pro udržení kontinence, a také mají za úkol inhibovat aktivitu

parasympatických postgangliových nervů v *plexus pelvici*, protože ty inhibují kontrakci močového měchýře (de Groat et al., 1972). Postgangliová vlákna putující přes *n. hypogastricus* uvolňují norepinefrin (NE) z nervových konců. A právě NE stimuluje kontrakce hladké svaloviny močové trubice a krčku močového měchýře přes α_1 -adrenoreceptory a způsobuje její uvolnění přes β_3 -adrenoreceptory (Miyazato et al., 2017).

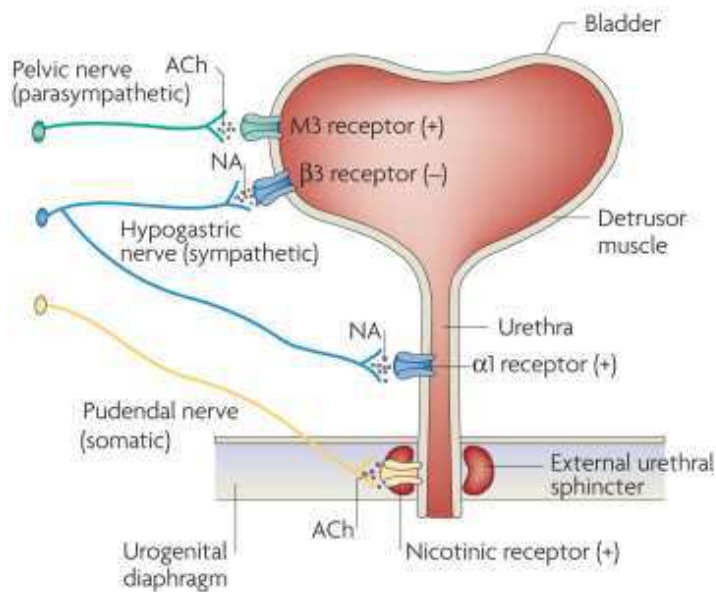
1.2.3 Somatické nervy

Somatické nervy zajišťují inervaci příčně pruhovaných svalů *m. sphincter ani externi* a pánevního dna. Příčně pruhované svaly jsou inervovány motoneurony. Odstředivé motoneurony jsou umístěné v Onufových jádrech a informace z nich vychází z ventrálních rohů v sakrálních míšních segmentech S2-S4. K inervaci močového systému dochází přes *n. pudendus*. Ze svých konců uvolňují acetylcholin (ACh). ACh indukuje uzavření *m. sphincter ani externi* (Miyazato et al., 2017).

1.3 Aferentní (dostředivé) dráhy

Informace aferentních drah močového měchýře je vedena A δ myelinizovanými a C nemyelinizovanými vlákny. A δ dostředivá vlákna vedou informace týkající se kontrakcí močového měchýře a tlaku až do sakrální míchy přes *n. pelvici* a *n. hypogastricus*. Mezitím C vlákna jsou za normálních okolností inaktivní a reagují pouze na patologické podněty, jako jsou například záněty a infekce močových cest.

Informace o tom, jak moc je močový měchýř naplněný jdou přes *n. pelvici* a *n. hypogastricus* až do zadních rohů T11-L2 segmentů páteřní míchy, zatímco podráždění z krčku močového měchýře a svěrače je vedeno *n. pelvici* a *n. pudendus* do S2-S4 segmentů páteřní míchy, kde jsou interneurony, které utvářejí propojení aferentních a eferentních vláken, čímž se vytváří reflexní oblouk řídící mikci a množství moči v močovém měchýři. Interneurony také vysílají dlouhá vlákna až do šedé hmoty středního mozku umístěné kolem *aqueductus cerebri* (PAG, periaqueductal gray), pontinního mikčního centra (PMC) a mozku, díky čemuž můžeme mikci ovládat vlastní vůlí (Fowler et al., 2008).



Obrázek 2. Sympatické, parasympatické dráhy a neurotransmitery, které mají za úkol regulovat dolní cesty močové (Fowler et al., 2008).

1.4 Močový epitel

Močový měchýř je vystlán sliznicí s nepropustným epitelem (urothelem). Pod urothelem se nacházejí tři vrstvy svaloviny, které mají za úkol především samotnou mikci a udržení tvaru měchýře. Urothel je vnímán především jako pasivní bariéra. Má ale i specializované senzory a signalizační vlastnosti, které mu dovolují reagovat na chemické a mechanické podněty a zapojovat se do chemické komunikace se sousedními nervy nebo myofibroblasty v bazální lamině. Tyto urothelové vlastnosti zahrnují zprvu expresi receptorů ACh a NE, tachykininů (polypeptidy; vyvolávají kontrakci hladkých svalů) a agonistů TRP receptorů (*transient receptor potential*), jako je TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid 1*), TRPV4 a TRPV8 (Birder et al., 2013). TRP receptory jsou iontové kanály, které jsou aktivovány podněty z okolního prostředí. Jedním z těchto podnětů je právě tlak, dalšími podněty může být například teplo a chlad (Benedikt et al., 2005). Také mají za úkol vytvářet těsná spojení s dostředivými nervy. V neposlední řadě má urothel schopnost uvolňovat chemické mediátory jako je ATP, ACh, NGF (*nerve growth factor*) a NO také ovlivňují kontrakce močového měchýře. Těla *n. pelvicius* a *n. pudendus* dostředivých nervů jsou umístěna v dorsálních kořenech sakrálních segmentů S2-S4; tělo *n. hypogastricus* je

lokalizováno v dorzálních kořenech thoracolumbárních segmentů T11-L2 (Birder a Andersson, 2013).

1.5 Nervové obvody řídicí mikci

Mikce jako taková je založená na mikčním reflexu. Pokud se močový měchýř naplní, tak se zvýší intravezikální tlak a na tento tlak zareagují mechanoreceptory v jeho stěně. Aferentní dráhy celého reflexu potom vedou signál do centra, které se nachází v sakrální míše. Díky sympatiku a somatickým nervům dojde k relaxaci *m. sphincter ani externi* a *interni*. Parasympatická vlákna v *plexus pelvici* se také účastní relaxace *m. sphincter ani externi* a zároveň parasympatikus aktivuje svalovinu močového měchýře. Relaxace *m. sphincter ani interni* a kontrakce *m. detrusori* jsou umožněny vylitím NO. Mikční reflex je řízen z PMC tak, že se před kontrakcemi svaloviny měchýře otevře svěrač, což udržuje nízký tlak během močení (Fowler et al., 2008).

PMC se nachází v oblasti mozkového kmene. PMC se účastní pouze vylučování moči jako takové, při jímání je toto centrum neaktivní. Pokud dojde k přerušení drah vedoucích z míchy, ve kterých se PMC vůbec nezapojuje, tak se obnoví parasympatická a sympatická odpověď reagující na roztažení močového měchýře, ale tlak v močovém měchýři se kvůli sympatiku dostává do vysokých hodnot, což způsobí, že *m. sphincter ani internus* zůstane sevřený (de Groat et al., 1972). Navíc dochází k tomu, že horní motoneurony již neinhibují PMC, které potom aktivuje neurony v Onufových jádrech bez jakéhokoli omezení. *M. sphincter ani externus* je potom neustále kontrahován. Výsledkem je, že hladká svalovina měchýře a svěrače spolu nespolupracují, močový měchýř je vystaven vysokému tlaku nejenom při jímání, ale i při mikci a kvůli tomu není možné kompletní vyprázdnění močového měchýře a dochází k retenci moči.

I když jednotlivé mikční efekторы koordinuje PMC, tak PAG funguje jako převodník informací mezi míchou a mozkiem. Když PAG obdrží více vzruchů z aferentních nervů než samotné PMC, tak vyšle pomocí eferentních drah informace do konkrétních oddílů mozku (Takasaki et al., 2010). PAG, na rozdíl od PMC, není aktivní pouze v mikční fázi, ale reaguje na zvyšující se objem močového měchýře (Athwal et al., 2001). Eferentní vlákna z močového měchýře se mohou díky PAG dostat do mnoha regionů v mozku, z toho vyplývá, že PAG je oblast odpovědná za kontrolu plnosti močového měchýře a dále je díky PAG možné ovládat

močení vlastní vůlí. Také působí na PMC a přímo aktivuje Onufova jádra, čímž brání nedobrovolnému úniku moči.

2. Močový systém po míšním poranění

Co se stane s močovým měchýřem a jaké budou následky léze, je individuální a záleží na její lokalizaci. SCI může být úplné nebo neúplné, může být na jednom míšním segmentu anebo zasahovat i do segmentu dalšího.

Funkcí zdravého močového měchýře je ukládání moči a jeho vyprazdňování. *M. detrusor* u pacientů s SCI může být nadměrně aktivní nebo nedostatečně aktivní a stěna může být špatně roztažitelná. Vše záleží na úrovni poranění a na tom, jak pacient zareaguje na denervaci močového systému.

Následné komplikace způsobené dysfunkcí dolních cest močových jsou inkontinence, infekce, močové nebo ledvinové kameny, vezikoureterální reflux močového měchýře a v krajních případech mohou selhat i ledviny (van Wijk et al., 2012).

2.1 Neurogení močový měchýř

Prakticky okamžitě po SCI nastává u pacientů stav zvaný jako míšní šok, který trvá 6-12 týdnů. Během této periody se ztrácí schopnost, jak somatické, tak parasympatické inervace močového měchýře a aktivita sympatiku roste (de Groat a Lalley, 1972). Močový měchýř se stává areflexním a to i přesto, že svěrač zůstane aktivní díky sympatické inervaci. U pacientů se to projevuje jako retence anebo nekontrolovatelné a vůlí neovládané močení. Poté se mohou dráhy inervace přeorganizovat, a to v závislosti na závažnosti poranění. Například po SCI, C dostředivá vlákna nahrazují v aferentních drahách A δ vlákna v jejich funkci. Kontrakce močového měchýře jsou zprostředkovány přes míšní reflex, odpovídající na roztahující se stěnu močového měchýře. Právě kvůli tomuto reflexu se stává neurogení močový měchýř příliš aktivním. Navíc u aferentních neuronů se zvýší vzrušivost expresí sodných kanálů (Yoshimura et al., 1998).

Pacienti se suprasakrální lézí mají zachovanou inervaci parasympatickými nervy a spinálními senzoryckými centry, ale mají poškozenou komunikaci mezi sakrální míchou a PMC. Jelikož je PMC nezbytné pro koordinaci vnější uretrální relaxace, která je nezbytná pro kontrakci *m. detrusori*, tak to znamená, že se ztrácí možnost ovládat močení vlastní vůlí. Při tomto typu poranění tedy dochází k nechtěným kontrakcím *m. sphincter ani externi* během nechtěné kontrakce svaloviny měchýře, což vede k obrovskému tlaku na měchýř. Zvýšený tlak způsobí kompletní vyprázdnění močového měchýře. Z dlouhodobého hlediska může vést tento problém, pokud je neléčený, až k hypoaktivní svalovině močového měchýře s následnou

cystitidou, vznikem močových kamenů a problémům s horními močovými cestami (Kadow et al., 2015).

Pacienti se sakrální lézí mohou mít zničená parasympatická jádra, která kontrolují mikci, a to i Onufova jádra, která dráždí *m. sphincter ani externi*. Tento problém vede k detrusorové areflexii. Močový měchýř již není tak citlivý, co se týká vnímání tlaku mechanoreceptory. Díky nižšímu intravezikálnímu tlaku mají pacienti s tímto typem poranění daleko menší pravděpodobnost poškození horních cest močových oproti pacientům se suprasakrální lézí. Poškození sakrální míchy a s ní spojených nervových kořenů mohou způsobit atonický močový měchýř, v takovém případě to vede u pacientů k retenci, protože močení není možné (Kadow et al., 2015).

3. Terapie používané při dysfunkci močového měchýře

Mezi hlavní priority léčby dysfunkce dolních cest močových patří ochránit horní cesty močové, zlepšit močovou kontinenci, obnovit funkčnost dolních cest močových a tím zlepšit kvalitu života pacientů. Při volbě vhodné terapie se klade pozornost především na závažnost poranění jako takového, na celkovou cenu a složitost provedení léčby a zároveň na zdravotní stav pacienta, aby se předešlo jakýmkoli dalším možným komplikacím. Ochránit horní cesty močové patří mezi hlavní priority hlavně kvůli tomu, že u většiny pacientů by bylo selhání ledvin smrtelné. Mortalita byla problémem spíše dříve, v dnešní době se úmrtí pacienta předchází tím, že je hlídán tlak v močovém měchýři v určitých limitních hodnotách, a to jak při jímání, tak i při vylučování. Léčba močové inkontinence umožňuje pacientovi návrat do sociálního života a zároveň brání vzniku infekcí. Ne ve všech případech může být kontinence úplná, proto je zde tedy snaha dosáhnout sociálně přijatelné kontroly inkontinence (Stöhrer et al., 1994).

3.1 Farmakoterapie

3.1.1 Antimuskarinika

Antimuskarinika (známá také jako anticholinergika, parasymptolytika) jsou léky, které působí jako neselektivní blokátory muskarinových receptorů. V současné době je známo pět typů muskarinových receptorů (Oefelein, 2011). Jsou přítomny v cévách, srdci, žlázách, vnitřních orgánech, tudíž i v močovém měchýři.

Mezi antimuskarinika patří například darifenacin, fesoterodin a oxybutynin. Tyto léčiva jsou podávána perorálně a fungují tak, že se kompetitivně váží na muskarinové receptory ve stěně močového měchýře. Tyto receptory jsou normálně aktivovány ACh. Po užívání antimuskarinik dochází ke zmírnění kontrakcí *m. detrusori*, které jsou zprostředkovány parasymptikem (Yamaguchi, 2009).

Patří sem i mirabegron, který uvolňuje *m. detrusor* v průběhu plnění, zvyšuje jímací kapacitu měchýře a prodlužuje interval mezi močeními. Mirabegron působí jako antagonist β_3 adrenergických receptorů. Pokud β_3 adrenergické receptory obdrží signál, tak se v cílové buňce zvýší produkce cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP). Pod vlivem cAMP nastává relaxace *m. detrusori*. U člověka je klíčovým adrenergickým receptorem zodpovědným za relaxaci svaloviny močového měchýře podtyp β_3 a mirabegron funguje právě jako blokátor tohoto

receptoru (Nazir et al., 2017). Mirabegron se používá, protože působí přímo na urothel, přes který ovlivňuje relaxaci samotné svaloviny (Yamaguchi a Chapple, 2007).

3.1.2 Botulotoxin

Botulotoxin (BoNT) je neurotoxin produkovaný grampozitivní, anaerobní sporou bakterie *Clostridium botulinum* a je zodpovědný za lidský botulismus. Klinicky se botulotoxin používá na léčbu chronické migrény, chronické bolesti, dystonie hlavy a krku, strabismu, hyperhidrózy a mnohých dalších (Montecucco a Molgó, 2005).

BoNT zabraňuje uvolňování neurotransmiterů z nervových zakončení. Aktivní 150kDa polypeptid má tři oddělené domény s rozdílnými funkcemi – (1) C terminální konec se váže na presynaptické membrány, (2) N terminální konec (L-řetězec) je specifická endopeptidáza a (3) prostřední doména usnadňuje translokaci L řetězce cytosolu (Simpson, 1986).

Při léčbě neurogenního močového měchýře se využívají onabotulotoxin A (BoNT-A), který má vlastně antimuskarinový efekt, jelikož ovlivňuje exocytózu a ACh z parasymptické presynaptické membrány. BoNT-A brání uvolnění ATP, ACh, substance P, také snižuje aktivitu purinergických a kapsaicinových receptorů na aferentních neuronech. BoNT-A se aplikuje speciálními jehlami do stěny močového měchýře (Liu et al., 2009).

Bylo zjištěno, že injekce BoNT-A do stěny močového měchýře snižují množství moči a hladiny NGF a tím pádem jsou aktivována C dostředivá vlákna ve stěně močového měchýře, u pacientů po SCI zabraňují nadměrné aktivitě močového měchýře (Steers et al., 1996).

3.1.3 Opioidy

Opioidy jsou obecně látky vázající se na opioidní receptory v těle. Prekursory endogenních opioidů a jejich specifické receptory se vyskytují v mnoha oblastech centrální nervové soustavy (CNS) a regulují mikci, zahrnují PAG, PMC a parasymptická jádra v míše (Mansour et al., 1995).

Mezi opioidy patří například morfin, který experimentálně zvyšuje kapacitu močového měchýře a naloxon stimuluje močení. Mezi další používané opioidy patří i nociceptin a orphanin, které se zase váží na NOP receptory (*nociceptin opioid peptide receptor*), tím inhibují mikční reflex u pacientů s neurogení inkontinencí. V případě opioidů si pacienti stěžovali na časté vedlejší účinky jako třeba na nevolnost, svědění a další problémy (Hisamitsu et al., 1984).

Dá se použít i tramadol. Tento lék se běžně užívá jako analgetikum, ale sám o sobě funguje i jako agonista opioidních receptorů, ale může být metabolizován sloučeninami, které mohou být stejně efektivní jako morfin. Tramadol je schopný aktivovat dopaminové receptory a tím zabránit močovému měchýři v nadměrné aktivitě (Pehrson a Andersson, 2003).

3.1.4 Vaniloidy

V případě, že organismus nereaguje na léčbu perorálně podávanými léky, tak se aplikují vaniloidní roztoky, které se podávají intravezikulárně. Patří sem například kapsaicin. Aplikace kapsaicinu spočívá v tom, že C dostředivá vlákna jsou kapsaicin senzitivní a exprimují TRPV1 receptory. Expres TRPV1 byla detekována v uroteliálních buňkách a nervových vláknech v močovém měchýři u pacientů s SCI (Brady et al., 2004).

Při aplikování vaniloidů bylo sice prokázáno zlepšení v aktivitě *m. detrusori* a inkontinencí, ale intravezikulární tlak zůstal stejně vysoký. (Silva, 2000)

Resiniferatoxin (RTX) je chemickým analogem kapsaicinu. RTX se aplikuje intratekální injekcí. Tímto způsobem se aplikuje poměrně malé množství, avšak i to stačí ke snížení nadměrné aktivity močového měchýře. RTX se může používat jako doplňující léčba.

Fosforylované vaniloidy se váží na receptory, což indukuje vstup Ca^{2+} iontů do buňky. Zvýšená intracelulární koncentrace Ca^{2+} vede k aktivaci fosfatázy, která uvolňuje TRPV1 z fosforylovaného stavu. Fosfolipáza C štípe PIP2 (fosfatidylinositol - 4,5 - bisfosfát) na diacylglycerol a inositol-1,4,5-trifosfát, což nakonec umožňuje vazbu kalmodulinu na N a C konec TRPV1, a právě tato vazba nakonec způsobí ztrátu citlivosti receptoru (Vyklícký et al., 2008).

Vaniloidy se v klinické praxi příliš nevyužívají, protože tato léčiva nejsou dostatečně stabilní a rozkládají se. Je potřeba jiných specifických a stabilních molekul, které blokují aktivitu TRPV1 (Franken et al., 2014).

3.2 Neinvazivní a minimálně invazivní léčba

Neinvazivní léčba je založená na tom, aby si pacient sám hlídal pravidelnost svého vyprazdňování. Pravidelné vyprazdňování močového měchýře je důležité právě k zamezení vzniku infekcí močového traktu, ke zlepšení kvality života a zařazení pacienta zpět do společnosti. Do tohoto způsobu léčby se řadí především léčba anticholinergiky, asistované vyprazdňování močového měchýře a elektrostimulace (Engkasan et al., 2014).

3.2.1 Asistované vyprazdňování močového měchýře

Při asistovaném vyprazdňování močového měchýře se využívá několik typů manévrů, kdy nejnámější jsou Credého a Valsalvův manévr. U Credého manévru jde o pasivní vyprázdňování močového měchýře tlakem na břicho a manuální vymačkání močového měchýře (Berlit, 2007). Valsalvův manévr je manévr, kdy se močový měchýř vyprazdňuje pomocí břišního lisu a mikci jako takové dojde díky zvýšení intraabdominálního tlaku. Ani jeden z těchto manévrů se nedoporučuje jako primární léčba a zároveň se nedoporučuje tato léčba jako dlouhodobá. U malého procenta pacientů je možné využít vyklepávání, kdy se močový měchýř vyprazdňuje poklepáváním na dolní část břicha v oblasti močového měchýře a pak jemným tlakem dlaně. To se opakuje do té doby, než moč přestane téct. Vyklepávání není vhodné pro většinu pacientů proto, že hrozí vysoké riziko poškození ledvin (Krhut et al., 2006).

3.2.2 Elektrická neurostimulace a neuromodulace neurogenního močového měchýře

Elektrická neurostimulace je metoda, pomocí které chceme vyvolat určitou odpověď konkrétního orgánu, například stimulací předních kořenů sakrální míchy je možné vyvolat kontrakci *m. detrusori* a svěrače.

Elektrická neuromodulace mění reflexy orgánů dolních cest močových stimulací, která je prováděna kontinuálně anebo po nějakou delší dobu. Při neuromodulaci nemusí být stimulován nerv, který konkrétně inervuje daný orgán, například stimulace *n. pudendus* inhibuje aktivitu svaloviny močového měchýře. Neuromodulace není první volbou, pokud jde o léčbu neurogenního hyperaktivního detrusoru. Využívá se v případě, kdy farmakoléčba selhala anebo byla pacientem špatně snášena (Houdek, 2007).

Na metodu elektrostimulace se přišlo již v 70. letech 20. století. V úplných počátcích této metody byly elektrody aplikovány na stěnu močového měchýře a cílem bylo jej vyprázdnit. Zároveň byl stimulován i *n. pudendus*, aby došlo i ke kontinenci. Takto provedená metoda byla spíše zklamáním, protože přímá stimulace stěny močového měchýře způsobovala, díky vysokofrekvenčnímu napětí, popáleniny stěny močového měchýře, bolest a velký intravezikální tlak. Stimulace *n. pudendus* také nedopadla podle představ a ke kontinenci nedošlo ani navzdory maximální stimulaci (Brindley et al., 1986).

Stimulace zadních kořenů sakrálního nervu aktivuje nejen parasympatické odstředivé dráhy k vyvolání kontrakcí *m. detrusori*, ale také somatická motorická vlákna *m. sphincter ani externi*. Už Brindley (1974) si všiml, že svěrač, který je vlastně příčně pruhovaný sval má tendenci relaxovat daleko rychleji než hladká svalovina měchýře, a proto ho napadlo stimulovat přední kořeny sakrálního nervu a tím dosáhl maximální kontrakce *m. detrusori* a přerušované kontrakce *m. sphincter ani externi*. Tato stimulace vedla k močení v moment, kdy byl *m. sphincter ani externus* ve fázi kontrakce.

Později Brindley zkonstruoval přístroj založený na tom, že elektrody byly implantovány intradurálně na bilaterální přední kořeny vycházející z S2 – S5. Tyto elektrody byly propojeny kabely vedenými pod kůží s vnitřním pasivním přijímačem. Zařízení nebylo napájeno žádnou baterií, ale vnitřní přijímač dostával signál z vnějšího ovladače ve formě elektromagnetické indukce. Právě prostřednictvím vnějšího ovladače mohli pacienti kontrolovat čas od posledního močení a tím předejít rizikům s retencí moči. Tento druh léčby ale neřešil problém a areflexním močovým měchýřem (Brindley, 1977).

Nakonec Brindley přišel s metodou, která je nyní označována jako Brindleyho metoda, která je v dnešní době běžně používána. Jde o stimulaci předních kořenů míšních, která spolu se sakrální deafferencí patří mezi velmi efektivní typy léčby (Ho et al., 2014).

Existuje i typ elektrostimulace, která jako jediná zlepšuje senzitivitu močového měchýře a mikční reflex u pacientů s neúplnými centrálními nebo periferními lézemi. Jedná se o intravezikální elektrickou stimulaci. Alternativou k této metodě je potom intermitentní katetrizace (Houdek, 2007).

3.2.3 Katetrizace

Nejčastěji voleným způsobem řešení poruch vyprazdňování močového měchýře je zavedení katetru. Rozlišujeme permanentní a intermitentní. Katetry se zavádějí, aby bylo možné odvést moč z močového měchýře a tím se předešlo vzniku infekce.

Permanentní katetr se zavádí přímo do močového měchýře přes močovou trubici. Moč je potom odváděna průběžně do speciálního sáčku. V močovém měchýři se ponechává několik dní, dokud neskončí léčba jako taková anebo dokud se neobjeví riziko, které by pacienta nějak ohrozilo.

Nejčastěji se používá intermitentní katetr. Od 70. let 20. století se tato metoda stala preferovanou pro řešení problémů s neurogenním močovým měchýřem. Jde vlastně o jednorázový močový katetr, které se močovou trubicí zavede do močového trubice a moč je odvedena najednou všechna. Jakmile je moč odvedena, tak je katetr odstraněn. Tento postup je opakován několikrát za den. Časem se pacient metodu naučí ovládat tak, že mu zabere jen několik minut a velmi mu usnadní život. Každopádně jsou s tímto způsobem vyprazdňování močového měchýře spojené i jisté komplikace. I když jsou minimální, tak jde především o riziko vzniku močových infekcí. Tento způsob je asi nejpodobnější samotnému fyziologickému močení. Intermitentní katetrizace je prováděna buď čistě sterilně, ve sterilním prostředí, se sterilní vodou, ve sterilních rukavicích, a samozřejmě sterilním katetrem. Často se také využívá čistá katetrizace, kterou pacient provádí sám, používá sice sterilní katetr, ale celkově prostředí sterilní není, jen je důležitá hygiena pacienta. Pacient musí dodržovat pitný režim, hlídat si pravidelnost mikce a používání katetru, aby močový měchýř nepřepřlňoval, a dále je třeba dodržovat hygienické návyky. Při správně prováděné katetrizaci lze v dlouhodobém horizontu dosáhnout ochrany horních močových cest, kontinence a tím celkově zlepšit pacientův sociální život (McLaughlin et al., 1996).

Někdy se ještě využívají antibakteriální katetry, což jsou vlastně permanentní katetry potažené vrstvou hydrofilní látky, která má za úkol zabránit vzniku infekce způsobené katetrem. Katetr může být zvenku i zevnitř potažen nejen hydrofilní látkou, ale i antibiotikem, heparinem anebo oxidem stříbrným. Velmi často se využívají právě postříbřené hydrogelové katetry, které slouží jako prevence kolonizace katetru a vzniku infekce. Stříbro se využívá právě kvůli svým antimikrobiálním účinkům, jak proti grampozitivním, tak gramnegativním bakteriím (Estores et al., 2008). Stříbro se využívá především proto, že bakterie nezískají vůči němu rezistenci.

3.3 Operativní léčba

Operativní způsob řešení neurogenního močového měchýře je zvolen, pokud selže konzervativní i minimálně invazivní způsoby léčby.

Mezi poměrně běžnou operativní léčbu patří například augmentační cystoplastika. Díky tomuto zákroku je možné zajistit zvýšení kapacity močového měchýře a zároveň dochází ke snížení intravezikálního tlaku. Nejužívanějším augmentačním materiálem zůstává stále střevní segment, nejčastěji terminální ileum (Mundy a Stephenson, 1985).

Nejčastěji používaná technika je tzv. clam-cystoplastika, která spočívá v tom, že se část střevního segmentu našije na močový měchýř. Aby byla celá operace úspěšná, tak se musí močový měchýř naříznout v dostatečné míře a poměrně rozsáhle. Střevní segment se před použitím k augmentaci musí upravit. Jelikož střevo má vlastně tubulární tvar, tak je potřeba ho rozříznout tak, aby bylo možné vytvořit záplatu. Kromě segmentu střeva je možné použít i jiný materiál. Někdy se využívá i segment žaludeční anebo ledvinový.

V některých případech se dá využít i část příčně pruhované svaloviny, která se našije na močový měchýř. Díky této svalovině, pak může být močový měchýř stimulován elektrickým proudem. Hladká svalovina reaguje na výboje a tím dochází ke kontrakcím. Pokud byl před tímto zákrokem močový měchýř neaktivní, tak může dojít, do jisté míry, k obnově jeho vyprazdňovací funkce.

Pro tento zákrok se využívá například *m. rectus abdominis* (Zhang et al., 1990) anebo *m. latissimus dorsi* (Stenzl et al., 1998).

V roce 1999 se začal pro cystoplastiku využívat materiál vytvořený na základě tkáňového inženýrství. Využívá se například materiál vytvořený na kolagenovém lešení, na které jsou naočkovány vhodné buňky. Tato metoda se ukázala jako velmi perspektivní a u pacientů se projevilo snížení tlaku v močovém měchýři a zvýšení celkové kapacity měchýře po daleko delší dobu (Atala et al., 2006).

Je-li stěna močového měchýře fibrózní, tak je močový měchýř nahrazen neovezikou - novým močovým měchýřem, vytvořenou buď ze střevního segmentu anebo pomocí tkáňového inženýrství. Jde o ortopedický zákrok, kdy se neovezika napojí na pacientovu močovou trubici a svěrač. Močení pak probíhá fyziologicky a přirozeně tlakem dlaní na podbříšek (Sievert a Tanagho, 2000).

Dalším problémem u pacientů po SCI je inkontinence, kdy moč se uvolňuje samovolně. Což velmi znepráhňuje pacientův život, a to nejen po fyzické, ale i po psychické stránce. Inkontinence je vlastně především důsledkem poškození zevního svěrače. Jedním z možných řešení jsou injekce aplikované přímo do močové trubice. Injekcemi je aplikovaný například kolagen anebo silikon. Tento způsob je poměrně málo invazivní, ale má i své nevýhody, mezi které patří například vysoká cena kolagenu. Celou léčbu je potřeba opakovat několikrát, což její cenu rapidně zvyšuje, a pokud je stupeň inkontinence vyšší, tak je tato léčba nevhodná.

Ale na druhou stranu výhodou této metody je, že se celý zákrok dá provádět v lokální anestezii a vlastně je umožněno fyziologické močení (Aboseif et al., 1996).

Dalším způsobem řešení inkontinence je potom arteficiální uretrální sfinkter. Tato metoda je poměrně finančně náročná a je potřeba, aby sám pacient byl svým způsobem manuálně, ale i mentálně způsobilý. Celý zákrok se provádí chirurgicky a jedná se vlastně o tělísko, které má za úkol uzavírat svěrač močové trubice. Pacientovi není umožněno fyziologické močení. V tom tomto případě jsou komplikace poměrně běžné, protože často dochází k poškození právě tohoto tělíska. V některých případech jsou i problémy přímo s jeho funkčností (Kuznetsov et al., 2000).

3.4 Směry terapie v budoucnu

Samotné poškození páteře je čím dál tím více prostudované, a právě díky tomu, se i celá léčba může ubírat jiným směrem a nemusí se držet pouze zlatých standardů, jako jsou antimuskarinika, katetry a případně i operace.

Velký potenciál ukázala léčba pomocí inhibitorů acetylcholinesterázy, což je enzym, který hydrolyticky degraduje neurotransmitter ACh za vzniku cholinu a acetátu. Acetylcholinesteráza je především v nervosvalových spojeních a cholinergních synapsích v CNS a svým účinkem vlastně ukončuje celý synaptický přenos. Tento inhibitor má velký potenciál při léčbě neaktivního *m. detrusori*. Celý mechanismus je založen na tom, že inhibitor vlastně prodlouží dobu, jakou působí ACh, který tedy stimuluje muskarinové receptory, a tím způsobuje kontrakce svaloviny močového měchýře. Mezi zmíněné inhibitory patří například distigmin bromid (Kadow et al., 2015).

Mezi další farmaka, která jsou studovaná pro budoucí léčbu neurogenního močového měchýře, patří například léky s účinnou látkou zvanou fampridin. Tyto léky vlastně umožňují vylití neurotransmiteru z nervových zakončení somatických, ale i motorických nervů. Tato farmaka patří do chemické skupiny aminopyridinů a fungují jako blokátory napěťově ovládaných draselných kanálů. Pokud dojde k zablokování těchto kanálů, tak se zvýší délka trvání akčních potenciálů a uvolňování neurotransmiterů (Thompsen a Wilson, 1983). Léčba využívá role Ca^{2+} kanálů ve svalové kontrakci. Farmaka zablokují napěťově ovládané draselné kanály, což zvýší vzrušivost buněk a díky tomu jsou nepřímo ovlivněny Ca^{2+} kanály, přes které projdou vápenaté kationty. Ty se váží na speciální proteiny vezikul, které obsahují neurotransmitter ACh, který se účastní přímo svalové kontrakce jako takové (Wu et al., 2009).

Mezi stále studované možnosti, patří například antagonisté kanabinoidních receptorů CB1. Právě tyto receptory se ve velké míře uplatňují v mozku. Antagonisté těchto receptorů zvyšují počet aferentních vzruchů z močového měchýře a zmenšují kapacitu močového měchýře (Dmitrieva a Berkley, 2002). Mezi další potencionální farmaka se řadí i agonisté TRPV4. Celkově agonisté TRPV4 usnadňují mikční reflex. Po této terapii přechodně klesá kapacita močového měchýře a zvyšuje se objem vyloučené moči (Aizawa et al., 2012).

Jednou ze slibných terapií je transplantace kmenových buněk. Kmenové buňky mohou docílit základní regenerace poškozené míchy tím, že nahradí zničené neuronové tkáně. Mezenchymální kmenové buňky mají různorodý potenciál, co se týká terapeutického využití a jsou poměrně snadno získatelné z tukové tkáně, krve a kostní dřeně. Vědci se snaží prokázat, že mezenchymální kmenové buňky mohou zlepšit motorické a senzorycké funkce po SCI. Studie byly prováděny například na potkanech jako na modelových organismech. Pokusy ukázaly, že všichni potkani s terapií mezenchymálních kmenových buněk, prokazovali zlepšení v behaviorálních testech (BBB test na motoriku) oproti skupinám s jiným typem léčby. BBB test se používá pro behaviorální hodnocení po kontuzi míchy. Tento test využívá hodnotící škálu, která umožňuje sjednotit experimentální výsledky. Celý test se označuje jako BBB se podle D. Michele Basso, Jacqueline C. Bresnahan a Michael S. Beattie, kteří hodnotící škálu vytvořili (Basso et al., 1995). Celý test se provádí tak, že se potkan nechá chodit po rovné ploše a sleduje se, jakým stylem chodí, tedy jestli s nohou vůbec hýbe, pokud ano, tak jestli používá klouby v plném rozsahu, dále zdali je schopen klasického kroku a jestli je samotný krok podpořen vahou celého těla, případně jestli vytáčí tlapky jinak než by měl. Jak potkan chodí, se sleduje v rámci několika týdnů.

Proběhly i urodynamické studie, které byly prováděny na potkanech s hyperreflexní svalovinou měchýře, ale v těchto testech nebyl vidět rozdíl mezi kontrolní skupinou a skupinou s mezenchymálními kmenovými buňkami (Park et al., 2010). Tato terapie je každopádně ve fázi výzkumu. Klinické studie však ukazují efektivní léčbu stresové inkontinence.

4. Infekce močových cest

Infekce jsou častým problémem u pacientů s permanentním katetrem po SCI. Infekce představují pro pacienty závažné problémy. Symptomy zahrnují horečku, zápach moči a/nebo hematurii. Jde vlastně o přítomnost mikroorganismů ve vývodných cestách. Infekce se většinou vyskytují u pacientů s katetrem, a právě na typu katetru závisí rychlost nástupu infekce. Vysoká incidence infekce močových cest souvisí s množstvím faktorů, mezi něž patří především zvýšený intravezikální tlak, přeplněný močový měchýř, vezikoureterální reflux, výtoková obstrukce, významné postmikční reziduum, instrumentace, urolitiáza, ale také snížená kognice pacientů a chybná lékařská péče o pacienty po SCI. Infekce močových cest mohou dále ovlivňovat např. pitný režim, snížená obranyschopnost proti chronickým infekcím, lokální poranění tkání a osobní hygiena. Téměř u všech pacientů se zavedeným permanentním katetrem se setkáváme s bakteriurií (Waites et al., 1993).

Bylo provedeno několik studií, které se zabývaly rozdílem permanentního katetru a intermitentní katetrizace. Bylo zjištěno, že u permanentního katetru je daleko větší výskyt symptomatických infekcí močových cest, ale bakteriurie se vyskytovala v obou případech. Léčba infekcí se provádí antibiotiky. Antibiotická léčba má svá pravidla. Ve fázi míšního šoku je pacient z hlediska vývoje systémové infekce ohrožen nejvíce, a proto se podávají subinhibiční dávky antibiotik po celou dobu této fáze (Zachoval et al., 2004).

Pokud se jedná o systémové infekce, tak se podávají antibiotika po celou dobu a podle citlivosti. Po odeznění míšního šoku se potom léčí především asymptomatické infekce, tím potom dojde k prevenci před vznikem systémových infekcí.

U uroinfekcí spojených s katetrizací jsou nejčastějšími uropatogeny *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Serratia spp.*, *Providentia spp.*, enterokoky a stafylokoky, včetně meticilin-rezistentních kmenů.

Většinou se pro léčbu podávají širokospektrální antibiotika, některá, jako například trimetoprim-sulfametoxazol, se u pacientů s SCI nedoporučují, kvůli časté rezistenci, právě na tyto léky. Pokud se uroinfekce často vrací tak se přehodnocuje to, jakým způsobem bude močový systém vyprazdňován (Esclarín de Ruz et al., 2000).

Závěr

SCI je obrovským zásahem do života pacienta. Pacientův život se v jednom okamžiku mění absolutně k nepoznání a on sám se musí vyrovnat s fyzickými, psychickými i sociálními problémy, které ho budou čekat po zbytek jeho života. Pacient se stává prakticky zcela závislým na svém okolí a na psychické podpoře, která je při vyrovnávání se s tímto problémem velmi důležitá. Samotné SCI není spojeno pouze s parálézou a poruchou motoriky, ale je následováno i dalšími problémy jako je právě dysfunkce močových cest.

Celková obnova drah inervujících močové cesty je velmi náročná, protože se zde propojuje volní a automatický systém inervace. Kromě somatických nervů se řízení jímání a mikce účastní i parasympatikus a sympatikus, a právě kvůli komplexitě inervace celého systému je velmi obtížné zvolit vhodnou léčbu, která by vyřešila pacientovy problémy a zároveň mu umožnila návrat do normálního života.

Terapie zahrnuje několik zlatých standardů mezi které patří zejména intermitentní katetrizace a antimuskarinová léčba, ale přesto tato léčba není absolutně spolehlivá a není vhodná pro všechny pacienty. V některých případech řeší problém jen částečně, v jiných prakticky nefunguje a v rámci farmakoterapie se mohou objevit vedlejší účinky komplikující stav pacienta. To, jak pacient zareaguje na míšní poranění je velmi nevyzpytatelné a záleží na velikosti a umístění léze. Právě z tohoto důvodu se stále hledají nové způsoby léčby, která by byla co nejuniverzálnější a zároveň umožnila vyřešení, nejlépe všech důsledků, které nastaly po SCI v močovém systému. Nové léčebné směry se snaží přijít na cestu terapie, která by zároveň byla cenově dostupná, dala se používat dlouhodobě a byla by vhodná i pro pacienty, kteří nejsou manuálně zruční anebo pacienty s mentální dysfunkcí, ať již z doby před úrazem, anebo po SCI.

Citovaná literatura

Aboseif, S. R., O'Connell, H. E., Usui, A. and McGuire, E. J. (1996). "Collagen injection for intrinsic sphincteric deficiency in men." *Journal of urology* 155(1): 10-13.

Aizawa, N., Wyndaele, J. J., Homma, Y. and Igawa Y. (2012). "Effects of TRPV4 cation channel activation on the primary bladder afferent activities of the rat." *Neurology and urodynamics* 31(1): 148-155.

Atala, A., Bauer, S. B., Soker, S., Yoo, J. J. and Retik, A. B. (2006). "Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty." *Lancet (London,England)* 367(9518): 1241-1246.

Athwal, B. S., Berkley, K. J., Hussain, I., Brennan, A., Craggs, M., Sakakibara, R., Frackowiak, R. S. and Fowler, C. J. (2001). "Brain responses to changes in bladder volume and urge to void in healthy men." *Brain – a journal of neurology* 124(Pt 2): 369-377.

Basso, D. M., Beattie, M. S. and Bresnahan, J. C. (1995). "A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats." *Journal of neurotrauma* 12(1): 1-21.

Benedikt, J., Vyklický, L., Toušová, K. and Vlachová, V. (2005). "TRP iontové kanály: senzory v nervové soustavě." *Psychiatrie* 9(3): 5-10.

Berlit, P. (2007). "Memorix Neurologie." Praha: Grada Publishing a.s. 4. vydání: 58.

Birder, L. and Andersson, K. E. (2013). "Urothelial signaling." *Physiological reviews* 93(2): 653-680.

Brady, C. M., Apostolidis, A. N., Harper, M., Yiangou, Y., Beckett, A., Jacques, T. S., Freeman, A., Scaravilli, F., Fowler, C. J. and Anand, P. (2004). "Parallel changes in bladder suburothelial vanilloid receptor TRPV1 and pan-neuronal marker PGP9.5 immunoreactivity in patients with neurogenic detrusor overactivity after intravesical resiniferatoxin treatment." *BJU international* 93(6): 770-776.

Brindley, G. S. (1974). "Emptying the bladder by stimulating sacral ventral roots." *The Journal of physiology* 237(2): 15P-16P.

Brindley, G. S. (1977). "An implant to empty the bladder or close the urethra." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 40(4): 358-369.

Brindley, G. S., Polkey, C. E., Rushton, D. N. and Cardozo, L. (1986). "Sacral anterior root stimulators for bladder control in paraplegia: the first 50 cases." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 49(10): 1104-1114.

de Groat, W. C. and Lalley, P. M. (1972). "Reflex firing in the lumbar sympathetic outflow to activation of vesical afferent fibres." *The journal of physiology* 226(2): 289-309.

de Groat, W. C. and Saum, W. R. (1972). "Sympathetic inhibition of the urinary bladder and of pelvic ganglionic transmission in the cat." *The Journal of physiology* 220(2): 297-314.

Dmitrieva, N. and Berkley, K. J. (2002). "Contrasting effects of WIN 55212-2 on motility of the rat bladder and uterus." *Journal of Neuroscience* 22(16): 7147-7153.

Dylevský, I. (2009). "Funkční anatomie." Praha: Grada Publishing a.s. 1. vydání: 361-363.

Engkasan, J. P., Ng, C. J. and Low, W. Y. (2014). "Factors influencing bladder management in male patients with spinal cord injury: a qualitative study." *Spinal cord* 52: 157-162.

Esclarín De Ruz, A., García, E. L. and Herruzo, R. C. (2000). "Epidemiology and risk factors for urinary tract infection in patients with spinal cord injury." *The Journal of urology* 164(4): 1285-1289.

Estores, I. M., Olsen, D. and Gómez-Marin, O. (2008). "Silver hydrogel urinary catheters: evaluation of safety and efficacy in single patient with chronic spinal cord injury." *Journal of rehabilitation research and development* 45(1): 135-139.

Fowler, C. J., Griffiths, D. and de Groat, W. C. (2010). "The neural control of micturition." *Nature Reviews Neuroscience* 9(6): 453-466.

Franken, J., Uvin, P., De Ridder, D. and Voets, T. (2014). "TRP channels in lower urinary tract dysfunction." *British Journal of Pharmacology* 171(10): 2537-2551.

Hisamitsu, T. and de Groat, W. C. (1984). "The inhibitory effect of opioid peptides and morphine applied intrathecally and intracerebroventricularly on the micturition reflex in the cat." *Brain research* 298(1): 51-65.

Ho, C. H., Triolo, J. R., Elias, A. L., Kilgore, K. L., DiMarco, A. F., Bogie, K., Vette, H. A., Audu, M., Kobetic, R., Chang, S. R., Ming Chan, K., Dukelow, S., Bourbeau, D. J., Brose, S. W., Gustafson, K. J., Kiss, Z. and Mushahwar, V. K. (2014). "Functional Electrical Stimulation and Spinal Cord Injury." *Physical Medicine & Rehabilitation Clinics of North America* 25(3): 1-30.

Houdek, M. (2007). "Neuromodulace." Praha: Grada Publishing a.s. 1. vydání: 211-227.

Hyšperská, V. and Kříž, J. (2009). "Diagnostika a léčba bolesti u pacientů po poranění míchy – naše zkušenosti." *Urologie pro praxi* 10(3): 153-159.

Kadow, B. T., Tyagi, P. and Chermansky, C. J. (2015). "Neurogenic Causes of Detrusor Underactivity." *Current Bladder Dysfunction Reports* 10(4): 325-331.

Kittnar, O. (2011). "Lékařská fyziologie." Praha: Grada Publishing a.s. 1. vydání: 442-443.

Krhut, J., Doležel, J., and Zachoval, R.. (2006). "Doporučené postupy pro urologickou péči o pacienty po poškození míchy." Praha: Svaz paraplegiků. 1. vydání.

Kuznetsov, D. D., Kim, H. L., Patel, R. V., Steinberg, G. D., & Bales, G. T. (2000). "Comparison of artificial urinary sphincter and collagen for the treatment of postprostatectomy incontinence." *Urology* 56(4): 600-603.

Liu, H. T., Chancellor, M. B. and Kuo, H. C. (2009). "Urinary nerve growth factor levels are elevated in patients with detrusor overactivity and decreased in responders to detrusor botulinum toxin-A injection." *European urology* 56(4): 700-706.

Mansour, A., Fox, C. A., Akil, H. and Watson, S. J. (1995). "Opioid-receptor mRNA expression in the rat CNS: anatomical and functional implications." *Trends in neurosciences* 18(1): 22-29.

McGee, M. J., Amundsen, C. L. and Grill, W. M. (2015). "Electrical stimulation for the treatment of lower urinary tract dysfunction after spinal cord injury." *The Journal of Spinal Cord Medicine* 38(2): 135-146.

McLaughlin, J. F., Murray, M., Van Zandt, K., & Carr, M. (1996). "Clean Intermittent Catheterization." *Development Medicine & Child Neurology* 38(5): 446-454.

Miyazato, M., Kadekawa, K., Kitta, T., Wada, N., Shimizu, N., de Groat, W. C., Birder, L. A., Kanai, A. J., Saito, S. and Yoshimura, N. (2017). "New Frontiers of Basic Science Research in Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction." *The Urologic Clinics of North America* 44(3): 491-505.

Montecucco, C. and Molgó, C. (2005). "Botulinal neurotoxins: revival of and old killer." *Current Opinion in Pharmacology* 5(3): 274-279.

Mundy, A. R. and Stephenson, T. P. (1985). "Clam ileocystoplasty for the treatment of refractory urge incontinence." *British journal of urology* 57(6): 641-646.

Nazir, J., Berling, M., McCrea, C., Fatoye, F., Bowditch, S., Hakimi, Z. and Wagg, A. (2017). "Economic Impact of Mirabegron Versus Antimuscarinics for the Treatment of Overactive Bladder in the UK." *PharmacoEconomics Open* 1(1): 25-36.

North, R. A. (2002). "Molecular Physiology of P2X Receptors." *Physiological Reviews* 82(4): 1013-1067.

Oefelein, M. G. (2011). "Safety and tolerability profiles of anticholinergic agents used for the treatment of overactive bladder." *Drug Safety* 34(9): 733-754.

Park, W. B., Kim, S. Y., Lee, S. H., Kim, H. W., Park, J. S., & Hyun, J. K. (2010). "The effect of mesenchymal stem cell transplantation on the recovery of bladder and hindlimb function after spinal cord contusion in rats." *Neuroscience* 119(11): 108-119.

Pehrson, R., and Andersson, K. E. (2003). "Tramadol inhibits rat detrusor overactivity caused by dopamine receptor stimulation." *The Journal of urology* 170(1): 272-275.

Sievert, K. D. and Tanagho, E. A. (2000). "Organ-specific acellular matrix for reconstruction of the urinary tract." *World journal of urology* 18(1): 19-25.

Silva, C., Rio, M. E. and Cruz, F. (2000). "Desensitization of bladder sensory fibers by intravesical resiniferatoxin, a capsaicin analog: long-term results for the treatment of detrusor hyperreflexia." *European urology* 38(4): 444-52.

Simpson, L. L. (1986). "Molecular pharmacology of botulinum toxin and tetanus toxin." *Annual Reviews* 26: 427-453.

Steers, W. D., Creedon, D. J. and Tuttle, J. B. (1996). "Immunity to nerve growth factor prevents afferent plasticity following urinary bladder hypertrophy." *Journal of Urology* 155(1): 379-385.

Stenzl, A., Ninkovic, M., Kölle, D., Knapp, R., Anderl, H., & Bartsch, G. (1998). "Restoration of voluntary emptying of the bladder by transplantation of innervated free skeletal muscle." *The Lancet* 351(9114) 1483-1485.

Stöhrer, M., Kramer, G., Löchner-Ernst, D., Goepel, M., Noll, F. and Rübber, H. (1994). "Diagnosis and treatment of bladder dysfunction in spinal cord injury patients." *European Urology* 22: 170-175.

Takasaki, A., Hui, M., & Sasaki, M. (2010). "Is the periaqueductal gray an essential relay center for the micturition reflex pathway in the cat? " *Brain Research* 1317: 108-115.

Thompson, R. H. and Wilson, D. F. (1983). "Effects of 4-aminopyridine and 3,4-diaminopyridine on transmitter release at the neuromuscular junction." *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 227(1): 260-265.

van Wijk, F. J. (2012). "Management of the urinary tract in spinal cord injury." *Continuing Medical Education* 30(5): 156-159.

Vyklický, L., Nováková - Tousová, K., Benedikt, J., Samad, A., Touska, F. and Vlachová, V. (2008). "Calcium-dependent desensitization of vanilloid receptor TRPV1: a mechanism possibly involved in analgesia induced by topical application of capsaicin." *Physiological Research* 57(3): 59-68.

Waites, K. B., Canupp, K. C. and DeVivo, M. J. (1993). "Eradication of urinary tract infection following spinal cord injury." *Paraplegia* 31(10): 645-652.

Wu, Z. Z., Li, D. P., Chen, S. R., & Pan, H. L. (2009). "Aminopyridines Potentiate Synaptic and Neuromuscular Transmission by Targeting the Voltage-activated Calcium Channel β Subunit." *Journal of biological chemistry* 284(52): 36453-35461.

Yamaguchi, O. (2009). "Antimuscarinics and overactive bladder: other mechanism of action." *Neurology Urodynamics* 29(1): 112-115.

Yamaguchi, O. and Chapple, C. (2007). " β 3-Adrenoceptors in urinary bladder." *Neurology and Urodynamics* 26(6): 752-756.

Yoshimura, N., Erdman, S. L., Snider, M. W., & de Groat, W. C. (1998). "Effects of spinal cord injury on neurofilament immunoreactivity and capsaicin sensitivity in rat dorsal root ganglion neurons innervating the urinary bladder." *Neuroscience* 83(2): 633-643.

Zachoval, R., Záleský, M., Heráček, J., Lukeš, M., Kuncová, J. and Urban, M. (2004). "Neurogení dysfunkce dolních močových cest." *Urologie pro Praxi* 1 4: 73-77.

Zhang, Y. H., Shao, Q. H. and Wang, J. M. (1990). "Enveloping the bladder with displacement of flap of the rectus abdominis muscle for the treatment of neurogenic bladder." *The Journal of urology* 144(5): 1194-1195.

Internetové zdroje

Media centre: Spinal cord injury [online]. 2013 [cit. 2018-04-19]. Dostupné z: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs384/en/>

Česká společnost pro míšňí léze ČLS JEP: Statistika [online]. 2018 [cit. 2018-04-19]. Dostupné z: <https://www.spinalcord.cz/cz/statistiky/>

Spinal Cord Injury Facts and Figures at a Glance [online]. University of Alabama at Birmingham, 2017 [cit. 2018-04-19]. Dostupné z: <https://www.nscisc.uab.edu/Public/Facts%20and%20Figures%20-%202017.pdf>