

Klinika dětské chirurgie, ortopedie a traumatologie
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně a Fakultní nemocnice Brno

Habilitační práce

Dosavadní možnosti a výhledy urologické léčby neurogenních dysfunkcí
dolních močových cest u dětí na KDCHOT FN Brno

MUDr. Pavel Zerhau, CSc.

Brno, 2019

Poděkování

Pokud nemám popsat celou stranu jmenným seznamem, není v mých silách poděkovat všem, kteří se zasloužili o obsah a vznik této práce. Jsem vděčný všem, kteří mi jakkoli vědomě či nevědomě pomohli a něco mě naučili.

Kolegům z vlastního pracoviště, kolegům z pracovišť jiných, ať již brněnských nebo mimobrněnských, urologických, chirurgických, neurochirurgických, veterinárních a dalších. Kolegům a spolupracovníkům z řešení výzkumných úkolů, ale též urologickým sestřičkám. Jsem si velmi dobře vědom, že bez nich by uváděné práce nikdy nevznikly.

Pokud mám být přesto konkrétní, nemohu nezmínit mého staršího kolegu, doc. MUDr. Jindřicha Mráze, CSc, jemuž jsem ještě jako medik pomáhal při experimentálních náhradách močových cest u psů a později asistoval u téhož v klinické praxi. Práce vlastní by pak nevznikla bez přátelské podpory a povzbuzení prof. MUDr. Ladislava Plánky, PhD, velmi si jí cením.

Svoji manželce pak děkuji za velkou trpělivost a dlouhodobé „týlové zabezpečení“.

Obsah

Použité zkratky	5
Komentář	6
Commentary	8
1. Obecná část	10
1.1. Neurogenní dysfunkce dolních močových cest.....	10
1.1.1. Základní inervace dolních močových cest	10
1.1.2. Poruchy jednotlivých center a drah mezi nimi.....	11
1.1.3. Základní klasifikace poruch vyprazdňování močového měchýře.....	11
1.1.4. Diagnostika dysfunkcí DMC	14
1.1.5. Léčba vrozených NDDMC	17
1.1.5.1. Časná léčba u novorozenců a kojenců s míšními dysrafismy	18
1.1.5.2. Čistá intermitentní katetrizace.....	19
1.1.5.3. Medikamentózní léčba NDDMC u dětí	20
1.1.5.4. Aplikace botulinumtoxinu do stěny močového měchýře	21
1.1.5.5. Neurostimulace a neuromodulace v dětském věku	23
1.1.5.6. Chirurgická léčba těžkých NDDMC	25
1.2. Léčba neurogenních dysfunkcí DMC dětí z historického pohledu	38
2. Klinická část.....	43
2.1. Období radikálních výkonů (1989–1995)	44
2.2. Období četných cystoplastik (1996–2005).....	54
2.3. Období počínající miniinvazivní léčby (2006–2018).....	59
2.4. Diskuze ke klinické části.....	62
2.5. Závěr klinické části	63
3. Experimentální část.....	64
3.1. Úvod.....	65
3.2. Materiál a metodika.....	66
3.3. Výsledky.....	70
3.4. Diskuze k experimentální části	76
3.5. Závěrečný souhrn experimentální práce.....	79
4. Diskuze k habilitační práci	80
5. Závěr habilitační práce	84

6.	Literatura	85
7.	Seznam vyobrazení	98
8.	Přílohy	101

Použité zkratky

DMC – dolní močové cesty

HMC – horní močové cesty

NDDMC – neurogení dysfunkce dolních močových cest

NDMM – neurogení dysfunkce močového měchýře

NMM – neurogení močový měchýř

MMK - meningomyelokéla

CNS – centrální nervový systém

KDCHOT – Klinika dětské chirurgie, ortopedie a traumatologie

DMO, MO – dětská mozková obrna, mozková obrna

UFM - uroflowmetrie

CTM - cystometrie

EMG – elektromyografie

ENMG – elektroneuromyografie (přesněji)

MCUG – mikční cystouretrografie

LS - lumbosakrální

LPP – leak point pressure

DSD – detruzoro-sfinkterická dyssynergie

ČIK – čistá intermitentní katetrizace

VUR – vezikoureterální reflux

Pves, Pdet – intravezikální tlak, detruzorový tlak

GIT – gastrointestinální trakt

MRI – vyšetření magnetickou rezonancí

train – repetitivní stimulace

burst and gaps – pauzou přerušované salvy stimulací

SEP – senzorický evokovaný potenciál

SSEP – somatosenzorický evokovaný potenciál

MEP – motorický evokovaný potenciál

sludge urine – hustá, blátivá moč, častá u experimentálních zvířat, krmených pouze granulemi

Komentář

Neurogenní dysfunkce dolních močových cest, neurogenní dysfunkce močového měchýře nebo v jednodušší podobě neurogenní močový měchýř jsou téměř zaměnitelné obecné termíny, zahrnující poškození jímacích a vyprazdňovacích schopností močového měchýře a močové trubice, na podkladě neurologicky zjistitelné poruchy.

Tato patologie může postihovat buď horní etáže CNS (např. mozková obrna, cévní mozkové poruchy, poranění mozku, nádory mozku) nebo centrum míšní (transverzální léze míšní, nádory, rozštěpové míšní vady). Zatímco u dospělých jsou nejčastější příčinou těžších neurogenních poruch traumatické míšní léze, u dětí je většina poškození způsobena vrozenými rozštěpy pateře a míchy, tj. nejčastěji meningomyelokélami nebo obecně míšními dysrafismy.

Klinika dětské chirurgie, ortopedie a traumatologie (KDCHOT) FN Brno je pracovištěm, které se dlouhodobě zabývá diagnostikou a léčbou dysfunkcí močových cest. Pacienti přicházejí především z přirozené spádové oblasti jižní Moravy, ale i z přilehlých regionů České a Slovenské republiky.

Tak jako se v čase mění všechny medicínské obory, mění se i diagnostika a terapie těžkých dysfunkcí močového měchýře. Před čtyřiceti a více lety nebyla vzácností léčba dětí s nevratně postiženou, trabekulizovanou stěnou močového měchýře a silně dilatovanými horními močovými cestami, u nichž byla běžně prováděna pouze sfinkterotomie nebo nekontinentní derivace moči. Pokrokem byly kontinentní náhrady močového měchýře, často spojené s odstraněním těžce postiženého měchýře původního. Postupem času, s rozvojem urologických vyšetření, byly poruchy diagnostikovány dříve a včas konzervativně léčeny. Operační korekce mohly být proto méně radikální a spolu s intermitentní katetrizací pak postačovaly jen částečné náhrady močového měchýře, používané doposud. S rozvojem urologie, neurofyziologie a neurochirurgie se léčba dysfunkcí dále přesouvá k méně invazivním zákrokům. Především v posledních letech je zřetelná snaha o kauzální ovlivnění neurogenních poruch různými formami neurostimulací, neuromodulací a reinervací.

Cílem předkládané práce je popis vývoje léčby dětských pacientů s neurogenní dysfunkcí dolních močových cest (NDDMC) na KDCHOT v Brně včetně výsledků experimentálních snah o její modernizaci.

V obecné části práce je shrnuta problematika diagnostiky a terapie NDDMC u dětí.

V části klinické je podán přehled léčby pacientů, sledovaných a léčených na KDCHOT FN Brno v letech 1989 – 2018. Tento časový úsek je rozdělen na období radikálních výkonů, období převládajících cystoplastik a období počínající miniinvazivní léčby. Ve všech jsou uvedeny použité způsoby léčby (konzervativní, chirurgická, miniinvazivní) a sledovány změny v jejich zastoupení. Text je zaměřen především na chirurgickou léčbu těžké neurogenní dysfunkce detruzoru a zavádění léčby miniinvazivní. Dosažené výsledky jsou srovnatelné s údaji ve světové literatuře a jsou uvedeny v jednotlivých kapitolách.

V části experimentální jsou předloženy výsledky grantového projektu „Obnovení funkčních schopností močového měchýře vytvořením somato-CNS-autonomního reflexu“, ilustrujícího snahu našeho pracoviště o posunutí vývoje léčby NDDMC kauzálním směrem.

Předkládaná práce má tedy charakter jednoho příběhu našeho pracoviště, příběhu dlouhodobé snahy o moderní přístup k léčbě neurogenních dysfunkcí dolních močových cest.

Všechna data v klinické části jsou čerpána z vlastních publikací, jsem autorem všech uvedených podstatných operací kromě tří náhrad močového měchýře. Příložený jsou vybrané publikované články a závěrečné zprávy výzkumných projektů, jichž jsem byl hlavním řešitelem.

Brno, prosinec 2019

MUDr. Pavel Zerhau, CSc.

Commentary

Neurogenic lower urinary tract dysfunction, neurogenic bladder dysfunction, or simply neurogenic bladder are nearly interchangeable terms in common use that encompass damage to the storage and evacuation capability of the bladder and urethra on the basis of a neurologically detectable disorder.

This pathology can affect either the upper sections of the central nervous system (cerebral palsy, brain disorders, brain injury, brain tumours) or the spinal cord (spinal cord transverse lesion, tumours, spinal dysraphism). Whereas in adults the most common cause of serious neurogenic disorders consists in spinal cord traumatic lesions, in children the majority of defects is caused by congenital clefts of the vertebral column and spinal cord, i.e. most frequently by meningomyelocele or spinal dysraphism.

The Clinic of Paediatric Surgery, Orthopaedics and Traumatology of the University Hospital in Brno has long experience in diagnosing and treating urinary tract dysfunctions. The patients come primarily from the natural catchment area of South Moravia but also from adjacent regions of the Czech and Slovak republics.

Just as all medical disciplines change in time, so, too, do the diagnostics and therapy of severe bladder dysfunctions. Forty and more years ago, it was not rare to treat children with irreversibly affected trabeculated bladder wall and serious upper urinary tract dilatation only by sphincterotomy or incontinent urinary diversion. A step forward consisted in continent bladder replacement, often combined with removal of the original, seriously damaged bladder. Later, with the development of urodynamic testing, the disorders were diagnosed earlier and timely conservative treatment became possible. Surgical corrections were therefore less radical and, together with intermittent catheterization, the partial bladder replacements that are used to the present day were sufficient. With the development of urology, neurophysiology and neurosurgery, the treatment of dysfunctions further shifted towards less invasive procedures. Particularly in recent years, there is a clear move towards causal influencing of neurogenic disorders by various forms of neurostimulation, neuromodulation, and reinnervation.

The aim of the presented dissertation is to describe developments in the treatment of neurogenic lower urinary tract dysfunctions (NLUTD) in child patients at the Clinic of Paediatric Surgery, Orthopaedics and Traumatology in Brno, including the results of experimental efforts to modernize their treatment.

The general part of the paper summarizes the diagnostics and therapy of NLUTD in children.

The clinical part presents an overview of treatment of patients monitored and cared for at the Clinic of Paediatric Surgery, Orthopaedics and Traumatology in Brno between 1989 and 2018. This period is further divided into a period of radical interventions, a period dominated by cytoplasties, and a period during which minimally invasive procedures were emerging. In all periods, the treatment methods used are stated (conservative, surgical, minimally invasive)

and changes in their representation are followed. The text is primarily focused on surgical treatment of serious neurogenic detrusor dysfunction and introduction of minimally invasive procedures. The results obtained are comparable with information presented in the literature worldwide and are described in individual chapters.

The experimental part presents results of the grant project entitled “Restoration of functional capabilities of bladder by establishing somatic-CNS-autonomic reflex”, illustrating the effort of our department to move the treatment of NLUTD forward in a causal direction.

The presented dissertation has the character of a story about our department, which is a story of long-term efforts to modernize approaches to the treatment of neurogenic bladder dysfunctions.

I am the author of all mentioned substantial surgeries with the exception of three bladder replacements. All data in the clinical part are drawn from my own publications. Attached is a selection of published articles and final reports from research projects where I appear as a leading researcher.

Brno, December 2019

Pavel Zerhau, MD, PhD

1. Obecná část

1.1. Neurogenní dysfunkce dolních močových cest

Neurogenní dysfunkce dolních močových cest jsou poruchami funkcí DMC při současném patologickém neurologickém nálezu a bývají jednou z hlavních příčin poruch močení u dětí.

1.1.1. Základní inervace dolních močových cest

Jednotlivé typy neurogenních dysfunkcí jsou dány lokalizací a rozsahem léze na ose mozgová kůra – pons - sakrální míšní centrum. Úlohu jednotlivých etází CNS v řízení dolního močového traktu lze stručně popsat takto (*Krhut,2005a; Doležel,2009; Zachoval,2000*) :

Korová centra umožňují vůlí ovládat mikční reflexy. Inhibují přepojování pontinního centra z jímací do mikční fáze.

Pontinní mikční centrum - přepínač mezi jímací a mikční fází. Ve spolupráci s ostatními strukturami kmene zajišťuje synergické přepínání systému z jímací do mikční fáze a naopak. Koordinuje činnost detruzoru a sfinkterů a zajišťuje tak jejich součinnost během mikce.

Sakrální míšní centrum S2-S3 zajišťuje základní mikční reflex, udržuje základní napětí svaloviny m. měchýře. V jímací fázi převažuje tonus sympatiku (receptory hlavně v hrdle měchýře), ve fázi močení tonus parasympatiku (receptory ve svalovině mimo hrdlo).

Somatická inervace – vychází ze sakrální míchy ve výši S2-S4 (Onufovo jádro), inervuje svaly pánevního dna cestou n. pudendus.

Sympatická inervace – vychází ze segmentů Th10 - L2 cestou nervus hypogastricus a plexus hypogastricus. Zásobuje oblast trigona, hrdla a proximální uretry. Zde uložené *alfa-adrenergní receptory* na podráždění navozují kontrakci uzávěrového aparátu, pomocí noradrenalinu a serotoninu. Naopak *beta3-adrenergní* receptory ve fundu reagují na podráždění svalovou relaxací.

Parasympatická inervace – je vedena ze sakrální míchy (segmenty S2-S4) cestou plexus pelvicus k fundu močového měchýře. Zde uložené *muskarinové M3 receptory* reagují na podráždění acetylcholinem kontrakcí. Naopak *nikotinové* parasympatické receptory v oblasti sfinkteru reagují relaxací.

1.1.2. Poruchy jednotlivých center a drah mezi nimi

Subsакrální léze, léze dolního motoneuronu

Poškození centra na úrovni S2-S3 a struktur základního reflexního oblouku vede k denervaci detruzoru a sfinkteru. Je přerušen základní mikční reflex, není možná spontánní ani reflexní mikce. Vzniká inkontinence z přetékání (ischuria paradoxa).

Suprasакrální léze, léze horního motoneuronu

Vzniká při přerušení míchy nad úrovní sakrálního centra, tj. nad úrovní segmentů S2 – S3. Vede k porušení koordinace mikce i k odpojení inhibice kůrou. Při zvýšené kontraktilitě detruzoru se současnou kontrakcí svěrače vzniká detruzoro-sfinkterická dyssynergie (DSD), dochází ke zvýšenému intravezikálnímu tlaku, primárně ve fázi močení, a k následnému poškození HCM.

Supraspinální / suprapontinní léze

Jedná se o poškození nervových drah nad úrovní pontinního centra. Je sice zachována koordinovaná mikce, ale snížena korová inhibice mikčního reflexu. Vznikají urgencye a urgentní inkontinence.

1.1.3. Základní klasifikace poruch vyprazdňování močového měchýře

Klasifikace poruch močení podle projevů :

1. Poruchy jímání moči (inkontinence, frekventní močení, urgencye)
2. Poruchy vyprazdňování moči (přerušovaný nebo oslabený proud)

Klasifikace poruch močení podle příčin :

1. Anatomické příčiny
2. Funkční příčiny
 - a) **Neurogenní příčiny** (míšň dysrafismy – meningokéla, meningomyelokéla, lipomeningokéla, sakrální ageneze, anorektální atrézie (VATER, VACTERL), MO, míšň poranění, nádory CNS, polyneuropatie, iatrogenní poruchy a jiné)
 - b) Non-neurogenní příčiny (idiopatické příčiny s negativním neurologickým nálezem)

Klasifikace podle typu dysfunkcí močových cest:

Madersbacherova klasifikace (Madersbacher, 1984) vychází z urodynamického vyšetření, reflektuje základní aktivitu detruzoru a sfinkteru. Pro pochopení funkce DMC a pro nastavení léčby je nejpraktičtější.

Madersbacherova klasifikace (podle Madersbachera,1984):

	Typ A	Typ B	Typ C	Typ D
Detruzor	hyperaktivita	hyperaktivita	hypoaktivita	hypoaktivita
Sfinkter	hyperaktivita	hypoaktivita	hyperaktivita	hypoaktivita

Klinický korelát : inkontinence výtoková obstrukce

Míšní dysrafismy u dětí

Nejčastější příčinou neurogeních dysfunkcí dolních močových cest (NDDMC) u dětí jsou rozštěpové vady páteře a míchy, přestože jejich incidence v posledních letech klesá. Důvodem poklesu je jednak prenatalní diagnostika a následné ukončování těhotenství matky (Cromie,2001), jednak preventivní podávání přípravků s kyselinou listovou do stravy těhotných žen. Podle literatury je následný pokles incidence dysrafismů až 50% (AAP Committee on Genetics, 1999).

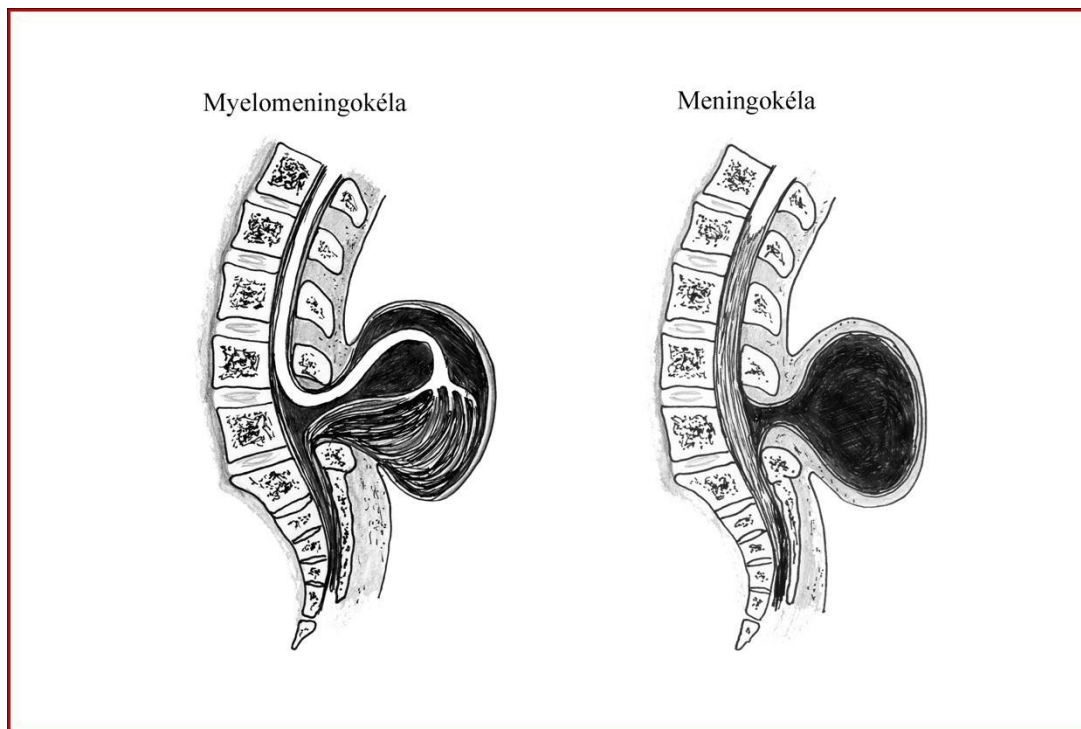
Vývoj míchy a páteřního kanálu začíná kolem 18. dne gestace, uzávěr páteřního kanálu postupuje od cervikální části kaudálním směrem a měl by být ukončen kolem 35. dne gestace. Přesná příčina poruch uzávěru není známa, je multifaktoriální, včetně genetických a výživových vlivů (kyselina listová).

K míšním dysrafismům patří zejména meningokéla, meningomyelokéla (též myelomeningokéla) a lipomyelomeningokéla, souhrnně nazývané myelodysplázie. Méně častá je například lipomeningokéla, intradurální lipom nebo sakrální ageneze. Meningokélou se rozumí výhřez pleny mimo páteřní kanál, bez alterace míchy či míšních kořenů, meningomyelokélou pak současné poškození nervových struktur a lipomeningomyelokélou přítomnost tukové tkáně v míšních strukturách a její protruze do vaku meningokély.

Meningomyelokéla (obr.1-3) tvoří převážnou většinu otevřených míšních dysrafismů, více než 90% (Bauer,2007). Z nich opět více než 90% je lokalizováno v lumbální, lumbosakrální a sakrální oblasti. Rozštěp je téměř vždy orientován dorsálním směrem a překryt jen tenkou membránou.

Klinická prezentace vrozené vady je variabilní, záleží na výšce míšní léze, počtu postižených obratlů resp. míšních segmentů a především na tom, jak velká část míchy nebo odstupujících míšních kořenů je zavzata do defektu a vytlačena z ochrany míšního kanálu. Obvykle jsou postižena 1-3 obratlová těla. Neurologický deficit může být symetrický, častěji však více či méně asymetrický, pochopitelně kromě dolních močových cest. Meningomyelokéla může být spojena s jinými závažnými vadami CNS například s Arnold-Chiariho malformací – vrozenou dystopií mozečku a prodloužené míchy do páteřního kanálu, kdy porucha odtoku liquoru vede k hydrocephalu.

Obr.1 : Nejčastější myelodysplázie (podle Amblera, 2011)



Obr.2 : Meningomyelokéla u novorozence, vpravo MR pateře. Archiv KDCHOT FN Brno.



Variabilita neurogenního postižení dolních močových cest je u rozštěpových vad velká a nelze ji predikovat z pouhé přítomnosti viditelného defektu páteřního kanálu. Pro zjištění rozsahu funkčního defektu je nutné brzké urodynamické vyšetření, přizpůsobené věku dítěte. Jen tak lze ovlivnit nejen aktuální stav, ale především minimalizovat postižení močového traktu do budoucna.

5% dětí s meningomyelokélou má normální urodynamický nálezn, většinou se jedná o pacienty se vzácným rozštěpem nad bederní úrovní (Van Gool, 1986) . Nejnebezpečnější jsou stavy

Obr.3 : Operace meningomyelokély. Archiv KDCHOT FN Brno.



s detruzorosfinkterickou dyssynergií, vedoucí při mikci k vysokému detruzorovému resp. intravezikálnímu tlaku a inkompletnímu vyprázdnění močového měchýře. Při hyperaktivitě sfinkteru a nízké compliance detruzoru dochází k vysokým tlakům jednak při plnění, jednak při snaze o močení pomocí břišního lisu.

Lipomeningokéla a intradurální lipom nemusejí být na pohled zřetelné, většinou se ale manifestují kožními abnormalitami v lumbosakrální oblasti nad intergluteální rýhou. Porucha funkce dolních močových cest (DMC) se udává ve 40%. Jen u třetiny z nich je zjistitelná do 18 měsíců života (*Satar,1997*), zatímco po 3. roce věku má většina z nich anomální urodynamický nálezn. Příčinou je buď komprese sakrálních nervových kořenů lipomem nebo narůstající napětí míchy dané její fixací ke kostní části pateřního kanálu (tethered cord). Bývají příznaky léze horního motoneuronu, detruzorové hyperaktivity, méně často v kombinaci s detruzoro - sfinkterickou dyssynergií. Denervační potenciály sfinkteru nebo detruzorová areflexie bývají vzácné. Vzhledem k často chybějícím jiným klinickým projevům může být urodynamické vyšetření jediným klíčem k odhalení afekce dolní části míchy u okultního míšního dysrafismu.

Sakrální ageneze je označení pro úplnou nebo částečnou absenci dvou nebo více dolních obratlových těl. Pohledově je plochá gluteální krajina a krátká intergluteální rýha. Urodynamickým náleznem bývá léze horního i dolního motoneuronu.

1.1.4. Diagnostika dysfunkcí DMC

Základní diagnostické kroky se u dětí stejně jako u dospělých neliší od přístupu k jiným patologiím močového traktu, navíc je však kladen důraz na funkční vyšetření dolních močových cest a v případě potřeby vyšetření neurologické.

Anamnéza – odebrána pečlivě od rodičů, informace o pitném a mikčném režimu, vyplnění pitné a mikční karty, kontinence moči i stolice

Fyzikální vyšetření, vizuální stav LS oblasti

Laboratorní vyšetření – moč, renální funkce, vnitřní prostředí

Sono močového traktu, postmikční residuum

RTG vyšetření LS oblasti

Urodynamické vyšetření (UFM, CTM, EMG)

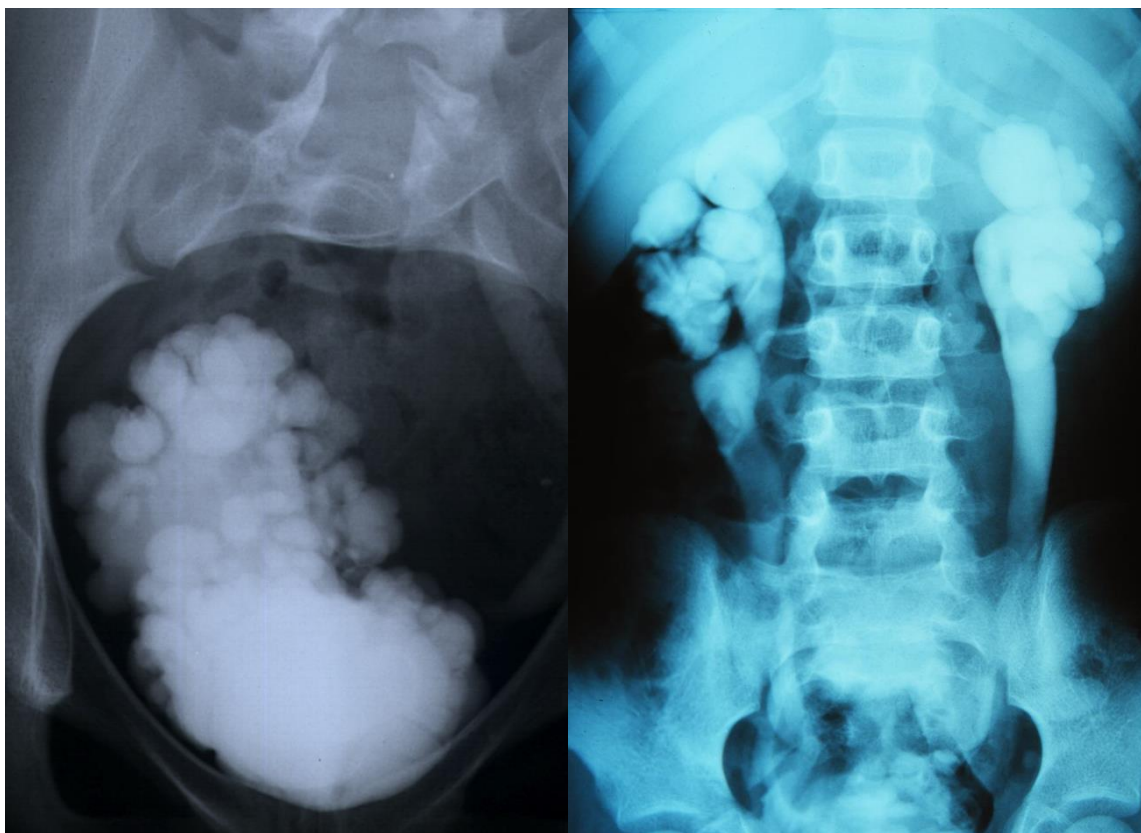
MCUG

Neurologické vyšetření

Scintigrafie - podle předchozích nálezů dynamická (při podezření na obstrukci) nebo statická

Cystoskopie

Obr.4 : Vlevo cystografie močového měchýře s DSD, trabekulizace stěny a četné pseudodivertikly. Vpravo IVU s dilatací HMC u neurogenního močového měchýře. Archiv KDCHOT FN Brno.



Urodynamické vyšetření

je jedním z nejdůležitějších vyšetření nejen pro prvotní diagnostiku, ale i pro následné sledování dysfunkcí. Neurogenní postižení zejména u MMK jsou dynamická v čase a zhoršení urodynamických nálezů vždy předchází patologickým nálezům při jiných vyšetřeních, které již mohou být ireverzibilní. Indikací je podezření na jakoukoli dysfunkci DMC nebo výtokovou obstrukci, vysoký stupeň VUR, opakované infekty močových cest a inkontinence moči.

U novorozenců a kojenců není ovšem vzhledem k nespolečnosti dítěte možno provádět obvyklé UD vyšetření, což platí především u uroflowmetrie. Důležité je proto **(post)mikční reziduum**. Je nutno však hodnotit opakovaně, bývá ovlivněno prostředím a horší spoluprací dítěte. Totéž platí pro *EMG sfinkterů*. Jednodušší je situace u cévkujících se pacientů a při zavedené epicystostomii. U neurogenního močového měchýře je však sono kontrola rezidua vzhledem ke stavu měchýře (přítomnost divertiklů) přesnější.

Nejobtížnější je měření rezidua u kojenců. Provádí se opakovaně, nejlépe ve 4 hodinových intervalech. Kompletní vymočení bývá jen jednou za 4 hodiny, za fyziologické reziduum se považuje 4-5 ml u dětí do 2 let. Děti 3-4 leté by měly močit bez rezidua, při 20 ml by mělo být sono měření opakováno.

Interpretace uroflowmetrie - u větších dětí

Nejdůležitější je **tvár křivky**. Normální tvar je zvonový, na výtokovou dysfunkci je nutno pomyslet při tzv. staccato křivce, ukazující na neúplnou relaxaci sfinkteru. Věžovitá křivka obvykle charakterizuje dysfunkční mikci a hyperaktivitu detruzoru. **Maximální průtok** je ovlivněn vymočeným objemem, jeho hodnota je důležitější než průtok průměrný. Zhruba platí, že maximální průtok = druhá odmocnina z vymočeného objemu (např. 100 ml objemu ... max. průtok 10 ml/s) (*Hjalmas,1988*).

Interpretace cystometrie u dětí

Při plnicí cystometrii je u dětí důležitá pomalá rychlost plnění, pokud možno se blíží plnění přirozenému. Orientačně platí, že její rychlost v ml/min by měla být 1/20 až 1/10 kapacity močového měchýře předpokládané pro daný věk dítěte (*Neveus,2006*).

Kapacita : vzestup kapacity močového měchýře není od narození lineární (vzestup v 1. měsíci a 3. roce), přesto se používají lineární vzorce pro výpočet, např. : objem (ml) = 30 + (věk x 30) (*Hjalmas,1988*).

Kontraktilita detruzoru : v plnicí fázi je instabilita u novorozenců zcela výjimečná (*Yeung,1995*), později je znakem dysfunkce. Pro přesné měření určujeme stejně jako u dospělých detruzorový tlak (P_{det}), kdy $P_{det} = P_{ves} - P_{abd}$. Intraabdominální tlak (P_{abd}) je však u nespolečujících dětí někdy obtížně měřitelný. Jako kontrakce by se měla označovat jen elevace P_{ves} resp. P_{det} vyšší než 10 cm H₂O. V mikční fázi je intravezikální tlak u dětí nepřímo úměrný věku.

Mikční tlak u dětí (*Barrieras,2016*) :

Věková skupina	Chlapci	Dívky
Kojenci	100 cm H ₂ O	60 – 70 cm H ₂ O
1 – 3 roky	70 cm H ₂ O	60 cm H ₂ O

Kontraktilita sfinkteru : u malých dětí s neurogenním měchýřem neposkytuje EMG sfinkteru vždy relevantní informace. Je třeba brát v úvahu nepřímé známky aktivity, např. LPP nad 40 cm H₂O naznačuje normální nebo zvýšenou aktivitu sfinkteru, podobně jako intravezikální tlak nad 40 cm H₂O bez úniků moči může znamenat DSD.

Compliance, čili elasticita stěny močového měchýře se vyjadřuje podílem objemu a změny tlaku (ml/cm H₂O). U dětí je menší než u dospělých, za normu se bere 1/20 normální kapacity pro daný věk, vyjádřeno v ml/cm H₂O.

Urodynamické nálezy u novorozenců s míšními dysrafismy

Jak již bylo řečeno, funkční stav dolních močových cest závisí především na míře poškození nervových struktur při protruzi z míšního kanálu a na lokalizaci postiženého míšního segmentu. Ani poté však není možné míru a charakter postižení jednoznačně predikovat, navíc se následné poškození funkce DMC mění v čase. Urodynamické nálezy u novorozenců s míšními dysrafismy ukazuje následující tabulka.

Tab.1 : Urodynamické nálezy u novorozenců s míšními dysrafismy (*podle Bauera,2016*)

Detruzor	
Kontraktilní	63%
Akontraktilní, nízká compliance	17%
Akontraktilní, dobrá compliance	20%
Sfinkter	
Intaktní reflexní oblouk	40%
Částečná denervace	24%
Kompletní denervace	36%
Funkce dolních moč. cest	
Dyssynergie	37%
Synergie	26%
Kompletní denervace	36%

1.1.5. Léčba vrozených NDDMC

Veškerá terapeutická snaha směřuje vždy k těmto základním cílům :

- zajištění dostatečného vyprazdňování močového měchýře
- udržení nízkého intravezikálního tlaku jako prevence poškození horních močových cest
- zabránění opakovaným infekcím močového traktu a dosažení přijatelné močové kontinence

1.1.5.1. Časná léčba u novorozenců a kojenců s míšními dysrafismy

Terapii je nutno zahájit tehdy, jestliže se močový měchýř vyprazdňuje neúplně a pod patologickým tlakem. Z toho důvodu je nutné provést základní urodynamické vyšetření nebo alespoň opakované vyšetření postmikčního residua. Tato vyšetření prokážou patologii mnohem dříve, než se patologie projeví změnami morfologickými.

Léčba není nutná v případě, kdy dítě močí volně, spolupráce detruzoru a sfinkteru je synergická a močení je bez residua. Terapie také není třeba v případech kompletní denervace DMC, při hypoaktivitě sfinkteru, pokud se dítě kompletně vymočí. Kontinence zde nehraje žádnou roli. Nelze ovšem zapomínat na v čase se měnící dynamiku urodynamického nálezu a neurologického deficitu, vyžadující dlouhodobé sledování.

U opakovaně zjištěného významného residua moči po mikci (sono, katetrizace měchýře), tj. známkách detruzoro-sfinkterické dyssynergie (DSD) by měla být zavedena čistá intermitentní katetrizace (ČIK, viz dále) jako prevence poškození HMC (*Hanuš,1983; Dítě,1999; Krhut,2005b*). Permanentní katetr je méně vhodný, je ale indikován v prvních dnech po neurochirurgickém výkonu jako prevence infekce a jako léčba pooperačního míšního šoku, vyskytujícího se ve 3% (*Stoneking,2001*). Po prvním měsíci věku by mělo být doplněno UD vyšetření a nastavena další léčba.

Nedodržení výše uvedeného postupu i u nejmenších dětí může vést nejprve k hyperaktivitě a později dekompenzaci detruzoru, jeho nízké compliance, ureterohydronefróze, těžkému vezikoureterálnímu refluxu a opakovaným pyelonefritidám. Změny jsou často ireverzibilní, neovlivnitelné ani pozdější agresivní chirurgickou terapií.

To je také hlavním důvodem, proč se léčba vrozených neurogenních dysfunkcí historicky v čase mění. Dřívější absence alespoň základního funkčního (urodynamického) vyšetření u dětí s meningomyelokélou vedla k pozdější devastaci celého močového traktu, obtížně řešitelného jen náhradními derivacemi moči (ureterostomie, ureterosigmoideostomie, kompletní náhrady močového měchýře). Zlepšení diagnostiky a pochopení patofyziologie vedlo následně k zavedení ČIK, brzké medikamentózní léčbě, méně zatěžujícím výkonům (augmentace měchýře), popřípadě léčbě miniinvazivní. Dosavadním vrcholem je snaha o ovlivnění příčiny neurogenních poruch, tj. léčba neurostimulační/neuromodulační a pokusy o reinervaci dolních močových cest.

Medikamentózní léčba je indikována při nízké compliance detruzoru s Pdet překračujícím ke konci plnění 20 cm H₂O a/nebo při detruzorové hyperaktivitě s Pdet překračujícím 25 cm H₂O nebo mikčním tlakem překračujícím 75 cm H₂O (*Bauer,2007*).

Credeho manévr není obecně dovolen. Vyjimku tvoří nejmenší děti (kraniální poloha měchýře) s bezpečně hypoaktivním sfinkterem nebo jeho denervací. Spíše ale u nich dochází k vyprazdňování měchýře při běžné manipulaci. U dětí s vezikoureterálním refluxem je kontraindikován.

Antibiotika jsou indikována profylakticky během prvních týdnů po zavedení močového katetru, ČIK nebo u prokázaného VUR.

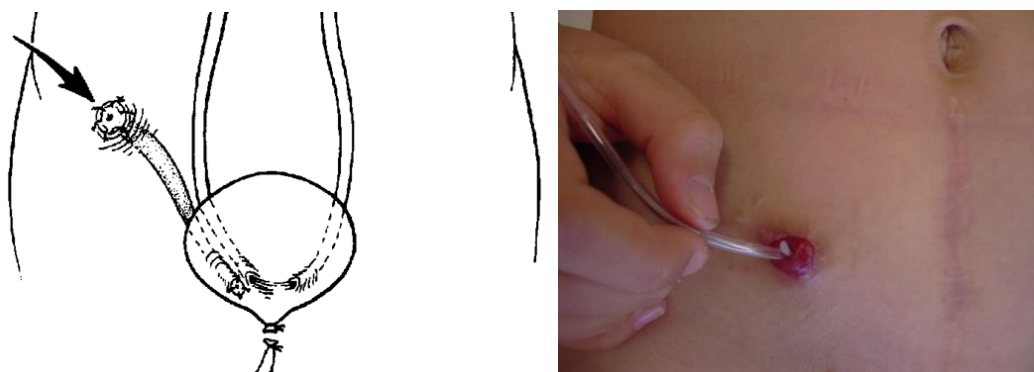
Vyšití nekontinentní vezikostomie může být použito výjimečně, jako dočasné řešení. Nejčastěji u dětí, u kterých by jinak byla indikována ČIK, ale rodiče toho nejsou schopni. Současně musí být ale volně průchodný ureterovezikální přechod, tj. volná cesta z dutého systému ledvin do močového měchýře.

Vezikoureterální reflux se vyskytuje se u 3-5% dětí s MMK, obvykle v kombinaci s nízkou compliance detruzoru, jeho hyperaktivitou a/nebo DSD (*Flood,1994*). Antibiotická profylaxe je doporučována u VUR II. a vyššího stupně, provedení DMSA ledvin u VUR III. a vyššího stupně. UD vyšetření a sono ledvin opakujeme zpočátku po půl roce, po stabilizaci stavu po roce, stejně jako MCUG. Před antirefluxní injektáží nebo antirefluxní reimplantací močovodu se snažíme vždy zlepšit resp. stabilizovat tlakové poměry DMC (*Kočvara,1988*). Jinak jsou indikace k intervenci stejné jako u ostatních dětí s VUR.

1.1.5.2. Čistá intermitentní katetrizace

Ve fázi plnicí je základním předpokladem udržení fyziologického tlaku v močovém měchýři přiměřený tonus jeho svaloviny, ve fázi vyprazdňovací především synergie sfinkteru a detruzoru. Není-li možné jí dosáhnout jinou cestou, je nutno moč vypustit arteficiálně (*Lapides,1972; Stöhrer,1994*), zavedením močového katetru, ať již uretrou nebo kontinentním stomatem. Cílem je zachování nízkotlakového rezervoáru, udržení elasticity jeho stěny, ochrana močového traktu a dosažení kontinence moči.

Obr.5 : Čistá intermitentní katetrizace kontinentním stomatem. Vlevo schéma, vpravo foto. Archiv KDCHOT FN Brno.



Jak bylo již dříve řečeno, intermitentní katetrizaci nevyžadují všechny děti s NDDMC, u jedinců se synergickým nebo hypoaktivním sfinkterem postačí sledování a pravidelné urodynamické kontroly. U pacientů s vysokým výtokovým odporem a následně velkým reziduem po vymočení však nasazena být musí. Ideální frekvence je každé 3-4 hodiny, tu je však nutno přizpůsobit příjmu tekutin a tlaku/kapacitě močového měchýře. V kombinaci s farmakologickou inhibicí hyperaktivního detruzoru představuje základní léčbu těžších NDDMC. Antibiotická profylaxe není dlouhodobě nutná. Vhodná je v iniciálních fázích pravidelné katetrizace a u dětí s vezikoureterálním refluxem.

Intermitentní katetrizace může být s výhodou použita k intravezikální aplikaci farmak, ovlivňujících aktivitu svaloviny močového měchýře. Počáteční nadšení (Greenfield,1991) ovšem poněkud pominulo po zjištění, že intravezikálně podávané léky mají podobné spektrum nežádoucích účinků jako při podávání perorálním (Ferrara,2001).

1.1.5.3. Medikamentózní léčba NDDMC u dětí

V současné době je již zaměřena na konkrétní receptory ve svalovině močového měchýře, sfinkterů a uretry.

- *Sympatická aktivita* je ovlivňována přes *alfa a beta receptory* (jímací fáze)
- *Parasympatická aktivita* probíhá přes *muskarinové receptory* v měchýři, v oblasti svěračů pak přes *nikotinové receptory* (vylučovací fáze)
- Nedílnou součástí správného mikčního procesu je *somatická inervace* dna pánevního

Hyperaktivita detruzoru

V léčbě dominují **anticholinergika** (muskarinové M3 receptory), blokující přenos acetylcholinu a snižující tonus detruzoru. Lze používat neselektivní muskarinová anticholinergika (oxybutynin, propiverin, tolterodin, trospium), které ale svým působením ovlivňují i jiné orgány s muskarinovými receptory (slinné žlázy, tračník, CNS, srdeční rytmus). Selektivní anticholinergika (darifenacin a solifenacin) mají výhodu, že působí jen na M3 receptory a mají méně nežádoucích účinků (Amarenco,2017).

Nejběžněji užívaným anticholinergikem u dětí je oxybutinin hydrochlorid. Jeho užití je dlouhodobě ověřené, bezpečné i u novorozenců a kojenců (Edelstein,1995). Účinnost je dána efektem anticholinergním (antagonista M3 receptorů), spasmolytickým, lokálně anestetickým a blokadou kalciových kanálů (Andersson,2001). Obvyklé dávkování je 0,1-0,2 mg/kg váhy dítěte 2-3x denně. K nežádoucím účinkům patří sucho v ústech, obstipace, zarudnutí, rozmazané vidění nebo zvýšená teplota (Šmakal,2006).

Účinným anticholinergikem je trospium, které neprochází hematoencefalickou bariérou a neovlivňuje kognitivní funkce. Výhodné jsou lékové formy s pozvolným uvolňováním (tolterodin ER), některé přípravky ale zatím nejsou v ČR registrovány (oxybutynin ER).

Možností, jak obejít metabolismus v GIT a játrech, je *náplastová forma* s pozvolným uvolňováním, v ČR zatím nedostupná. Vedlejším účinkem může být ale pruritus s lokální reakcí v místě aplikace. Možností, jak částečně eliminovat vedlejší účinky anticholinergik, je jejich *intravezikální instilace*. Využívá se s výhodou u pacientů, kteří provádějí čistou intermitentní katetrizaci (Brendler,1989; Dítě,2012). Frekvence a dávkování je stejné nebo o cca 1/3 vyšší než u perorálního užití.

Další volbou jsou **agonisté beta 3-adrenergických receptorů**, které zastupuje mirabegron. Nejčastějším vedlejším účinkem, vedoucím k přerušení léčby, je tachykardie. Dobrý efekt má mirabegron v kombinaci se solifenacinem. Zatím ale není dostatek studií, podporujících

duální léčbu hyperaktivity detruzoru v dětském věku. Jako prospěšná byla zatím prokázána kombinace oxybutynin a/nebo tolterodin a/nebo solifenacin.

U farmakorezistentních pacientů lze použít k léčbě hyperaktivity detruzoru intravezikální (intradetrizorickou nebo submukózní) **injektáž botulinumtoxinu** (Krhut,2003; Krhut,2007b). Ten zablokuje acetylcholinový přenos na neuromuskulární synapsi a zajistí dlouhodobou relaxaci detruzoru. Aplikace botulinumtoxinu je nejvíce efektivní u pacientů s hyperaktivním detruzorem a netlumenými kontrakcemi. U pacientů s nízkou compliance bez kontrakcí je efekt minimální. Nevýhodou botulinumtoxinu je jeho krátká účinnost (6-9 měsíců).

Hypoaktivita detruzoru

Primárně hypoaktivní detruzor je u NDDMC vzácný, spíše vzniká z přeplňování a dekompenzace detruzoru. Léčba je proto zaměřena na pravidelné vyprazdňování měchýře (ČIK), léky s nepřímým cholinergním účinkem (syntostigmin) se u dětí nepoužívají.

Hyperaktivita sfinkteru

U lehčích forem NDDMC lze užít léky, ovlivňující *lisosfinkter*, tj. alfa-lytika (tamsulosin, terazosin, afluzosin, doxazosin). Dosud není znám lék, který by umožnil izolovanou relaxaci *rhabdosfinkteru* uretry. Centrální svalová relaxancia, jako např. diazepam, mají sedativní účinek, který omezuje dávkování. V použitelných dávkách proto nezpůsobují obvykle žádné zlepšení. Centrální spasmolytika (baclofen, dantrolen) mají také velmi omezenou účinnost, častější je proto užití ČIK.

Hypoaktivita sfinkteru

Účinná medikace ke stimulaci hypoaktivního sfinkteru není doposud známa, léčba je zaměřena spíše na operační řešení.

1.1.5.4. Aplikace botulinumtoxinu do stěny močového měchýře

Při selhávající farmakologické léčbě těžké **hyperaktivity detruzoru** byl ještě v nepříliš dávnej době jedinou možností chirurgický zákrok, v posledních letech se do popředí dostávají i méně invazivní techniky.

Botulinumtoxin-A (BoNT-A) je proteinový komplex odvozený od toxinu Clostridium botulinum, který se za fyziologických podmínek v organismu rozloží a uvolní se čistý neurotoxin, blokující uvolňování acetylcholinu na neuromuskulárním přechodu. Působí nejen na motorické muskarinové receptory, ale současně na receptory sensorické (P2X3 a TRPV1). Systémová distribuce terapeutických dávek BoNT-A je malá. Lokálně se v humánní medicíně používá od konce 70. let (strabismus, blefarospasmus). V urologii se využívá ke snížení hyperaktivity detruzoru nebo sfinkteru, při neurogenních i non-neurogenních poruchách močového měchýře (Smith,2016). Redukuje zejména abnormální, netlumené kontrakce svaloviny (Tiryaki,2015). Intradetrizorová aplikace BoNT-A snižuje počet kontrakcí a intravezikální tlak, zvyšuje kapacitu močového měchýře (Marte,2012). Významné

vedlejší účinky v urologii nebyly popsány, použití u dospělých je již běžné, u dětí je publikovaných studií podstatně méně.

Označení botulinumtoxinu bývá v literatuře různé, používá se běžně botulotoxin, botulinumtoxin nebo botulinumtoxin A, podle firemních názvů nejčastěji onabotulinum toxin A (Botox) nebo abobotulinum toxin A (Dysport).

Dávkování :

Základní (dříve) : 10 UI botulotoxinu A (Botox) / kg váhy

30 UI botulotoxinu A (Dysport) / kg váhy

20–30 vpichů do detruzoru, mimo trigonum, ve 3 sagitálních řadách, při ředění 10 UI / 0,5 ml fyziologického roztoku, v maximální dávce 300 UI / pacienta, tj. 30 x 0,5 ml roztoku.

Novější : 5–8 UI botulotoxinu A (Botox) / kg váhy, maximální dávka 200 UI / pacienta, větší ředění je považováno za výhodnější.

Existují však i studie, srovnávající maximální dávku 100 a 200 UI (*Nitti,2013*) a dále různé dávky onabotulinumtoxinu a abobotulinumtoxinu. Ve studii, srovnávající efekt a dobu jeho trvání po aplikaci 300 UI onabotulinumtoxinu, 200 UI téhož a 750 UI abobotulinumtoxinu u 80/53/78 pacientů po první dávce, vychází nejlepe 300 UI prvního preparátu, abobotulinumtoxin jako horší a nejhůře 200 UI onabotulinumtoxinu (*Peyronet,2017*).

Otázkou, zda lze u neurogenních dysfunkcí ovlivnit jen hyperaktivní detruzor (s netlumenými kontrakcemi) nebo i detruzor akontraktilní, se zabývají *Tiryaki (2015)* a *Marte (2012)*. Zatímco první z nich při extratrigonální aplikaci BoNT-A v dávce 10 UI/kg dochází k závěru, že hyperaktivitu lze ovlivnit daleko lépe, druhý mezi ovlivněním hyperaktivity a akontraktility rozdíl nedělá. Sleduje vliv onabotulinumtoxinu A u pacientů s meningomyelokélou v dávkování 200 UI, maximálně 12 UI/kg , v ředění 20 ml/20 vpichů.

Další nedořešenou otázkou je místo aplikace. Tj. je-li nezbytná původně udávaná aplikace supratrigonální a dále, zda je výhodnější aplikace intradetruzorová nebo submukózní (*Šámal,2011*). Submukózní aplikace je ovšem považována za bezpečnější (*Schulte-Baukloh,2011*).

V některých případech selhání léčby abobotulinumtoxinu lze vyzkoušet s úspěchem onabotulinumtoxin a dobrým výsledkem. *Bottet (2018)* popisuje 56% pacientů, nereagujících na první preparát, s příznivou odezvou na preparát druhý. Naopak v některých případech může docházet ke zlepšení výsledků po intradetruzorové aplikaci, aniž by byl BoNT-A podán. V multicentrické studii u 557 pacientů srovnává *Nitti* účinek intradetruzorové aplikace 100 UI onabotulinumtoxinu A a placebo. Ke zlepšení všech parametrů došlo v poměru 60% : 30% (*Nitti,2013*).

Podrobně jsou vlastní zkušenosti s intradetrusorovou aplikací botulinumtoxinu popsány v klinické části a příloze této práce.

BoNT-A a sfinkter : Intrasfinkterická aplikace pomáhá eliminovat DS dyssynerii, následně i hypertrofii a hyperaktivitu detruzoru. Jedná se o reverzibilní chemickou sfinkterotomii, bez chirurgických rizik. Byla vyzkoušena jak u pacientů s míšními dysrafismy (*Dykstra,1990*), tak u nemocných s normálním neurologickým nálezem (*Fowler,1992*), výsledky však zatím nejsou zcela uspokojivé (*Franco,2007; Mokhless,2006*).

1.1.5.5. Neurostimulace a neuromodulace v dětském věku

Úvodem je vhodné vymezit a objasnit základní pojmy, v praxi často volně zaměňované. **Neurostimulací** rozumíme přímé řízení funkce cílového orgánu (detruzoru, sfinkteru), **neuromodulací** ovlivnění řídicího centra, vedoucího nepřímo i k ovlivnění cílového orgánu (*Krhut,2001; Krhut 2007a*). Velmi často se místo předpony neuro- užívá předpona elektro-, vzhledem k nejčastějšímu charakteru a genezi stimulů. Jsou však i případy, kdy je jednou metodou prováděna stimulace i modulace současně, pak je její správné označení opravdu obtížné. **Neurotizace** (neurorhaphy) je označení pro obnovení funkce periferního nervu pomocí jiného, neporušeného nervu nebo míšního kořene. Je známa z rekonstrukční neurochirurgie (*Houdek,2007; Haninec,2011*).

Elektrostimulace má v medicíně dlouhou historii, v medicíně je ve větší míře využívána od 2. poloviny 20. století (*Katona,1958*), v urologii o málo později (*Katona,1975; Godec,1975*). Z celé škály stimulací, více či méně účinných při ovlivnění dolních močových cest, jsou pro dětský věk vhodné jen některé.

Stimulace n. tibialis posterior (PTNS – posterior tibial nerve stimulation)

Metoda původně prezentovaná Stollerem (*Stoller,1987*), (SANS – Stollers afferent neurostimulation), později rozvíjená dalšími autory, u nás poprvé uvedena do praxe Krhutem (*Krhut,2001*). Principem metody je aferentní stimulace n. tibialis, jehož dráhy jsou vedeny k míšním segmentům S2-S4, tj. do místa shodného s lokalizací sakrálního mikčního centra. Výhodou metody je minimální výskyt nežádoucích účinků a dostupnost. V dětském věku se využívá spíše k ovlivnění non-neurogenních dysfunkcí DMC, u neurogenních je účinnost menší (*De Gennaro,2004*). Vzhledem k invazivitě, tj. nutnosti zavádění jehlových elektrod, má u dětí možná větší perspektivu neinvazivní alternativa téže metody, PRENS (perkutánní rezonanční elektromagnetická neurostimulace), aplikovaná (zatím u dospělých) na n. peroneus (*Rejchrt,2012; Rejchrt,2013*).

Sakrální neuromodulace (SNM – sakrální neuromodulace, SNS – sakrální neurostimulace, také perkutánní neuromodulace)

Metoda byla poprvé popsána v r. 1988 Tanaghem a Schmidtem (*Tanagho,1988*). Principem metody je stimulace senzitivních aferencí n. pudendus a pl. pelvicus na úrovni míšních kořenů S2-S4. Je založena na duálním principu. V první fázi je stimulací uvedených kořenů vysílán signál centrálním strukturám, které vnímají stav dna pánevního jako kontrahovaný. Jejich odpovědí je snížení aktivity parasymptiku a zvýšení aktivity sympatiku, výsledkem je potenciace jímacích schopností močového měchýře. Ve druhé fázi, vypnutím stimulace, nastane hyperreakce centra a periferie (rebound fenomen), tj. dojde ke zvýšení aktivity parasymptiku a kontrakci detruzoru.

I přes poměrně dlouhou dobu, po kterou je metoda zkoušena, nebyla zatím do klinické pediatrické praxe ve větší míře zavedena, i když se zkouší od roku 1997. Obtíže bývají spojeny se zaváděním stimulatoru a s růstem dětí, tj. nutností výměn komponent přístroje a reoperacemi. Jako první informuje o zkušenostech u dětí Haddad v r. 2010 (*Haddad,2010*), doposud největší soubor 105 dětí publikuje Dwyer, zaměřující se na zlepšení mikčních i defekačních dysfunkcí. Je popisováno zlepšení močové inkontinence v 88%, zmírnění urgencí v 67%, ovšem potřebu reoperace u 59% dětí (*Dwyer,2014*). Ostatní publikované studie pracují již s menším počtem dětí (*Groen,2012; Humphreys,2006; Stephany,2013*). Metoda je využívána především v léčbě non-neurogenních dysfunkcí, zkouší se však i terapie NDDMC a dysfunkčního eliminačního syndromu různé etiologie. Podmínkou provedení je však neporušený kořen S3, proto je použití metody u dětí s meningomyelokélou limitováno.

Transkutánní elektroneurostimulace (TENS)

Termín se obecně používá pro metody, stimulující inervační oblasti n. pudendus a pl. pelvicus. Stimulace je možná periferně - n.dorsalis penis ev. n.dorsalis clitoridis, suprapubicky nebo parasakrálně v oblasti S2–S3. Přesný mechanismus není jasný, pravděpodobně depolarizace somatických sakrálních vláken a inhibice detruzoru pomocí pudendo-pelvickeho reflexu. Metoda byla částečně účinná u dětí s NDDMC (*Tanagho,1992*), o něco lépe pak u non-neurogenních dysfunkcí DMC (*Tršinar,1996; Hoebeke,2001; De Gennaro,2011; Barroso,2006*). Slibné jsou u dětí výsledky parasakrálních perkutánních neuromodulací, vedoucí ke snížení aktivity detruzoru až v 51–78% (*Lordelo,2010*). Podobně jako předcházející metody, má TENS lepší výsledky u pacientů s non-neurogenními poruchami DMC.

Anogenitální (transvaginální, transrektální) neurostimulace

Metoda popsaná Godecem (*1975*), u dětí Gladhem (*2001*) a Tršinarem (*1996*), s minimálním účinkem na hyperaktivitu detruzoru u NDDMC.

Stimulace předních míšních kořenů (SARS – Sacral Anterior Roots Stimulation) + sakrální deaferentace (sakrální rhizotomie, SDAF)

Z obecného hlediska asi nejúčinnější a nejspolehlivější neurostimulační/neuromodulační metoda. Princip operace spočívá v provedení deaferentace S2–S3, která přeruší sakrální

mikční reflexní oblouk a vyloučí spontánní aktivitu detruzoru. Následuje implantace elektrod na přední kořeny S 3–4, jejich napojení na přijímač a implantace do podkoží břicha. Pomocí stimulatoru může pacient transkutánně elektricky stimulovat přední kořeny a ovládat detruzor (Brindley,1986; Sauerwein,1988). V České republice zavedl tuto metodu Doležel v roce 2001 (Doležel, 2002).

Pro děti není metoda bohužel vhodná. U míšních dysrafizmů jsou primárně poškozeny míšní kořeny a znemožněna tak implantace stimulační elektrody ke stimulaci. Růstem dítěte navíc dochází k dislokaci elektrody, jejíž výměna je technicky neproveditelná. Sakrální rhizotomie / deaferentace je navíc u vyvíjejícího se dítěte mutilujícím zákrokem.

Remodelace mikčního reflexního oblouku (Arteficial skin-CNS-bladder pathway)

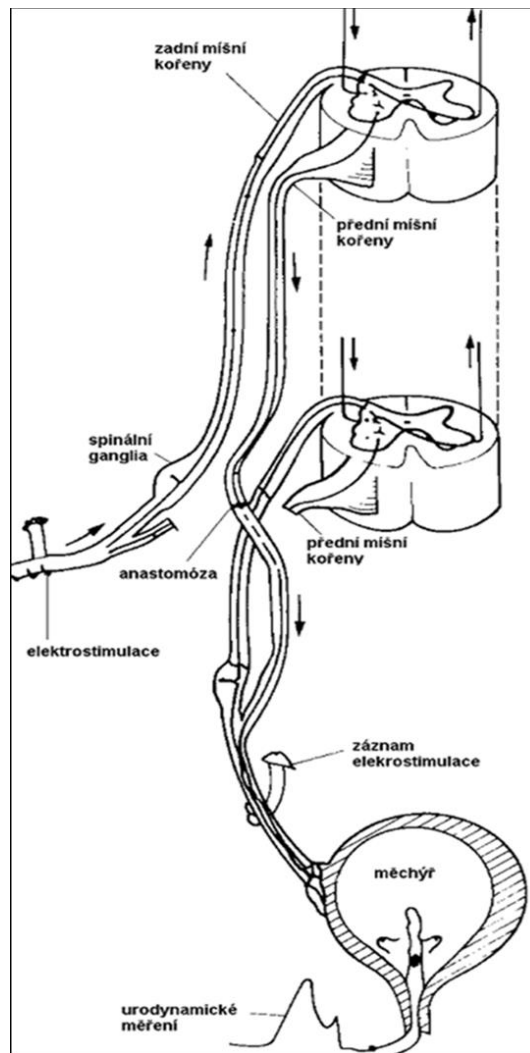
Příklad neurotizace (neurorrhaphy). V podání autorů (Xiao,1990; Kelley,2005) se metoda jeví jako velmi nadějná alternativa léčby těžkých NDDMC u pacientů s míšními dysrafizmy a transverzální lézí míšní. Základem výkonu je předpoklad, že motorické axony somatického reflexního oblouku jsou schopné se vhojit do autonomních preganglionárních nervů, reinervovat tím měchýřové parasympatické gangliové buňky a přenést somatickou reflexní aktivitu na hladkou svalovinu měchýře (Mackerle 2015; Zerhau,2016a,b), (Obr.6). Přes autorem opakovaně uváděnou 87% účinnost u dětí se spina bifida nebyl tento postup na jiných pracovištích klinicky (Peters,2014; Rasmussen,2015a,b; Tuite,2016a,b; Sievert,2016) ani experimentálně (Zerhau,2015; Zerhau,2016a,b; Lam van Ba,2018) shledán jako spolehlivý.

Podrobně jsou vlastní zkušenosti s remodelací mikčního reflexního oblouku uvedeny v experimentální části této práce.

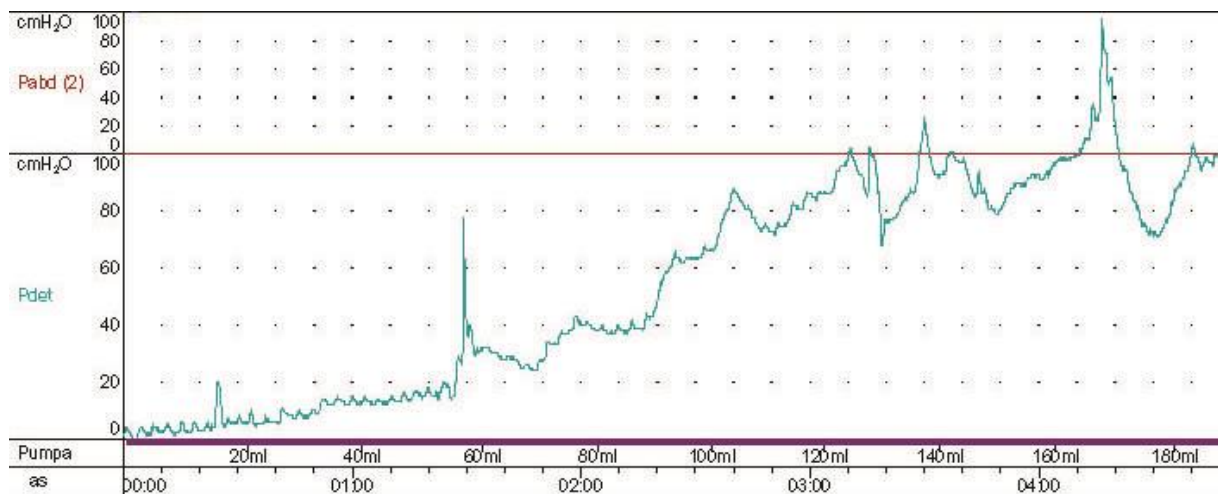
1.1.5.6. Chirurgická léčba těžkých NDDMC

Chirurgická léčba je indikována, jestliže selžou konzervativní, tj. medikamentózní a miniinvazivní postupy směřující ke snížení intravezikálního tlaku (compliance), snížení frekvence netlumených kontrakcí detruzoru, eliminaci detruzoro – sfinkterické dyssynergie a k umožnění pravidelného a dostatečného vyprazdňování močového měchýře. Ostatní dysfunkce detruzoru a sfinkteru jsou méně časté, méně frekventní je také jejich chirurgické ovlivnění.

Obr.6 : Základní schéma remodelace mikčního reflexního oblouku. Podle Xiaa (1990).



Obr.7 : Plnicí cystometrie u pacienta s hyperaktivitou detruzoru, nereagující na konzervativní léčbu. Archiv KDCHOT FN Brno.



V následujícím přehledu uvádím základní chirurgické metody, ovlivňující či nahrazující především hyperaktivní a non-compliantní detruzor, spolu s DSD nejčastější to patologie NDDMC. Stručně tedy popisují operace, mající vztah k tématu této práce. Není mou ambicí popsat všechny existující experimentální či klinicky ověřené metody, o těch byly jinde sepsány tisíce stran.

1.1.5.6.1. Kožní (nekontinentní) vezikostomie

U dětí neschopných spontánní mikce, u kterých není možné vyprazdňovat močový měchýř intermitentní katetrizací, ať již uretrou nebo kontinentním stomatem, přichází v úvahu nekontinentní vezikostomie. Důvody bývají nejčastěji anatomické, technické (neschopnost rodičů zavést močovou cévku) nebo sociální (neochota nebo mentální neschopnost rodičů). U nejmenších dětí, u kterých je předpoklad dalšího vývoje močového traktu a není vhodné se rozhodovat pro definitivní typ derivace moči, je výkon jako dočasné řešení indikován i u zcela spolupracujících rodičů.

Obr.8 : Nekontinentní vezikostomie. Archiv KDCHOT FN Brno.



Principem operace je vytvoření komunikace mezi lumenem močového měchýře a kožním povrchem podbřišku, umožňující volný odtok moči z těla pacienta. Lokalizace vezikostomie by měla být v podbřišku, současně však v horní části močového měchýře. Důvodem je jednak prevence prolapsu zadní stěny měchýře do stomie, jednak alespoň částečná prevence ztráty objemu a compliance měchýře, snadněji vznikající při umístění stomie v blízkosti trigona. Dalšími možnými komplikacemi nekontinentní vezikostomie je striktura nedostatečně prostorného stomatu, tvorba konkrementů a lokální dermatitida (*Hurwitz, 1974*).

1.1.5.6.2. Augmentace močového měchýře, využívající část gastrointestinálního traktu

Smyslem augmentací močového měchýře je vytvoření nízkotlakého rezervoáru o dostatečné kapacitě. Dostatečným tlakovým rozdílem mezi dutým systémem ledvin a močovým měchýřem je chráněn ledvinový parenchym, snížena pravděpodobnost recidivujících infekcí močových cest a podpořena kontinence moči. To vše za předpokladu, že předchozí medikamentózní či jiná konzervativní terapie selhala, tj. přetrvává vysoký tlak detruzoru a malá kapacita močového měchýře.

Cystoplastika/augmentace nezlepší vyprazdňování močového měchýře, naopak, spontánní vyprázdnění může být obtížnější a je často třeba indikovat intermitentní katetrizaci, uretrou nebo vytvořeným kontinentním stomatem.

Pooperační velikost rekonstruovaného měchýře má umožnit vyprazdňování v přijatelných intervalech (4 hodiny), intravezikální tlak by měl být co nejnižší, v každém případě pod 40 cm H₂O, bez netlumentých kontrakcí během plnění.

Princip konstrukce : rozpolcením stěny (svaloviny) močového měchýře ve frontální nebo sagitální rovině přerušíme hypertrofický detruzor, do rozevřeného měchýře vsijeme záplatu z vybraného úseku gastrointestinálního traktu (GIT). Jako materiál je k augmentaci nejčastěji použit resekovaný segment z GIT, tj. část žaludku, ilea, céka nebo sigmatu. Podle toho se tedy jedná o gastrocystoplastiku, ileocystoplastiku, cékocystoplastiku (méně často) nebo sigmoideocystoplastiku. Resekát žaludku není třeba dále upravovat, části střeva je nutno podélně protnout, tzv. detubulizovat, cirkulární tvar změnit na plošný, se současným protětím cirkulární svaloviny.

Metabolicky výhodná, ale chirurgicky náročnější je kombinace žaludku a střeva – tzv. kompozitní náhrada.

Výběr segmentu GIT

Žaludek – výhody: při jemné preparaci a gastroepiploika dx. je resekovaný segment z velké křiviny žaludku dobře mobilní, zejména u štíhlých malých pacientů. V případě potřeby je do žaludeční stěny technicky snadné implantovat močovody nebo vytvořit kontinentní chlopeň stomatu (dobře oddělitelná sliznice od seromuskulární části stěny). Další vlastnosti souvisejí s funkcí stěny žaludku – menší prostupnost pro dusíkaté látky a metabolity obsažené v moči, menší produkce hlenu, acidifikace moči pak příznivě snižuje riziko uroinfektů. Nevýhody žaludku: především častá přítomnost tzv. hematuricko – dysurického syndromu, často velmi obtěžujícího pacienty se zachovalou senzitivitou. Komplikovanější operační postup, pokud je operace otevřená, pak nutnost velké operační rány.

Ileum – výhody: u velké části pacientů je alespoň část střeva dobře mobilní, s dobrým krevním zásobením. To bohužel neplatí u některých dětí s míšními dysrafismy, kde je výhodnější použít část sigmatu. Použitá část ilea se vyznačuje velkou elasticitou, tj. podstatným zvýšením compliance rekonstruovaného měchýře. Nevýhody ilea : resekce větší části střeva může vést k nutričním problémům a karenci vitamínu B 12, obtížněji se

napojují močovody (submukózní tunel je většinou technicky neproveditelný) a pooperačně dlouhá léta přetrvává výrazná produkce hlenu.

Ileocékum – výhody: široká cékální část dodává velkou porci plochy augmentátu, ileální část potom elasticitu (compliance). Ileocékální část střeva má dobré a mobilní cévní zásobení. Nevýhody: Diskutabilní je vliv ztráty ileocékální chlopně na trávicí trakt. Popisovány a jinými popírány jsou zažívací potíže, zejména průjmy u pacientů s neurogenním postižením orgánů malé pánve.

Sigmoideum – výhody: zejména u dětí je většinou velmi mobilní, velký průměr střeva je vhodný k náhradě větší části měchýře, není třeba resekovaný segment skládat do „U“, „W“ atd., resekát může být kratší. Stejně jako u žaludku se dobře napojují močovody a vytváří chlopeň kontinentního stomatu. Nevýhodami sigmatu jsou menší elasticita stěny, často přetrvávající tonické kontrakce a produkce hlenu podobně jako u ilea.

Metabolické a nutriční následky použití střeva a žaludku k rekonstrukci DMC

Úměrně závažnosti operace mají cystoplastiky vliv na vnitřní prostředí organismu. Následky se mohou projevit brzy, ale i mnoho let po zákroku. Většina komplikací je způsobena změnou pohybu iontů a dusíkatých látek mezi močí a organismem. O závažnosti rozhoduje volba GIT segmentu, velikost resorbční plochy, čas expozice, koncentrace látek v moči, výchozí stav ledvinných funkcí a pH vstřebávané tekutiny.

a) Elektrolytové dysbalance

Žaludek - hypochloremická hypokalemická metabolická alkalóza. Léčbu alkalóza většinou nevyžaduje, vyjíměčně podávání KCl a NaCl.

Ileum, colon - hyperchloremická metabolická acidóza. Je nutné trvalé sledování vnitřního prostředí (Astrupu) a jeho normalizace, jinak později dojde k poruše metabolismu kalcia a dekalcinaci kostí. Již při počínající acidóze je nutné dlouhodobé podávání natrium bikarbonátu (Vinarsoda, Schollův roztok).

b) Osteomalácie a porucha růstu kostí

Může vzniknout při dlouhodobém zanedbávání kontrol vnitřního prostředí, příčinou je především dlouhodobá metabolická acidóza. Následná demineralizace kostí bývá spojena se slabostí a bolestmi kostí, uvolněné kalcium je vylučováno močí, dochází ke zvýšenému riziku urolitiázy. Léčba spočívá v prevenci, pravidelných kontrolách vnitřního prostředí (Astrup !).

c) Urolitiáza (obr.9)

Rizikovým faktorem jejího vzniku je uroinfekt, přítomnost hlenu, alkalická moč a hyperkalciurie. Nutná je především prevence - proplachy močového měchýře, dostatečná diuréza, acidifikace moči a sledování metabolického stavu pacienta. Léčba již vzniklého konkrementu se neliší od obvyklých postupů, při uzávěru uretry a kontinentním stomatu není však většinou možný ascendentní přístup do močovodů.



d) Uroinfekce

Nejedná se o metabolickou komplikaci, spíše společně s nimi vzniká. I přes často používanou ČIK dochází ke klinicky manifestovaným uroinfektům zřídka, většinou se jedná jen o asymptomatickou bakteriurii. Rizikovým faktorem je vezikoureterální reflux.

e) Nutriční problémy

Při rozsáhlé resekci terminální části ilea může dojít k poruchám ve vstřebávání žlučových kyselin, k pokles hladiny vitamínu B₁₂ a k průjmům. Záleží na délce resekovaného ilea, např. při resekci 80 cm byl popsán deficit vitamínu B₁₂ u 35% pacientů (Akerlund, 1989), zatímco u pacientů s použitím ileocéka, tj. menší resekci ilea, nebyl deficit vitamínu B₁₂ popsán (Stein, 1998). Další důležitou skutečností je fakt, že receptory pro vitamín B₁₂ jsou lokalizovány především v nejdálší části ilea. Prevence hypovitaminózy B₁₂ je tedy v použití menší části ilea (výhoda ileocékálního segmentu) nebo ponechání cca 15 cm terminální části v případě použití pouze ileálního segmentu.

Tvorba hleny v cystoplastice

Hlen je produkován sliznicí všech enterocystoplastik, nejvíce tlustým stěvem. Jeho tvorba je spojena se zvýšeným výskytem urolitiázy a uroinfekcí v augmentovaném měchýři (viz výše). Pro bakterie je hlen živnou půdou, při tvorbě konkrémentu působí jako jeho nidus. Hlen a bakteriurie se při tvorbě konkrémentů vzájemně doplňují. Při tvorbě většinově struvitových konkrémentů hrají důležitou roli ureázu-produkující organismy, dalším rizikovým faktorem je hypocitraturie (Palmer, 1993).

Kromě výše uvedeného má hlen výraznou mechanickou zápornou roli sám o sobě, a to zejména u cévkujících se pacientů. Především u nejmenších, kteří mohou používat pouze cévky malého kalibru, dochází pravidelně k ucpání lumina cévky hlenem. Následkem je neúplné vyprázdnování močového měchýře, a to i opakovaně, zvyšování intravezikálního

tlaku s negativním dopadem na horní močové cesty a s rizikem eventuální perforace cystoplastiky (viz dále). Pacienti resp. jejich rodiče musejí být o rizicích a jejich předcházení (proplachy, dostatečná diuréza, rotace a pohybování cévkou při katetrizaci) dobře instruováni. Předpoklad nedostatečné pooperační spolupráce po zhotovení cystoplastiky u cévkujícího se pacienta musí být brán jako kontraindikace zamýšleného výkonu.

Onkologická rizika cystoplastik

Podobně jako u ureterosigmoideostomií, existuje u enterocystoplastik zvýšené riziko malignity měchýře. Jedná se především o adenokarcinomy s obtížně stanovitelnou dobou latence po vytvoření cystoplastiky (Kropp,2007), u nichž není zcela jasná etiologie a patogeneza. Velká incidence histologických abnormit byla pozorována podél anastomózy střevní části segmentu s měchýřovou stěnou. Současně byla zjištěna korelace mezi výskytem karcinomu a hladinou N-nitrosaminů v moči (Nurse,1989). Jejich hodnota byla trvale vyšší u pacientů se zánětlivými změnami nebo infekty v cystoplastikách a u cévkujících se pacientů. Obecně, riziko tumorózních změn je všude, kde přichází střevní sliznice do styku s urotem (Shokeir,1995). Naproti tomu existují práce, uvádějící vznik tumoru výhradně v měchýřové části (Barrington,1997a). Dalším faktorem, zvyšujícím možnost vzniku karcinomu je hladina TGF beta. Ta pravděpodobně povzbuzuje buněčnou proliferaci a aktivitu fagocytů produkujících nitrosaminy a volné kyslíkové radikály. Pokud je současně snižená hladina selenia, „požirače“ volných kyslíkových radikálů, riziko karcinomu se zvyšuje (Barrington,1997b).

Vzhledem k tomu, že pouhé cytologické nebo biochemické sledování cystoplastik v prevenci karcinomu není zatím dořešeno, zůstává jedinou možností cystoskopické vyšetření močového měchýře s eventuálním odběrem moči na cytologii. A to vzhledem k předpokládané možné době vzniku karcinomu 6–10 let po vytvoření cystoplastiky a následně každé 1–2 roky (Nurse,1989).

Ruptura cystoplastiky (Obr.10)

Jedná se o relativně vzácnou, ale závažnou komplikaci, způsobující náhlou příhodu břišní, peritonitidu a ve včas nerozpoznaných a neléčených případech i smrt (Couillard,1993). V typu použitého augmentátu přitom není rozdíl.

Jednoznačná etiologie ruptury resp. perforace není známa, nicméně rizikovým faktorem je intermitentní katetrizace (Elder,1988), zvažuje se také ischemie stěny náhrady (Crane,1991). Velmi pravděpodobná a nejlogičtější je však multifaktoriální etiologie - opakované přepřívání měchýře s postupnou redukcí tloušťky jeho stěny, následná redukce prokrvení a ischemie stěny, opakované infekty, reziduální hyperaktivita měchýře a dlouhodobá mikrotraumatizace augmentovaného segmentu nešetrně zaváděným katetrem, jak vyplývá i z našich zkušeností (Zerhau,2006).

Obr.10 : Ruptura cystoplastiky. Intraperitoneální extravazace moči na cystografickém snímku. Archiv KDCHOT FN Brno.



Z nejpravděpodobnějších příčin perforace vyplývá i její prevence. Časté, pravidelné a úplné vyprazdňování měchýře, šetrné zavádění cévky, proplachy měchýře odstraňující hlen, dostatečná diuréza, samozřejmě spojená s dostatečnou frekvencí močení nebo katetrizace. Rizikovou skupinou jsou především cévkující se chlapeci v adolescentním věku. Ti se již o vyprazdňování cystoplastiky starají sami, chybí jim však pocity plnosti měchýře a rizika nedostatečné péče o augmentovaný měchýř podceňují.

1.1.5.6.3. Augmentace močového měchýře, zachovávající urotel

Autoaugmentace (detrusorectomy, detrusorrhaphy)

Principem autoaugmentace močového měchýře je incize nebo parciální excize hypertrofického detruzoru s ponecháním intaktní mukózy. Tato po uvolnění vytvoří jakýsi divertikl, zvětšující kapacitu močového měchýře. Popisované výsledky jsou rozporuplné, u neurogenních měchýřů spíše špatné (Marte,2002; MacNeily,2003). Proto je autoaugmentace indikována spíše u pacientů, u kterých je vážná kontraindikace použití střevního segmentu.

Seromuskulární enterocystoplastika

Metoda byla vyvinuta ve snaze zabránit problémům, vznikajícím při kontaktu moči se sliznicí trávicího traktu, se současným použitím svaloviny segmentu GIT. Popisovány jsou dvě varianty. V první je excidován detruzor, ponechána sliznice močového měchýře a na ni našit resp. přiložen seromuskulární střevní lalok (Dewan,1994). Ve druhé variantě není zachována sliznice s urotemem a zmíněný lalok je vsít do rozpolceného močového měchýře (Lima,1995). Nehledě na technickou obtížnost demukozace střeva i močového měchýře, je jak přihojení epitelu ke střevnímu laloku, tak jeho nová epitelizace krajně obtížná a diskutabilní, jak mohu potvrdit i z vlastních zkušeností v experimentu na psech (Mráz,1989; Mráz,1992).

Ureterocystoplastika

Vzácně může být k augmentaci použit podélně rozpolcený megaureter, přebývající např. při odstraňování afunkční ledviny (Hanuš,1998). Jednoznačná výhoda spočívá ve zvětšení močového měchýře orgánem, pokrytým urotelem, nevýhodou je nižší compliance stěny ureteru ve srovnání jak se zdravým detruzorem, tak např. s detubulizovaným ileem.

1.1.5.6.4. Kompletní náhrady močového měchýře

Kompletní náhrady močového měchýře zařazují do přehledu chirurgické léčby spíše z historických důvodů (viz dále), v současné době by k jejich konstrukci při řádné diagnostice a včasné konzervativní léčbě NDDMC dětí neměla existovat indikace.

Náhrady močového měchýře můžeme rozdělit na náhrady ortotopní a heterotopní. První předpokládají funkční svěrač uretry a jsou tudíž pro neurogenní dysfunkce nepoužitelné, ve druhém případě se jedná o kompletní náhradu dolních močových cest s vyústěním náhrady uretry (kontinentního stomatu) do pupku nebo podbřišku, tudíž zcela nezávislé na stupni morfologické a funkční deteriorace DMC. Jako takové byly v historii a mohou kdykoli být k rekonstrukci devastovaných DMC použity.

Pro potřeby léčby zanedbaných a devastovaných močových cest mohou být tedy indikovány tzv. heterotopní rezervoáry moči. Jako materiálu k jejich konstrukci se nejčastěji používá týchž segmentů gastrointestinálního traktu, jako k entero- a gastrocystoplastikám, tj. částí žaludku, ilea, ileocéka, céka a sigmatu. Mají proto všechny mechanické výhody, nevýhody a metabolická rizika použitého „materiálu“, uvedené v předchozím textu o augmentacích, potencované ovšem velikostí resekovaného segmentu GIT.

Z těchto důvodů je třeba mít na paměti, že :

- Není vhodné konstruovat heterotopní rezervoár pouze z resekátu žaludku. Riziko hematuricko – dysurického syndromu je příliš velké, použitelná plocha žaludku pro zhotovení kompletní náhrady přitom příliš malá. Pokud žaludeční náhrada, pak kompozitní, tj. kombinace žaludek – střevo.
- Vzhledem k nutnosti velké resekce ilea není příliš vhodný ani čistě ileální rezervoár (Kock,1978). Jak již bylo uvedeno, při velké resekci terminální části ilea hrozí riziko nutričních problémů a hypovitaminózy B12.
- Nevýhodou ileální náhrady je i obtížnější antirefluxní reimplantace močovodů. Submukózní tunel pod ileální sliznicí je velmi obtížně technicky proveditelný a je třeba použít např. Le Ducovu metodu (Le Duc,1987) ureteroileální implantace. Spočívá v discisi mukózy pod implantovaným močovodem, jejím oboustranném částečném podminování, adaptačním přichycení na stěnu močovodu a ponechání k následné kompletní epitelizaci adventicie močovodu.
- Totéž platí pro konstrukci chlopně kontinentního stomatu rezervoáru. Submukózní tunel je u ileálního rezervoáru vhodnější nahradit jiným kontinentním mechanismem, viz dále.

Do současné doby bylo ke konstrukci náhrady močového měchýře použito nejrůznějších typů střevních segmentů, včetně ilea, vzestupného tračníku a ileocékální oblasti (Kock,1989; Goldwasser,1986; Studer,1988; Jarolím,1988; Jarolím,1989), sigmatu a rektosigmatu (Ong,1970; Jarolím,1996). Základem k dosažení nízkotlakého rezervoáru s dostatečnou compliance je u všech detubulizace střevního segmentu. Pokud je provedena, jeví se všechny shora jmenované segmenty ke konstrukci náhrady použitelné.

Zde je namístě popsat chování exkludovaného střevního segmentu a důsledek jeho podélného protětí. Za normálních okolností se střevo kontrahuje v intervalech. Tyto kontrakce však mají různý charakter – jsou fázické a tonické. Jisté stimuly mohou vyvolat i tzv. „mass contractions“, tj. mohutné stahy, zejména na silnějším tlustém střevě. Kontrakce jsou řízeny a kontrolovány rytmickými elektrickými impulsy, postupujícími podél střeva. Tyto pak při kruhovém střevním průsvitu indukují cirkulární kontrakce, postupující jako kontrakční vlna. Protětí střeva podél podélné osy a antiperistaltické uspořádání střevního segmentu před sešitím náhrady zruší průběh podélně probíhajících impulsů. Kontrakce přestanou být koordinované a tím schopné vytvoření vysokého intraluminálního (intravezikálního) tlaku. Čím větší část použitého střeva je takto složena do záhybů, tím větší je stupeň poruchy koordinace a kontrakčního tlaku (Hinman,1989). Jak se zdá, méně již záleží na tom, jakým způsobem jsou jednotlivé části střevního segmentu vzájemně sešity (srovnatelnost např. Mainz pouch a neoveziky typu Le Bag).

Důležité je však zachování jednak vzájemné antiperistaltické pozice střevních segmentů, jedna vytvoření sférického tvaru měchýře. Platí zde totiž Pascalův a Laplaceův zákon, dle nichž se tlak v kapalině šíří rovnoměrně všemi směry a současně při konstantním napětí stěny rezervoáru je tlak v kapalině uvnitř nepřímo úměrný poloměru tohoto tělesa (Hinman,1989).

$$P = T / r$$

P – tlak

T – napětí stěny

r – poloměr tělesa

Otázka ideálního výběru střevního segmentu ke konstrukci rezervoáru nebude zřejmě nikdy definitivně zodpovězena. Důležité jsou technické a mechanické faktory, cévní zásobení střevních segmentů, jejich manipulovatelnost, otázky metabolického ovlivnění organismu, otázky sekrece hlenu atd. Do hry však vstupuje i osobní přístup, možnosti a zkušenosti operátora, které jsou pak pravděpodobně faktorem rozhodujícím.

1.1.5.6.5. Kontinentní vezikostomie

Kontinentní vezikostomie vytváříme u dětí s těžkou NDDMC obecně ze dvou důvodů.

První – močová trubice není přítomna nebo není funkční. Jedná se o děti s kompletní náhradou močového měchýře a o pacienty po uzávěru uretry pro její neřešitelnou inkompetenci.

Druhý – močová trubice je přítomna, ale pro pacienta (nebo častěji pacientku) je velmi obtížné ji k samoobslužné katetrizaci používat. Jedná se především o paraplegická děvčata, u nichž každé cévkování uretrou představuje složitý přesun z vozíku např. na WC, kde se velmi

obtížně trefují do uretry. Vše komplikuje jejich častá obezita a se základní chorobou související porucha hybnosti a koordinace pohybů. Kontinentní stoma však využívají i chlapci, kteří si neopatrným cévkováním poškodili uretru nebo jim katetrizace stomatu neklade tak vysoké nároky na soukromí, jako cévkování uretrou.

Rezervoárem, ze kterého je moč cévkována, může být jak neupravovaný původní močový měchýř, cystoplastika nebo kompletní náhrada měchýře.

Obr.11 : Cévkování kontinentní apendikovezikostomie. Archiv KDCHOT FN Brno.



Nejčastěji konstruovaným stomatem je antirefluxně implantovaný appendix (obr.11). Jeho funkce je založena na tzv. „Mitrofanoff principle“. Popsán byl v r. 1980 (*Mitrofanoff,1980*) jako izolovaný appendix antirefluxně implantovaný do močového měchýře a ústící do podbřišku. Mechanismus je založen na principu chlopně, u níž je rezervoárový tlak přenášen proti stěně a komprimuje lumen výtokového kanálu. Navíc je přítomná peristaltická aktivita lumina, která vyvine vždy vyšší tlak, než je uvnitř rezervoáru (až 3x). Tento tlak se zesiluje jak při přetrvávajících kontrakcích rezervoáru, tak např. při Valsalvově pokusu. Při vlastní konstrukci je appendix izolován a ponechán na mezenteriolární stopce, zprůchodněn resekci apexu, jedním koncem našit do měchýře (rezervoáru), druhým do podbřišku nebo pupku.

Na Mitrofanoffově principu je založeno obdobné možné použití ureteru nebo tuby ovaria, nejčastěji však tubulárního útvaru, vytvořeného z krátkého resekátu ilea jeho podélným protětím a příčným sešitím – „Yang - Monti procedure“ (*Lemelle,2004*). Samozřejmostí je jeho ponechání na mezenteriolárním stopce. Její délka se stává jediným limitujícím faktorem ke konstrukci tohoto stomatu.

V minulosti byly zkoušeny a vytvořeny i další kontinentní mechanismy. Koffův (*Koff,1987*) využívá hydrostatického tlaku moči v ileální manžetě, obepínající vlastní výtokový kanál, u Mrázovy „flap valve“ je chlopeň tvořena intraluminálně implantovaným, šikmo seříznutým segmentem ilea (*Mráz,1994b*). Tímto výtokovým mechanismem byla opatřena i část našich pacientů s kompletní náhradou močového měchýře (*Zerhau,1999*).

Komplikacemi kontinentních stomat jsou nejčastěji striktury, a to zejména v jejich kožní části. Apendikální stomata jsou postižena nejčastěji, vzhledem k úzkému lumen, z hlediska udržení kontinence jsou však nejspolehlivější (Deuker,2016). Problémy s cévkováním bývají naopak u stomat se širším a delším kanálem, prevencí je co nejmenší možná délka lumina stomatu. Jeho intramurální (měchýřová) část, tvořící chlopeň, by měla být naopak dostatečně dlouhá, udávané jsou cca 2 cm. Na kontinenci má vliv i umístění stomatu na břišní stěně. Úniky moči jsou častěji udávány u stomat, ústících do pupku. Zatímco stomata v pravém podbřišku procházejí částí m.rectus abdominis, jehož napětí může kontinenci příznivě ovlivňovat, umístěním do pupku tuto výhodu ztrácejí (De Jong,2008).

1.1.5.6.6. Nekontinentní derivace moči

Nekontinentní močové derivace se v současné době využívají především jako dočasné řešení odvodu moči z ledviny nebo močového měchýře, u dětí velmi malých, u kterých rozhodnutí o typu trvalé derivace ještě není možné. Další možností je trvalé použití u těžce postiženého dítěte nebo u pacienta nespolutracujícího, u kterého není předpoklad zlepšení ani v budoucnu.

Ke krátkodobým nekontinentním derivacím patří *punkční epicystostomie a punkční nefrostomie*, podle požadované úrovně derivace moči. Výhodou těchto výkonů je rychlost zavedení pod sonografickou kontrolou, stejně jako snadnost jejich extrakce, nezanechávající jizvy či jiné závažnější pooperační změny. Výhodou je i možnost zavedení v lokální anestezii, u malých dětí však dáváme vždy přednost punkci v anestezii celkové. K možným komplikacím patří krvácení, poranění okolních orgánů, dlouhodobě infekce močových cest či okolí stomického kanálu a ucpání cévky koagulem nebo buněčným detritem.

Nejčastěji používanou dočasnou derivací moči bývá *nekontinentní vezikostomie*. Jak již bylo řečeno, u nejmenších dětí je obvykle využívána pouze dočasně, u pacientů těžce tělesně postižených nebo nespolutracujících může být využita jako derivace trvalá.

U pacientů s dysfunkční ureterovesikální junkcí byla *kožní ureterostomie* až do 50.let 20. století nejužívanější formou močové derivace. Jako první ji použil Le Dentu (Le Dentu,1889) již koncem 19. Století, od té doby se používá dodnes. Stále je velmi populární pro jednoduchost svého provedení, nízkou mortalitu a možnost použití i u rizikových pacientů. Nedochozí při ní k elektrolytovým dysbalancím, je vhodná i pro pacienty s již existujícím poškozením ledvinných funkcí. Před střevními konduity má výhodu v tom, že se vyhýbá otevření střevního traktu, čímž je eliminována možnost kontaminace operačního pole jeho obsahem, nebezpečí střevních adhezí a obstrukcí. Celá operace se provádí extraparitoneálně, rychleji a snadněji. Komplikacemi bývají především stenózy kožní části stomie, při městnání pak infekty močových cest a tvorba konkrementů. Nutnost nošení dvou urostomických sáčků u nejmenších dětí odpadá, většina z nich přechází později na jiný typ derivace. *Kožní pyelostomie* je nejvíce kraniální variantou ureterostomie, s velkým rizikem pyelonefritidy, u dětí téměř nepoužívaná.

Možností, jak snížit riziko striktur a pyelonefritid u nekontinentních derivací, jsou *konduity*. Jedná se o interpozici střeva (ev. části žaludku) mezi ureter a kožní povrch, s možností antirefluxního napojení močovodu. Nejznámější je konduit Brickerův (*Bricker, 1950*), ureteroileální, lze však použít i jiné části GIT - konduit kolonický (*Mc Dougal, 1998*), ileocékální (*Zinman, 1975*) nebo jejunální (*Clark, 1973*). Pro děti jsou však konduity dnes spíše historickou záležitostí.

Vzhledem k tomu, že tématický počátek této práce sahá do doby, kdy *ureterosigmoideostomie* byla u dětí s devastací dolních močových cest ještě užívána, zařazují ji do přehledu. Jedná se o řešení na pomezí derivací kontinentních a nekontinentních. První uměle chirurgicky řešenou močovou derivací byla *ureterosigmoideostomie* provedená roku 1851 (*Simon, 1852*). Nelze nezmínit českého chirurga K. Maydla (*Maydl, 1894*) a jeho implantaci terčíku močového měchýře s ústími močovodů do sigmatu. Základ moderních submukózních (antirefluxních) anastomóz však položili Coffey (*Coffey, 1928*) a Goodwin (*Goodwin, 1953*).

K výhodám *ureterosigmoideostomie* patří menší peroperační i pooperační zátěž nemocného, než při konstrukci kontinentní neoveziky, a využití análního svěrače bez nutnosti nošení urinalu. Zásadní nevýhodou je však častá anální inkontinence a navíc všechna rizika spojená s dlouhodobým kontaktem moči se střevní sliznicí, popsaná v kapitole o náhradách močového měchýře. Rezorbční plocha zde navíc není omezena velikostí resektovaného střeva.

1.1.5.6.7. Výkony na hrdle močového měchýře

Ke starším chirurgickým výkonům patří endoskopické discise hrdla močového měchýře a sfinkterotomie (*Hradec, 1982*). U pacientů s s NDDMC a DSD byly využívány k uvolnění odtoku moči z močového měchýře, avšak za cenu trvalé inkontinence.

O intervencích posilujících uzávěrový aparát měchýře lze uvažovat, pokud je normalizován intravezikální tlak, zajištěna pravidelná evakuace močového měchýře a sfinkterový aparát přesto není schopen zajistit kontinenci. Nejspolehlivější a u dětí nejvíce užívané jsou rekonfigurace hrdla a prodlužování uretry (*Young-Dees-Leadbetter, Kropp, Mollard, Pippi-Sale, Koff, Mitchell*).

Periuretrální injektáže jsou málo účinné, závěsné a slingové operace se u rostoucích dětí téměř neužívají, stejně jako implantace umělého svěrače, vzhledem ke dlouhodobým problémům s protruzí do uretry. Terminálním řešením je definitivní uzávěr uretry resp. hrdla měchýře, např. u paraplegických pacientů, vyprazdňujících se kontinentním stomatem.

1.1.5.6.8. Operační léčba obstipace/inkontinence stolice – kontinentní nálevové stoma

Pacienti s míšními dysrafismy netrpí pouze dysfunkcí močových cest, ale též postižením střevní peristaltiky a dysfunkcí análního svěračového aparátu. Porucha je komplexní, stupeň inkontinence záleží na charakteru střevního obsahu, míře postižení sakrálního reflexního

oblouku, poruše senzorických i motorických funkcí a reflexní aktivitě svěrače. Léčba by měla začít již v útlém věku, úpravou stravy, režimovými opatřeními a laxativy. U velké části dětí s NDDMC je však nutno přistoupit k podávání klysmat, jejich podávání konečníkem je však často obtížné, zejména u dětí paraplegických, často obézních, upoutaných na invalidní vozík. Možnost konstrukce kontinentního nálevového stomatu (*Malone,1990*) tyto problémy do značné míry řeší.

Princip operace spočívá ve vytvoření kontinentní komunikace mezi cékem a povrchem tělním, umožňujícím zavádění cévky do céka k antegrádnímu podávání nálevů. V originálním popisu je appendix oddělen od céka, na mezenteriolu přetočen, aborální částí po resekci apexu implantován submukosně do céka a opačným koncem vyšit do pravého podbřišku nebo pupku. V pozdějších popisech techniky je již appendix ponechán na céku a bez přetočení pouze částečně zanořen pod seromuskularis (submukózně) nebo je nad ním vytvořena plikace cékální stěny. Konstrukce je tedy založena na stejných principech jako zhotovení kontinentní vezikostomie, se kterou ji lze u jednoho pacienta také kombinovat (obr.12).

Obr.12 : Kombinace kontinentní apendikovezikostomie a kontinentního nálevového stomatu (apendikocékostomie). Archiv KDCHOT FN Brno.



Objem nálevů se pohybuje podle váhy dítěte kolem 100–600 ml, délka podání 20 – 30 minut, k následnému vyprázdnění střeva dochází obvykle do 20–40 minut. Frekvenci nálevů si upravují pacienti podle potřeby, obvykle 1 nálev za 1–2 dny, ale i méně (*Zerhau,2008*). Procento úspěšnosti bývá udáváno mezi 60%–90% (*Yerkes,2003*).

1.2. Léčba neurogenních dysfunkcí DMC dětí z historického pohledu

Léčba NDDMC prošla v uplynulých desetiletích výraznými změnami. Podstatné byly dva momenty.

Prvním bylo zavedení *čisté intermitentní katetrizace* v 70. letech minulého století (*Lapides,1972*). Nelze zde nezmínit i českého urologa Kliku (*Klika,1950*), který o katetrizaci pojednává již v roce 1950. Intermitentní katetrizace spolu s anticholinergiky doposud tvoří základ standardní konzervativní léčby, poskytující většině pacientů dostatečnou kvalitu života, přiměřenou kontinenci a prevenci závažného poškození ledvin.

Druhým zásadním krokem bylo zavedení a rozšíření **urodynamických vyšetření** v klinické praxi, nejen u dospělých, ale stále častěji i u kojenců a malých dětí (*Mc Guire,1981; Bauer,2007; Sidi,1986*). Díky urodynamice, pokrokům v neurologii a neurochirurgii došlo poté k lepšímu pochopení patofyziologie neuroulogických poruch u míšních dysrafismů a dalšímu zkvalitnění jejich léčby. Bylo zjištěno, že u neléčených pacientů s touto diagnózou dochází do tří let k nevratnému postižení močových cest (*Smith,1972*), a to především následkem zvýšeného intravezikálního tlaku. Tzv. „leak point pressure“, tj. tlak, při kterém dochází k nechtěnému úniku moči uretrou, umožňuje predikovat, zda bez léčby budou či nebudou postiženy horní močové cesty.

V roce 1984 byl poprvé zaveden pojem detruzoro-sfinkterická dyssynergie (DSD) jako důležitý faktor funkční obstrukce. Znovu byl položen důraz na zvýšený intravezikální tlak jako na příčinu následného postižení horních močových cest (*Bauer,1984*). Díky urodynamice u novorozenců a malých dětí byla zavedena funkční klasifikace NDDMC, korelující s klinickými symptomy inkontinence a obstrukce a umožňující včasnou terapii u vysoce rizikových pacientů, založenou na preventivním vyšetření, nikoli na symptomech již nevratných změn.

Jedna věc však je o diagnostických a léčebných metodách obecně vědět, jiná věc je jich široké zavedení do praxe. V písemnictví to dokazují práce z 90. let, teprve tehdy hodnotící dlouhodobé používání oxybutininu a ČIK u dětí s myelodysplázií (*Edelstein,1995; Kaefer,1999*). V našich podmínkách, kdy na naše pracoviště ještě začátkem 90. let přicházely děti s meningomyelokélou a zcela zdevastovaným močovým traktem, v lepším případě s ureterostomiemi nebo ureterosigmoideostomiemi, to platilo dvojnásob. Nejen u nás, ale i v literatuře byl běžný pojem pyocystis, empyém močového měchýře, tj. zcela nedostatečně derivovaný měchýř s fibroticky změněnou stěnou a purulentním obsahem, odsouzený již pouze k cystektomii (*Eckstein,1970*). U takto postižených dětí nezbývalo nic jiného, než radikální chirurgická řešení derivace moči (*Stevens,1975*).

Pomineme-li zmíněné **nekontinentní derivace** (ureterostomie, ileální konduity a na pomezí kontinentních derivací ležící ureterosigmoideostomie) a k trvalé inkontinenci vedoucí sfinkterotomie, přicházely v úvahu **kompletní náhrady** močového měchýře a uretry.

Zatímco zpočátku byly používány především ileocékální náhrady bez detubulizace použitého střevního segmentu (*Verhoogen,1908; Gilchrist,1959; Merricks,1987*), koncem 80. let již bylo jasné, že odstranění kontrakcí rezervoáru a dosažení největšího objemu rezervoáru je možné pouze detubulizací střevního resekátu (*Hinman,1988*). Podélnou incizí a příčným sešitím stěny se vytvoří sférický rezervoár maximálního objemu s použitím nejmenší plochy střeva – Laplaceův zákon, viz výše. Jako materiál je použito ileum (*Kock,1978*), ileocékum (*Thuroff,1985; Jarolím,1989; Rovný,1988*) nebo cékum (*Rowland,1985*). Tyto náhrady, byť se ani u nich nedaly (a nedají) zcela vyloučit kontrakce, jsou tlakově podstatně vhodnější, než náhrady nedetubulizované, vyžadující silnou anticholinergní medikaci se všemi potenciálními nežádoucími účinky (*Gonzales,1986*).

Konstrukce kompletních a **částečných náhrad (augmentací)** močového měchýře u dětí s těžkou neurogení dysfunkcí se vyskytují v literatuře souběžně, nelze je časově oddělit.

Stejně jako u náhrad močového měchýře je užití augmentací spojeno s intermitentní katetrizací. Mitchell (*Mitchell,1981; Mitchell,1986*) v 80. letech 20. století rozpracovává koncept intestinocystoplastiky pro použití u všech pacientů s malým nebo nízcí kompliantním močovým měchýřem, bez ohledu na stupeň kompatibility močové trubice, většinou ale s využitím ČIK. Jak se ukázalo, elasticita močového měchýře může být zlepšena inkluzí různých segmentů gastrointestinálního traktu, vždy ale použitím vlastních, autologních tkání. Každý segment má svoje mechanické a metabolické výhody i nevýhody (viz výše). Heterologní, nebiologické náhrady, jako polyetylen, teflon atd. se ukázaly být nevhodné, s komplikacemi zahrnujícími především infekce a tvorbu konkrementů (*Keleli,1984*).

Aby byla augmentace močového měchýře úspěšná, musí být splněny čtyři základní požadavky (*Ganesan,1997*) :

1. dostatečně velký střevní segment k zajištění adekvátního močového objemu
2. dostatečně dlouhá výživná mezenterální stopka, umožňující našití augmentátu bez jakékoli tenze
3. sférický tvar augmentovaného měchýře, zajišťující maximální objem, minimální intravezikální tlak a vyprazdňování měchýře bez rezidua
4. segment použitého střeva by měl být kompletně detubularizovaný

U malých dětí, kde přesunu střevního segmentu na mezenterální stopce nebrání vrstvy mezenterálního tuku, jsou tyto podmínky většinou velmi dobře splnitelné. U větších dětí může být technickým problémem překonání skoliotické pateře, prominující často do prostoru mezi břišní dutinou a podbříškem.

V našich podmínkách lze vystopovat přechod k většinovému řešení těžkých postižení močových cest augmentacemi měchýře ve druhé polovině 90. let. Tehdy již na naše pracoviště nepřicházely děti se zničeným, hypertonickým a fibrotizovaným močovým měchýřem, bylo tedy možné většinu jeho stěny použít k rekonstrukci.

Zde je vhodné zmínit ne vždy používanou přesnější klasifikaci cystoplastik. **Substituční cystoplastikou** rozumíme takovou náhradu močového měchýře, kdy část jeho stěny (nejvíce fibrotizovanou, s pseudodivertikly) při rekonstrukci odstraňujeme, **augmentační cystoplastikou** nazýváme takovou, při které je močový měchýř jen zvětšen, žádná jeho část není odstraněna. S použitím této perspektivy můžeme konstatovat, že radikální chirurgická léčba NDDMC se v 90. letech postupně přesouvala od kompletních náhrad močového měchýře přes substituční cystoplastiky (např. supratrigonální náhrada) k cystoplastikám augmentačním.

Augmentace močového měchýře je v současné době stále považována za „zlatý standard“ chirurgické léčby těžkých neurogenních dysfunkcí dolních močových cest, nereagujících na kombinaci farmakologické léčby a ČIK. Koncept starý desítky let je už čtvrté desetiletí úspěšně využíván u dětí.

Nicméně, vzhledem k metabolickým, mechanickým i onkologickým rizikům a komplikacím, které přináší, existuje v posledních letech snaha o zaměření léčby NDDMC kauzálněji, na „opravu“ nervového resp. reflexního řízení funkcí DMC.

Na pomezí konzervativní a neuromodulační léčby leží miniinvazivní ovlivnění přenosů nervového vzruchu ke svalovému efektoru, **aplikace botulinumtoxinu** k/do detruzoru močového měchýře. Je známo několik imunologicky odlišných sérotypů botulotoxinu. Všechny působí blokádu nervově svalového přenosu na úrovni periferního nervového systému, většina je však pro člověka patogenní, k léčbě se využívá botulinumtoxin A (BoNT-A).

Jedná se o proteinový komplex odvozený od toxinu Clostridium botulinum, který se za fyziologických podmínek v organismu rozloží a uvolní se čistý neurotoxin, blokující uvolňování acetylcholinu na neuromuskulárním přechodu. Působí nejen na motorické muskarinové receptory, ale také na receptory senzorické. Systémová distribuce terapeutických dávek botulotoxinu A je malá. Lokálně se v humánní medicíně používá od konce 70. let. V urologii se využívá ke snížení hyperaktivity detruzoru nebo sfinkteru, při neurogenních i non-neurogenních poruchách močového měchýře (Smith,2016). Redukuje zejména abnormální, netlumené kontrakce svaloviny (Tiryaki,2015). Intradetrusorová aplikace botulotoxinu snižuje počet kontrakcí a intravezikální tlak, zvyšuje kapacitu močového měchýře (Marte,2012).

První klinické pokusy s užitím BoNT-A k potlačení parasympatické aktivity detruzoru popsala Schurchová (Schurch,2000) u pacientů s poraněním míchy, Schulte-Baukloh (2002) jej poprvé použil u dětí s hyperaktivitou detruzoru. V české literatuře popsal své zkušenosti s BoNT-A u dospělých jako první Krhut (2003), první zkušenosti s větším souborem dětí má zatím naše pracoviště (viz dále).

Aplikace je u dětí prováděna v krátkodobé celkové anestezii, aplikačním cystoskopem, jehož kanálem je zavedena jehla a injektováno příslušné množství naředěného botulotoxinu. Místa vpichů jsou volena vždy tak, aby aplikace toxinu byla selektivní, do zvoleného svalu. V současné době jsou některými autory vedeny spory, zda je v případě zamýšleného účinku na detruzor nutná přísně extratrigonální aplikace a jestli je vhodnější aplikace intra-detrusorická nebo submukózní, viz dále.

Neurostimulační/neuromodulační léčba NDDMC je záležitostí komplikovanou. Jak se ukazuje i u dospělých, některé metody jsou u neurogenních genezí dysfunkcí minimálně účinné, spíše jsou určeny pro dysfunkce non-neurogenní. Jiné jsou v dětském věku nepoužitelné, i když u dospělých mají velmi dobrý efekt. Jedná se především o metody s nutností aplikací elektrod na míšní kořeny, které bývají např. u dětí s meningomyelokélou poničeny. Navíc je třeba počítat s růstem dítěte, vedoucím k dislokaci elektrod a nutnostem reoperací.

Nadějnou se na přelomu století začala jevit radikální metoda **remodelace mikčního reflexního oblouku**, (arteficial skin-CNS-bladder pathway), popsaná poprvé Xiaem (Xiao,1990).

Jedná se o relativně levný výkon, bez nutnosti použití elektrostimulace aferentních či eferentních reflexních drah (Mackerle,2015; Zerhau,2015; Zerhau,2016a,b). Jako zdroj

akčního potenciálu je použit ventrální míšní kořen (nejčastěji L5), jehož proximální pahýl je po přerušení napojen na distální pahýl přerušeno ventrálního kořene, nejčastěji S3. Tento kořen představuje eferentní část potenciálně porušeného mikčního centra. Celou operaci je možno provést z jednoho kožního řezu bez nutnosti použití nervového štěpu.

Principem je předpoklad, že motorické axony somatického reflexního oblouku jsou schopné se vhojit do autonomních preganglionárních nervů, reinervovat tím měchýřové parasympatické gangliové buňky a přenést somatickou reflexní aktivitu na hladkou svalovinu močového měchýře. Experimentálně bylo prokázáno, že impulsy eferentních neuronů somatického reflexního oblouku mohou iniciovat odpovědi autonomního efektoru (Xiao,1994). Základem metody je tedy **neurotizace (neurorhaphy)**, kombinovaná s **neuromodulací**. Literární výsledky autora prokázaly nejen detruzorové kontrakce po podráždění příslušného dermatomu, ale navíc možnost močení bez detruzoro-sfinkterické dyssynergie (Xiao,1999).

Naše pracoviště se na experimentální prověření této metody zaměřilo, práce probíhaly téměř současně s klinickým prověřováním léčby na pracovištích v USA (Peters,2010; Peters,2014). Ani experimentálně, ani klinicky se však fenomenální výsledky remodelací, udávané Xiaem, nepodařilo zopakovat a potvrdit.

O vlastním podílu na uvedených možnostech léčby neurogenních dysfunkcí dolních močových cest u dětí v posledních téměř 30 letech pojednává další, speciální část této práce.

2. Klinická část

V následujícím textu podávám přehled léčby pacientů s NDDMC, sledovaných a léčených na KDCHOT FN Brno v letech 1989–2018. Uvedená tři desetiletí začínají zavedením radikální chirurgické léčby u těžkých forem dysfunkcí, pokračují snížením radikality výkonů a končí zvýšenou snahou o léčbu miniinvazivní.

Pro přehlednější zhodnocení jsem tento časový úsek rozdělil na tři období :

1. Období radikálních výkonů (1989–1995)
2. Období četných cystoplastik (1996–2005)
3. Období počínající miniinvazivní léčby (2006–2018)

Ve všech uvádím použité způsoby léčby (konzervativní, chirurgická, miniinvazivní) a sleduji změny v jejich zastoupení. Text je zaměřen především na chirurgickou terapii těžké neurogenní dysfunkce detruzoru a zavádění léčby miniinvazivní. Data jsou čerpána z vlastní publikované literatury (*Mráz, 1994a; Zerhau, 1999; Zerhau, 2006; Zerhau, 2008; Zerhau, 2010*).

2.1. Období radikálních výkonů (1989–1995)

V době mého příchodu do Dětské nemocnice FN Brno v r. 1989 přicházeli kromě dětí s lehčími formami NDDMC také takoví, u kterých již nebylo možno použít konzervativní způsob léčby. U některých pacientů s meningomyelokélou bylo nutno sáhnout k nejradikálnějšímu řešení, tj. odstranění celého hypertonického, již fibrotizovaného močového měchýře a k náhradní močové derivaci. Pacientů, u nichž bylo možné stávající močový měchýř pouze upravit střevním segmentem (augmentací), bylo v té době minimum.

V případech, kdy močový měchýř nebylo možno zachovat ani v upravené podobě, přicházely dříve v úvahu buď nekontinentní derivace typu ureterostomie či Brickerova konduity, anebo tzv. kontinentní derivace s využitím análního svěrače, jako např. různé druhy ureterosigmoideostomií. Tato řešení měla však značné nevýhody. Pokud jde o ureterostomie a konduity, není nutno příliš zdůrazňovat nevýhody plynoucí z inkontinence, eventuálního poškození ledvin ascendentní infekcí s následnou pyelonefritidou a jiné. Ureterosigmoideostomie je často popisovaná jako kontinentní derivace. Naši pacienti, pokud k nám na kliniku s tímto typem derivace již přišli, byli však spíše inkontinentní, a to smíšeně (moč i stolice).

Moderní typy ureterosigmoideostomií, jako je např. Mainz pouch II, se sice snaží řešit problém udržení střevního obsahu detubulizací stěny sigmatu (*Fisch, 1993*), ostatní negativa tohoto typu derivace však odstraněna nejsou. Podstatné v tomto smyslu je vyšetření sfinkterového aparátu, kde se již předoperačně dá postihnout jeho insuficience. Ta se po převedení moči do rekta klinicky podstatně zvýrazní. Suficientní sfinkterový aparát (podle hrubého klinického předoperačního vyšetření) může pooperačně však také zklamat, protože nestačí na nároky, přinášené drážděním rekta hromadící se močí.

S mísením moči a stolice souvisí kromě rizika inkontinence a ascendentní infekce ledvin (i v případě antireflexního napojení močovodů) také další velmi závažný faktor, a to vznik a následný kancerogenní efekt nitrosaminů. Velkou nevýhodou derivace do sigmatu je obrovská resorbční plocha pro dusíkaté látky vylučované močí, stejně jako pro látky minerální.

Vzhledem k těmto skutečnostem jsme na naší klinice v uvedených letech přistoupili ke konstrukci *kontinentních nízkotlakých heterotopních rezervoárů* u těch pacientů, kde jiné řešení jejich vady, respektující současná medicínská i psychosociální hlediska, již nebylo možné. Tam, kde postačovala úprava stávajícího močového měchýře, byla provedena *ileocystoplastika*.

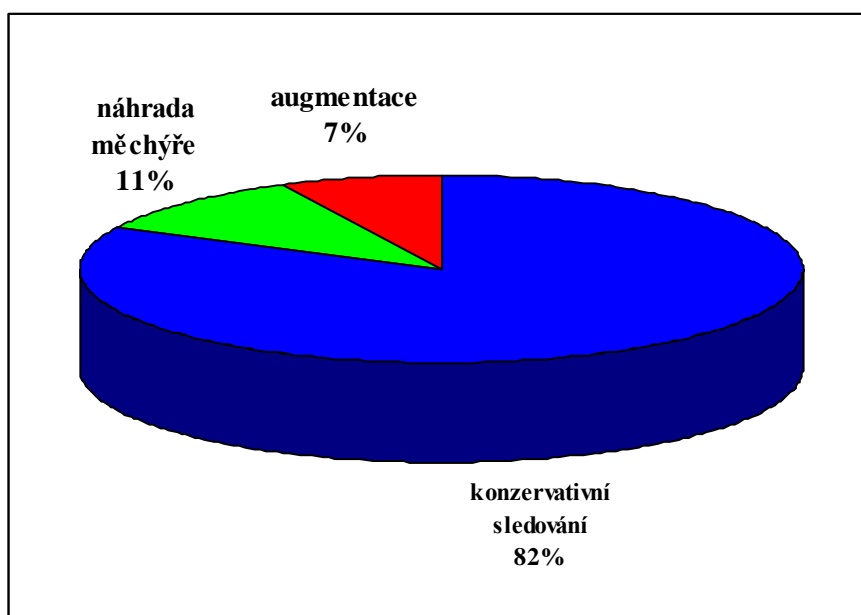
Materiál a metodika

V uvedeném období bylo sledováno 28 pacientů s míšními dysrafismy, z toho konzervativně léčeno 23, chirurgicky 5 (17,9 %) - 3x ileocékální náhrada, 2x ileální augmentace. 4x bylo vytvořeno kontinentní stoma.

Tab.2 : I. Období, 1989–1995

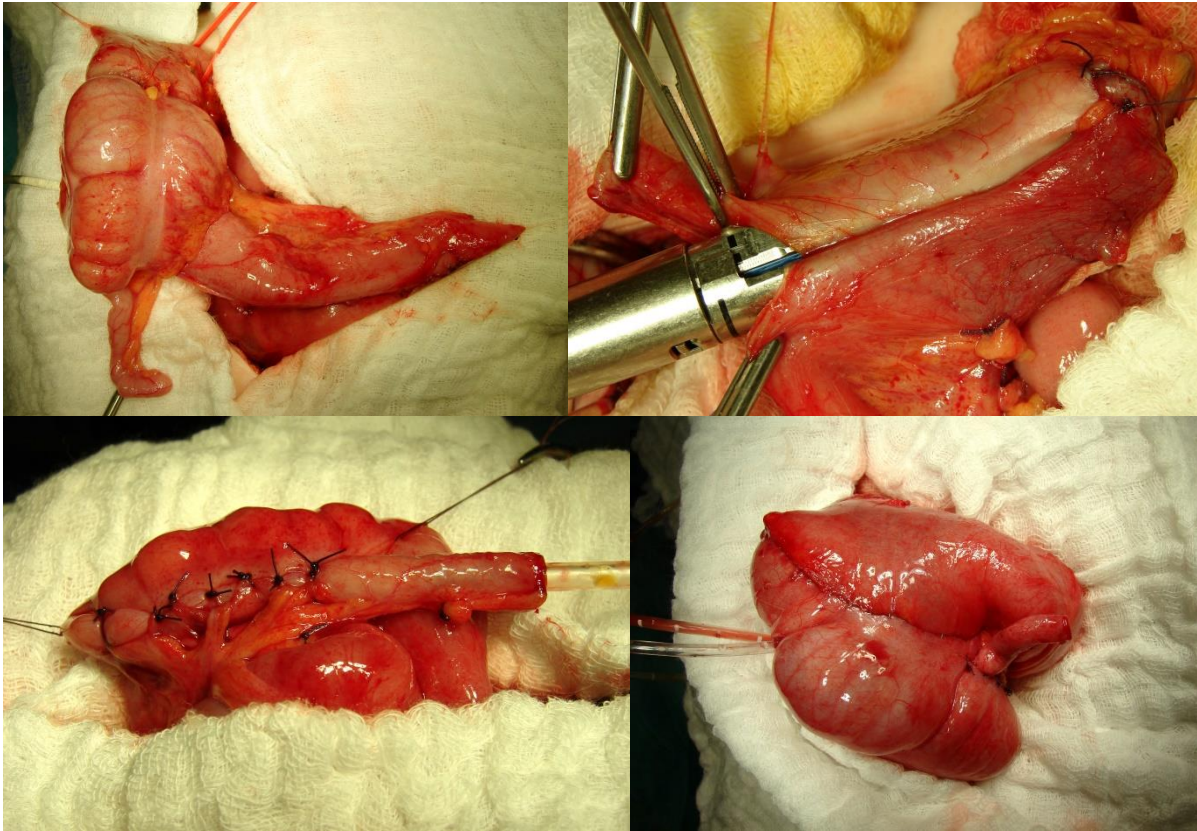
Konzervativně celkem	23		
Chirurgicky celkem	5	Ileocékální náhrada	3
		Ileocystoplastika	2
		Gastrocystoplastika	0
		Sigmoideocystoplastika	0
Miniinvazivně	0		
Odtok		Kontinentní stoma	4

Graf 1: Poměrné zastoupení přístupu k léčbě detruzoru u dětí s NDDMC do r.1995



Pokud jde o kompletní náhrady měchýře, jednalo se o 3 pacienty ve věku 8, 14 a 16 roků, u nichž byly zkonstruovány heterotopní ileocékální rezervoáry typu Penn pouch, v provedení Le Bag (*Light, 1986*) – podélně prořatý ileocékální segment s následným prostým všítim krátké ileální části do části kolonické (Obr.13). Kontinentní výtokový segment byl vytvořen submukózně zanořeným apendixem (Mitrofanoff). Uretery byly implantovány do submukózního tunelu Le Ducovou technikou (viz dříve).

Obr.13 : Peroperační foto konstrukce ileocékálního rezervoáru – ileocékum, jeho detubulizace a sutura staplerem, kontinentní úprava apendikálního stomatu, kompletní rezervoár s kontrolní náplní. Archiv KDCHOT FN Brno.



U dvou pacientů ve věku 6 a 15 roků byla vytvořena ileocystoplastika, 1x s kontinentním ileálním stomatem typu simple flap valve (Mráz, 1994b), u druhé pacientky nebylo stomatu třeba, močila spontánně uretrou.

Pooperační drenáž horních močových cest byla zajištěna ureterálními dlahovacími cévkami, vedenými přes rezervoár nebo augmentovaný měchýř po dobu 10–12 dní, suprapubická drenáž měchýře/neoveziky ponechána 15–20 dní. Po jeho vytažení pacientka s augmentací bez stomatu spontánně močila, u ostatních bylo přistoupeno k intermitentní katetrizaci.

Před propuštěním z hospitalizace byla provedena cystografie a sonografie horních močových cest. Další sledování byla prováděna ambulantně v intervalech tři měsíce a každý následující půlrok po operaci, jinak vždy, kdykoli to stav vyžadoval. Urodynamická vyšetření byla prováděna na přístroji Urodyn 5500 2x půl roku po operaci, později v intervalech 1–2 roky. Délka sledování byla u dvou pacientů s kompletní náhradou 8 a 11 roků, jeden pacient je u nás sledovaný dosud, tj. 27 roků. Pacienti s augmentací byli sledováni 11 a 15 roků.

Výsledky

U všech dětí došlo ke zhojení rány per primam, nikdy nedošlo ke komplikacím typu urinózních či sterkorálních píštělí. U jednoho pacienta byla v prvních 4-5ti pooperačních

dnech obleněna peristaltika, ostatní byli schopni den po operaci přijímat čaj po lžičkách. Střevní peristaltika nebyla narušena ani v pozdějším pooperačním období. Průměrná kapacita rezervoáru se v době sledování pohybovala mezi 330–570 ml (Tab.3). Zpočátku byla menší, se stoupajícím věkem pacientů se zvětšovala. Dosud sledovaný pacient je po celou dobu zcela kontinentní, další dva byli kontinentní po dobu sledování na našem pracovišti. Interval cévkování bývá podle příjmu tekutin 3–8 hodin. Pacient s augmentací a stomatem byl kontinentní do náplně 250 ml, pacientka bez stomatu byla mírně inkontinentní, se spotřebou 2–3 vložek denně.

Tab.3 : Kompletní náhrady močového měchýře (heterotopní kontinentní rezervoáry) u dětí s meningomyelokélou, sledování 8 – 27 let

Pacient	Věk	DG	Neovezika	Stoma	Uretery	Sledování	Kapacita	HMC před op.	HMC po op.
1	8 let	MMK	Le Bag	Mitrofanoff	Le Duc	8 let	350 - 500 ml	refluxní megauretery	lehká dilatace
2	14 let	MMK	Le Bag	Mitrofanoff	Le Duc	27 let	460 - 570 ml	dilatace	bez dilatace
3	16 let	MMK	Le Bag	Mitrofanoff	Le Duc	11 let	330 - 480 ml	dilatace	bez dilatace

K mechanickým komplikacím charakteru striktury apendikálního stomatu došlo u všech pacientů, u všech byla řešena dilatací v celkové anestezii, u jednoho se vytvořil absces v těsné blízkosti stomatu, léčen byl incizí a 10 denním ponecháním cévky ve stomatu. U ileálního stomatu problémy se strikturou nebyly, při větší náplni docházelo k malému úniku moči.

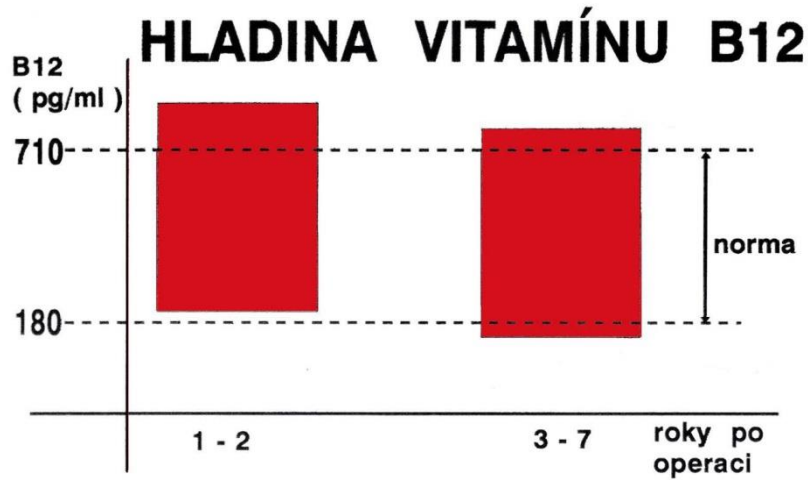
Horní močové cesty, dilatované před operací u všech dětí, byly u čtyř pacientů po operaci bez dilatace, u jednoho, s původně oboustrannými refluxními megauretery před operací, se stav po 3 letech upravil na lehkou dilataci oboustranně. Vezikoureterální reflux nebyl u žádného z dětí zjištěn, dlouhodobě žádný z operovaných nepotřebuje krytí antibiotiky či chemoterapeutiky. Nevýznamné infekce močových cest se v průběhu sledování vyskytly u všech pacientů, pyelonefritida u dvou.

Urodynamické vlastnosti splňují kritéria nízkotlakého měchýře, intravezikální tlak při maximální náplni nepřesahuje 40 cm H₂O, maximální uzavírací tlak u vezikostomií je 50 cm H₂O (35–120 cm H₂O).

U žádného pacienta nedošlo k alteraci vnitřního prostředí, v jednom případě se patologické předoperační hodnoty urey a kreatininu vrátily k normálnímu stavu. K výrazné hyperchloremické acidóze nedošlo u žádného nemocného, dva jsou trvale alkalizováni nízkými dávkami.

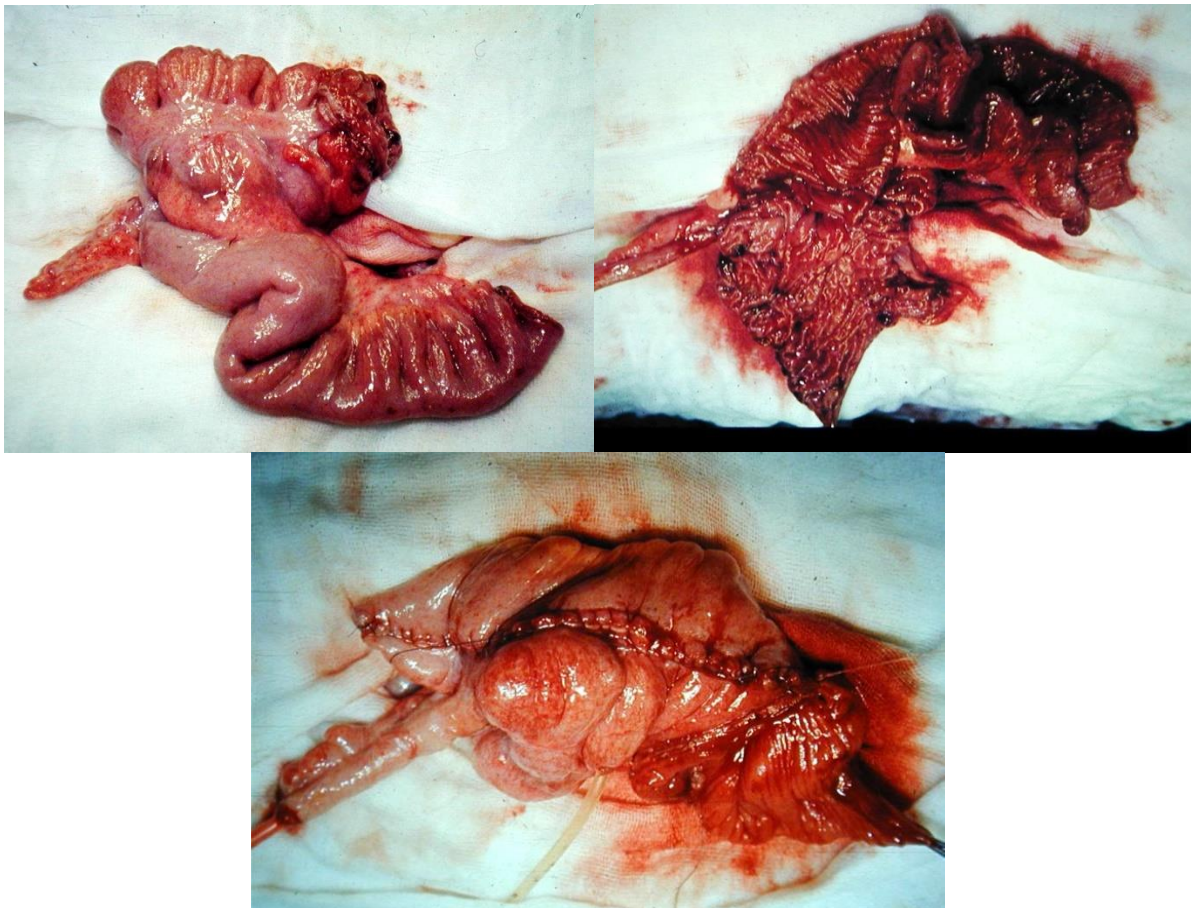
Hladinu vitamínu B₁₂ jsme sledovali v prvních letech po operaci u všech pacientů s kompletní nebo částečnou náhradou močového měchýře, u kterých byl použit terminální úsek ilea. Ani po 7 letech jsme nezjistili výraznější změny v jeho hladině – viz obr.14. Při kontrolním vyšetření u pacienta s MMK 27 let po konstrukci ileocékálního rezervoáru je hladina 209 pmol/l (norma 145–569 pmol/l), u dalšího, 26 roků po téže operaci z jiné indikace, je hladina 317 pmol/l.

Obr.14 : Hladina vitamínu B₁₂ u pacientů s použitým segmentem terminálního ilea k náhradě močového měchýře (Zerhau,1999).

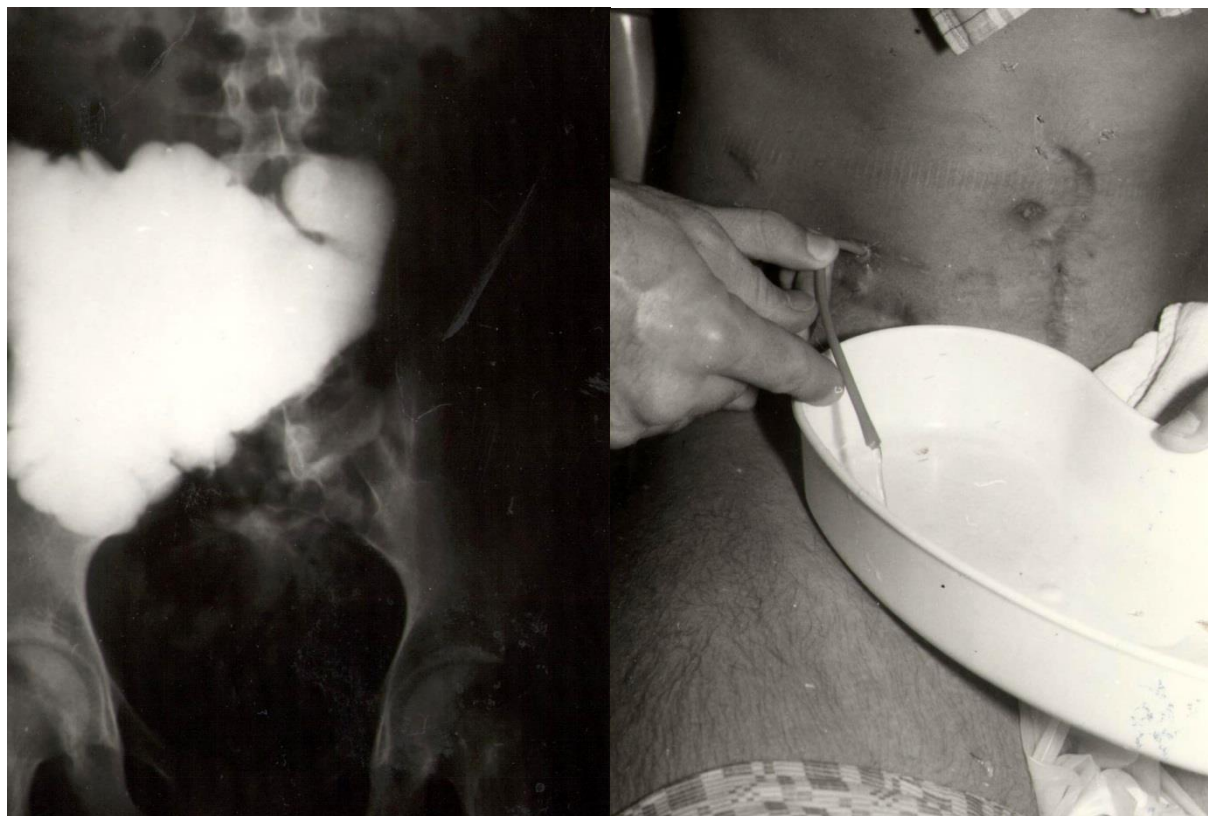


Následující fotodokumentace přibližuje morfologické a funkční charakteristiky ileocékálního rezervoáru v průběhu dlouhodobého sledování.

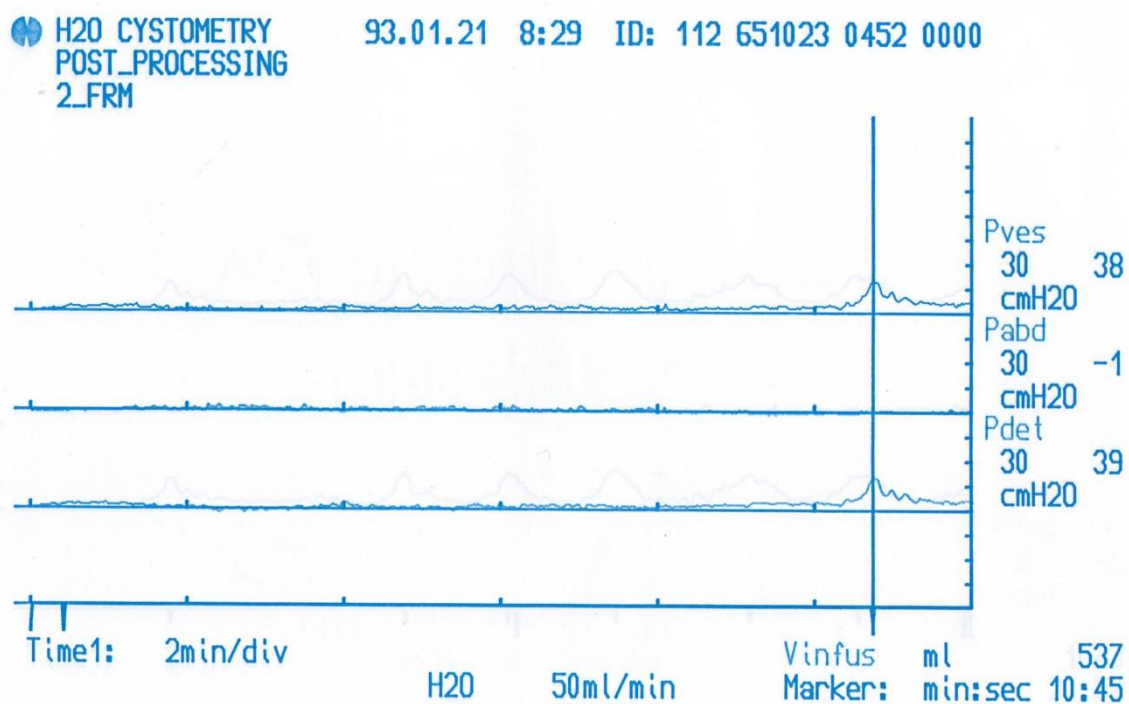
Obr.15 : Peroperační foto konstrukce ileocékálního heterotopního rezervoáru – ileocékum, jeho detubulizace a kompletní rezervoár. Archiv KDCHOT FN Brno.



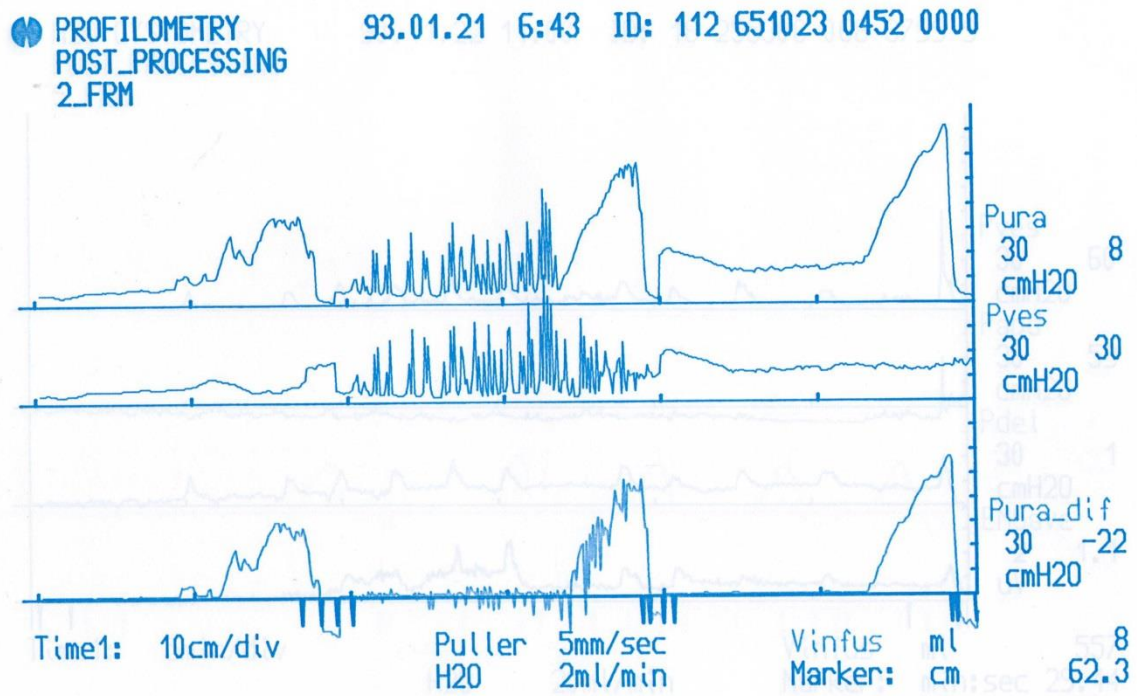
Obr.16 : Tentýž pacient, vlevo pooperační cystografie, vpravo cévkování stomatu půl roku po operaci. Archiv KDCHOT FN Brno.



Obr.17 : Tentýž pacient, plnicí cystometrie půl roku po operaci. Archiv KDCHOT FN Brno.



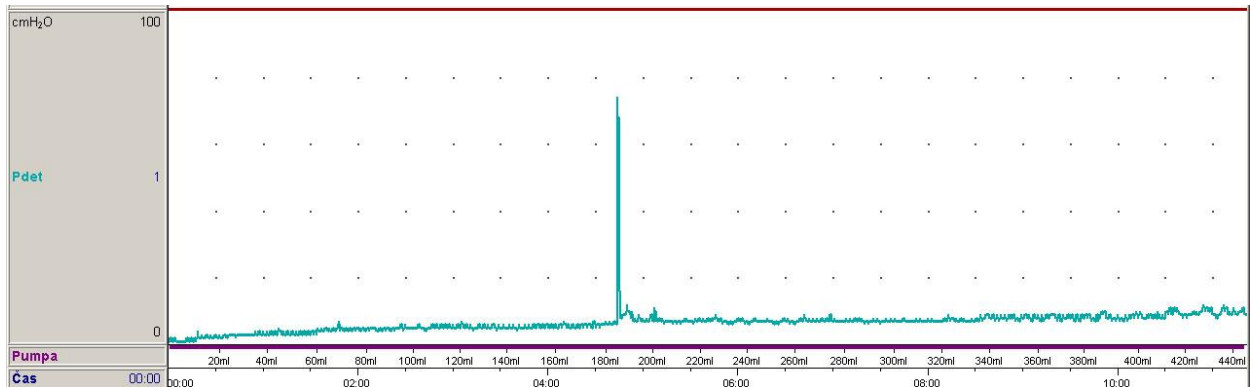
Obr.18 : Tentýž pacient, tlakový profil kontinentní apendikovezikostomie. Zleva v klidu, při kašli a při Valsalvově manévru. Archiv KDCHOT FN Brno.



Obr.19 : Tentýž pacient, cystografie 27 let po konstrukci rezervoáru. Předozadní a boční snímek. Archiv KDCHOT FN Brno.



Obr.20 : Tentýž pacient, plnicí cystometrie 27 let po konstrukci rezervoáru. Archiv KDCHOT FN Brno.



Obr.21 : Tentýž pacient, kontinentní apendikovezikostomie po 27 letech používání. Archiv KDCHOT FN Brno.



Diskuze

Rychlé a nekomplikované hojení u dětských pacientů bylo zřetelné již v časném pooperačním období. Děti byly schopny již večer v den operace aktivního pohybu na lůžku, až na výjimky bez nutnosti zavedení sondy. Při vhodném přístupu byli velmi brzy schopni aktivní pohybové spolupráce, která se potom odrazila v časném obnovení střevní peristaltiky a v celkové adaptaci na pooperační stav. Hojení tkání bylo velmi rychlé, bez časných či pozdních ranných

komplikací. To vše podstatným způsobem ovlivnilo délku hospitalizace nemocných, která se omezila jen na nezbytnou dobu, nutnou k vhojení antirefluxního a kontinentního mechanismu. Poslední dny hospitalizace byly věnovány poučování rodičů a nácviku katetrizace. Zajištění pravidelného cévkování bylo velmi důležitou otázkou.

Hodně času bylo věnováno předoperačním pohovorům s rodiči a jejich poučení o možných komplikacích, stejně jako posuzování únosnosti zákroku psychologickým vyšetřením pacientů. Bylo příjemným překvapením, že i nejmladší děti zvládaly samostatně vlastní akt vycévkování a většinou si rychle zvykly na změněné nebo netypické senzace plnosti neoveziky.

U nejmenšího pacienta s kontinentní náhradou měli rodiče na starosti jak cévkování, tak nutné servisní práce. U větších dětí dohlíželi na frekvenci cévkování a sterilitu katetrů jejich uchováváním ve sterilním pouzdře. V té době ještě nebyly k dispozici jednorázové katetry, placené pojišťovnou.

Prevence přeplnování neoveziky/rezervoáru nebo augmentovaného měchýře byla (a je) velmi důležitá. Vzhledem k chlopňovému mechanismu kontinentních stomat stoupá s náplní rezervoáru nejen schopnost udržení kontinence, ale i obtížnost katetrizace. V pozdějším pooperačním období jsme byli u několika pacientů s kontinentními stomaty (i u jiných základních diagnóz) nuceni vypustit rezervoár zavedením endoskopu pod kontrolou zraku. Teprve potom, po snížení intraluminálního tlaku, byli schopni neoveziku opět volně cévkovat.

Vzhledem k nepřítomnosti přirozené uretry byly děti s vytvořeným rezervoárem vybaveny informační kartou (Obr.22), upozorňující v případě bezvědomí na atypičnost dolních močových cest. Nebezpečí hrozí zejména u apendikálního stomatu, navenek málo zřetelného.

Obr.22 : Informační karta pacienta s heterotopní náhradou močového měchýře

Důležité upozornění pro případ poruchy vědomí



Nositel této karty má zkonstruován heterotopní kontinentní rezervoár moči. Není schopen se spontánně vymočit. Otvor pro zavedení katetru CH 11-14 je v oblasti pravého podbřišku.

V případě nouze volejte: 05 - 45 122 367

U pacienta, u kterého byla derivace moči změněna z ureterosigmoideostomie na heterotopní rezervoár s kontinentním stomatem, došlo po několika týdnech také ke zlepšení kontinence stolice, byť s několikátýdenním zpožděním. Vyplatil se trpělivý a klidný přístup rodičů po konzultaci s psychologem.

Závěr

Heterotopní kontinentní rezervoáry (heterotopní náhrady močového měchýře) představují krajní možnost rekonstrukce dolních močových cest tam, kde jejich jiná úprava již není možná. Tedy v případech, kdy je stěna močového měchýře dlouhotrvajícím vysokým intravezikálním tlakem nenávratně devastována.

Cystoplastiky jsou řešením méně radikálním, ve většině případů zůstává zachována průchodná močová trubice a rezorbční plocha střevní inkluze je menší. Z těchto skutečností vyplývají i o něco menší metabolická a mechanická rizika.

V uváděné práci se jedná především o následující období, kdy se na našem pracovišti děti s NDDMC, indikované ke kompletní náhradě měchýře, již nevyskytly.

2.2. Období čtených cystoplastik (1996–2005)

Jak již bylo řečeno, hlavním cílem léčby NDDMC je trvalá ochrana renálních funkcí a udržení/zlepšení kvality života postiženého. Prvního cíle je možno dosáhnout jednak zmenšením intravezikálního tlaku během plnění a vyprazdňování močového měchýře, jednak zabráněním vezikoureterálního refluxu a močové infekce. Kvalita života postiženého je v našem případě dána především udržením/zlepšením kontinence moči.

Je důležité, aby diagnostika a následná léčba NDDMC byla započata brzy po narození, během prvních týdnů života. Jen tak lze zabránit ledvinnému poškození, které jinak postihuje téměř 100% dětí s DSD, často u NDDMC přítomnou. Moderní léčbou jsme poté schopni převést vysokotlaký močový měchýř s funkční obstrukcí uretry na nízkotlaký rezervoár, šetřící horní močové cesty a vyprazdňující se ve vůli ovládaných intervalech s minimem inkontinentních epizod.

Uvedené období se vyznačovalo zlepšením diagnostiky neurogenních postižení DMC, především pak jejím posunutím do nižšího věku. Pacienti s těžkým postižením sice stále přicházeli, nicméně konzervativní léčba byla zahajována podstatně dříve. Pokud nastala nutnost operačního výkonu, pak to již nebyly kompletní náhrady, ale cystoplastiky, doplněné v případě přetrvávající inkontinence konstrukcí kontinentního stomatu, úpravou hrdla močového měchýře nebo jeho uzávěrem.

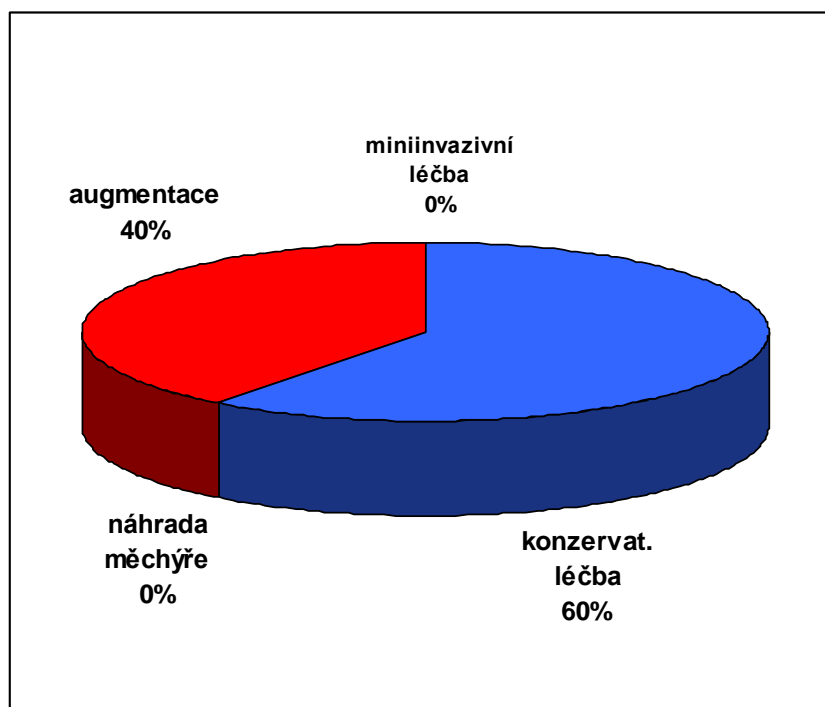
Materiál a metodika

V tomto období bylo sledováno a léčeno 58 pacientů, z toho 28 z období předcházejícího. U 23 (39,7%) pacientů bylo chirurgicky řešeno neurogenní postižení detruzoru. Věk dětí se pohyboval v rozmezí 5–20 let (prům.13,4). U všech byla provedena augmentace močového měchýře, 18x ileocystoplastika, 4x gastrocystoplastika a 1x sigmoideocystoplastika.

Tab.4 : II. období, 1996–2005

Konzervativně celkem	35		
Chirurgicky celkem	23	Ileocékální náhrada	0
		Ileocystoplastika	18
		Gastrocystoplastika	4
		Sigmoideocystoplastika	1
Miniinvazivně	0		
Odtok		Kontinentní stoma	10
		Plastika hrdla	2
		Uzávěr hrdla	1

Graf 2 : Poměrné zastoupení přístupu k léčbě detruzoru u dětí s NDDMC v letech 1996–2005



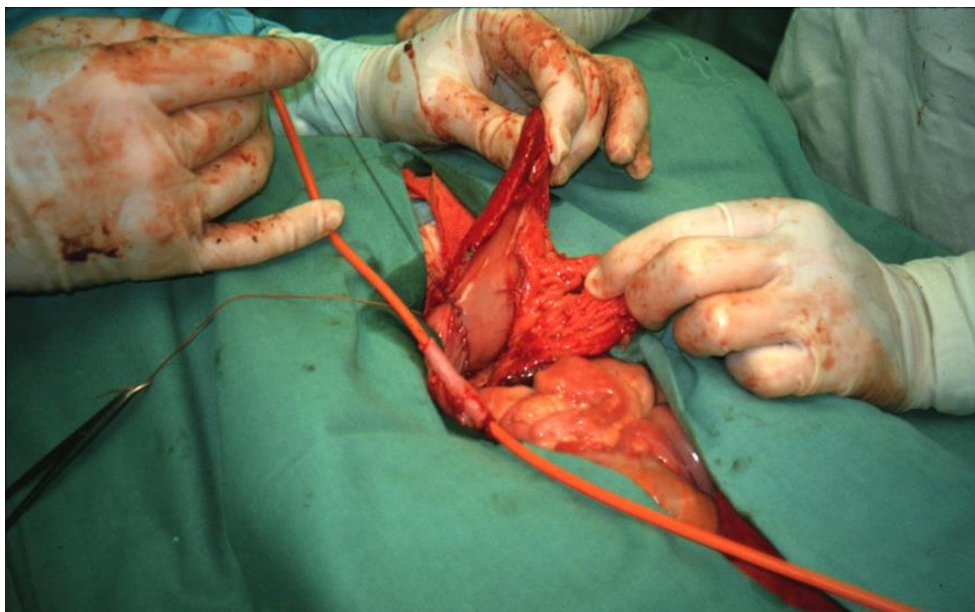
Ileální inkluze tvaru „U“ byla všita do močového měchýře v sagitální rovině 15x, v rovině frontální 3x. Použitý segment byl vždy resekován 15–20 cm od Bauhinské chlopně, aby byl co nejméně dotčen metabolismus kys. listové a vit. B₁₂.

Při gastrocystoplastice byla resekována část žaludku z velké křiviny, sesunuta retromezenteriálně na pravé a gastroepiploice k sagitálně rozpolcenému močovému měchýři a bez dalších úprav všita.

Obr.23 : Gastrocystoplastika – resekát části velké křiviny žaludku, vyživovaný pravou a gastroepiploica. Archiv KDCHOT FN Brno.



Obr.24 : Gastrocystoplastika – našívání na m. měchýř, vlevo appendix připravený ke konstrukci kontinentního stomatu. Archiv KDCHOT FN Brno.



Sigmoideocystoplastika byla použita u jedné pacientky, u které nebylo k dispozici dostatečně dlouhé mesenterium k přesunu inkluze k měchýři. Sigmoideální resekat dále upravován (detubulizován) nebyl.

Kontinentní stoma bylo vytvořeno u 10 pacientů, 6x typu Mitrofanoff, 4x typu Monti, z ilea. Plastika hrdla močového měchýře (Pippi-Sale) byla provedena u dvou dětí a uzávěr hrdla močového měchýře pro přetrvávající inkontinenci u jednoho pacienta. Pokud byly reimplantovány uretery, pak přednostně do původní měchýřové části, 5x do části ileální, podle Le Duca.

Podobně jako u kompletních náhrad byla pooperační drenáž horních močových cest zajištěna ureterálními dlahovacími cévkami, vedenými přes augmentovaný měchýř a stěnu břišní po dobu 7–10 dní. Vezikální drenáž byla vždy řešena suprapubicky po dobu 15–18 dní, katetrem typu Malecot. Pacienti s kontinentním stomatem se cévkovali všichni, z 13 dětí bez stomatu se cévkovalo/docévkovávalo 6 jedinců, ostatní močili spontánně s minimálním reziduem.

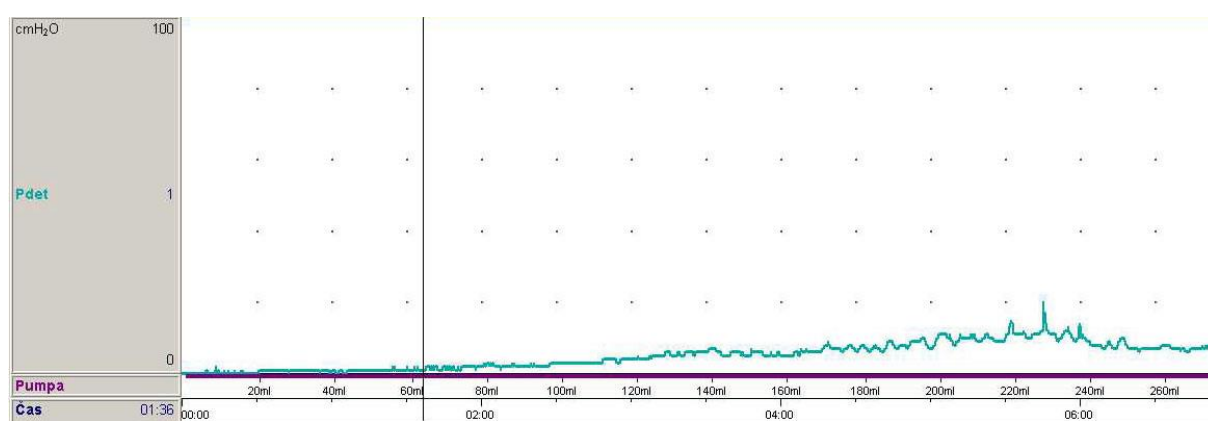
Pooperační sledování bylo a je stejné jako u dětí s kontinentní náhradou, tj. 3 měsíce a půl roku od propuštění, dále v prvních 5ti letech 1x ročně, později 1x za dva roky, výjimečně častěji, podle potřeby. Všichni byli a pokud možno jsou sledováni i nefrologicky. Doposud je v naší urologické ambulanci z tohoto období sledováno 8 augmentovaných pacientů, dva od roku 1997, tj. 22 roků.

Výsledky

Závažné peroperační a rané pooperační komplikace se nevyskytly, vždy došlo ke zhojení rány per primam. Ve 4–5 ti pooperačních dnech došlo k většímu útlumu peristaltiky u 5ti dětí, k paralytickému či strangulačnímu ileu, vyžadujícímu operační revizi, nedošlo.

Kapacita v době před augmentací se pohybovala od 46 ml do 340 ml (prům. 185 ml), 1 rok po augmentaci mezi 210 ml a 612 ml (prům. 340 ml). Tyto hodnoty se samozřejmě průběžně měnily, především se zvětšovaly s narůstajícím věkem. Plnicí intravezikální tlak před operací se pohyboval v rozmezí 30–100 cm H₂O, po operaci 7–27 cm H₂O, nikdy nepřesáhl 40 cm H₂O (Obr.25).

Obr.25 : Cystometrogram pacientky 15 roků po ileocystoplastice. Archiv KDCHOT FN Brno.

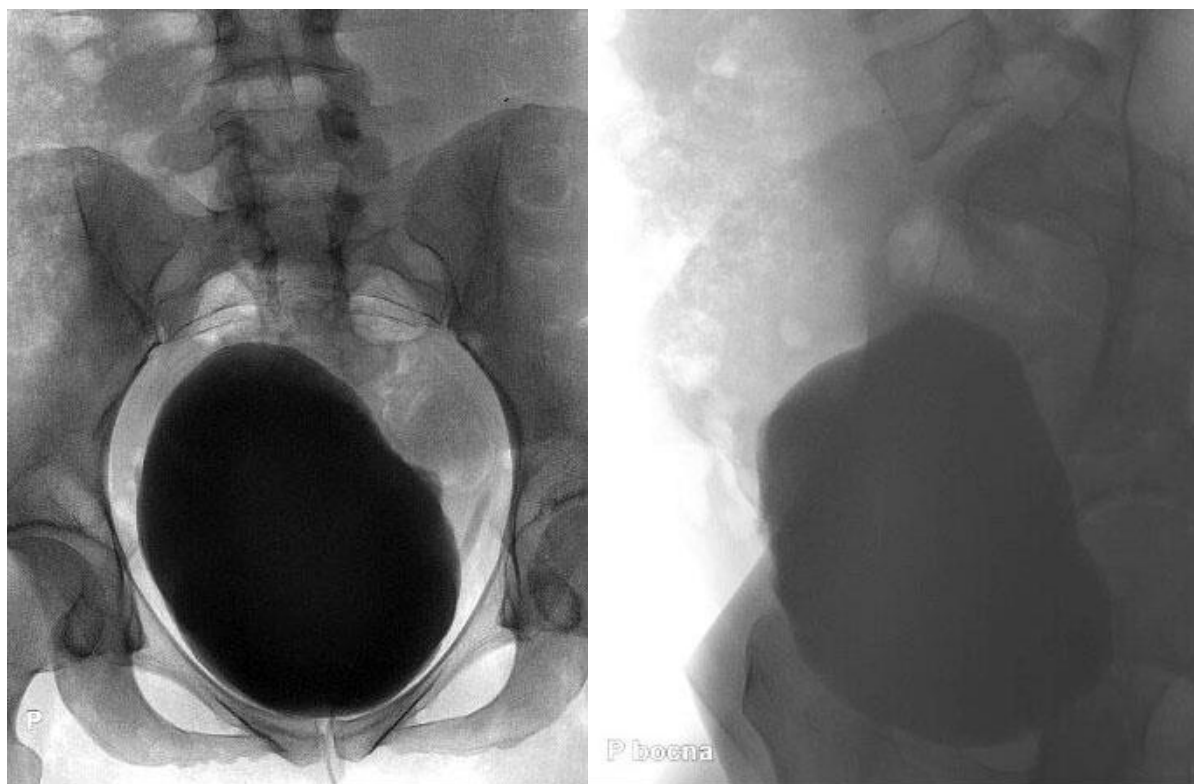


Kontinence vezikostomií byla v osmi případech kompletní (po dvou reoperacích, viz níže), ve dvou docházelo v době sledování k lehkému úniku moči při přeplnění měchýře. Kontinence uretrální byla před operací ve všech případech nedostatečná. Po operaci přetrvávala trvalá inkontinence u tří pacientů. Po plastice hrdla měchýře (2x) se stav zlepšil, po uzavěru hrdla (1x) zcela vymizela. Ze zbývajících pacientů je jeden trvale inkontinentní, situaci ale považuje za přijatelnou a nechce ji dále řešit, dva nemocní používají plenu na noc, dva ve dne i v noci, spotřeba je do 2 plen /24 hodin. Po dobu sledování byli pacienti nebádáni, aby se cévkovali přes den nejméně po 4 hodinách, zejména chlapci však tuto frekvenci často nedodržovali.

Dlouhodobé pooperační komplikace se týkaly a týkají nikoli vlastní cystoplastiky, ale kontinentního stomatu. U čtyř dětí jsme museli stoma revidovat, 2x pro inkontinenci, 1x pro stenózu, 1x pro obtížné zavádění katetru. 6x byla provedena dilatace stomatu pro jeho stenózu, z toho 2x u jednoho pacienta.

Horní močové cesty byly před operací dilatovány těžce u dvou dětí, lehce u šesti. U všech došlo po operaci ke zlepšení, u čtrnácti pacientů byly po dobu sledování zcela bez dilatace. U tří nemocných přetrvával vezikoureterální reflux lehkého stupně, ostatní byli bez refluxu (Obr.26).

Obr.26 : Plnicí cystografie téže pacientky, 15 roků po ileocystoplastice. Předozadní a boční projekce. Archiv KDCHOT FN Brno.



Stejně jako u heterotopních náhrad, nedošlo u žádného pacienta k závažné alteraci vnitřního prostředí. Pokud došlo k přechodné hyperchloremické acidóze, byla řešena medikamentózní léčbou. U všech pacientů, podobně jako u dětí s kompletní náhradou, byla trvale přítomna asymptomatická bakteriurie, přerůstající u části dětí do klinicky manifestní infekce močových cest. Podrobná data nejsou k dispozici, nemocní byli sledováni současně v nefrologických ambulancích a o všech infektech nejsou dostupné záznamy.

Závěr

V uvedeném období došlo ke zlepšení diagnostiky neurogenních postižení DMC a především k jejímu posunu do nižšího věku. Konzervativní léčba byla zahajována brzy po narození, v případě nutnosti operačního výkonu již nebylo třeba indikovat kompletní náhrady močového měchýře. Přibylo cystoplastik, v případě přetrvávající inkontinence doplněných konstrukcí kontinentního stomatu, úpravou hrdla močového měchýře nebo jeho uzávěrem.

Následující období, od r. 2006, přineslo již útlum velkých chirurgických výkonů. Příčinou byl trvající posun diagnostiky a konzervativní léčby do nejnižšího věku a zavedení intra-detruzorové aplikace botulinumtoxinu A.

2.3. Období počínající miniinvazivní léčby (2006–2018)

V 90. letech 20. století se objevila miniinvazivní alternativa léčby hyperaktivního detruzoru, nereagujícího na režimovou a medikamentózní léčbu. Nejprve u dospělých, poté i u dětí byla vyzkoušena intradetruzorová injekce botulinumtoxinu (BoNT-A). Její výhodou je malá zátěž pro pacienta, nevýhodou omezená doba účinku, částečně kompenzovaná možností opakované aplikace. Dlouhodobé efekty léčby BoNT-A a její kombinace např. s medikamentózní terapií jsou předmětem dlouhodobého výzkumu.

Od roku 2006 jsme léčbu botulinumtoxinem zaváděli i na našem pracovišti, kromě jiného také u dětí s diagnózou NDDMC. V následujícím textu je souhrnně popsáno období, ve kterém se při léčbě NDDMC současně potkávaly jak radikální chirurgické zákroky, tak ve stále větší míře i léčba konzervativní a miniinvazivní. Problematika BoNT-A je podrobněji rozebrána v příložené závěrečné zprávě grantového výzkumného úkolu (přílohy č. 1,2).

Je třeba říci, že ústup od radikálních chirurgických zákroků by nebyl možný bez zlepšené diagnostiky a léčby, prováděných brzy po narození, během prvních týdnů života. Jen tak lze zabránit ledvinnému poškození, které jinak postihuje téměř 100% dětí s detruzoro-sfinkterickou dyssynergií, často u NMM přítomnou. Časně zahájenou léčbou je možno převést vysokotlaký močový měchýř s funkční obstrukcí uretry na nízkotlaký rezervoár, šetřící horní močové cesty a vyprazdňující se ať již spontánně nebo cévkováním v přijatelných intervalech s minimem inkontinentních epizod.

Medikamentózní léčba detruzoru byla v uvedeném období již běžně zahajována ihned po jejím zjištění, v prvních měsících života dítěte. Obvyklou volbu představoval oxybutinin nebo propiverin, u větších dětí tolterodin.

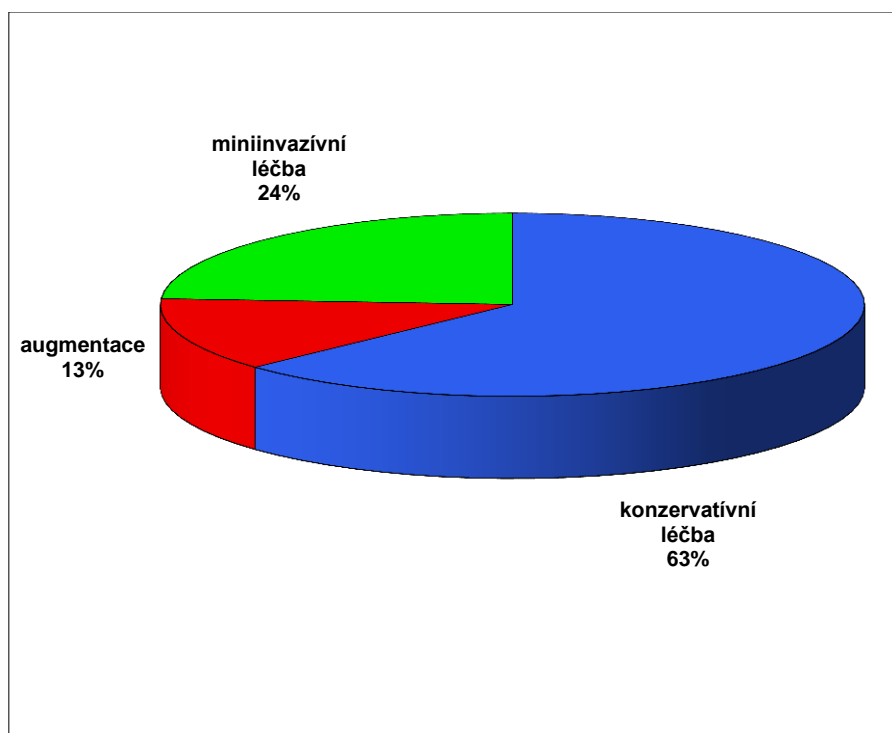
V případě významného postmikčního residua byla zahajována čistá intermitentní katetrizace, podle potřeby i v kojeneckém věku. Její kombinace s anticholinergní terapií významně snižovala a snižuje nutnost následné augmentace močového měchýře.

Materiál a metodika

Ve 3. popisovaném období jsme sledovali a léčili 71 pacientů. Detruzorová hyperaktivita ev. akontraktilita byla u devíti (13%) z nich řešena chirurgicky (7x ileocystoplastika, 1x gastrocystoplastika, 1x sigmoideocystoplastika), u sedmnácti (24%) pacientů byla řešena miniinvazivní cestou, aplikací botulinumtoxinu A. Jedná se o pacienty, u nichž selhala medikamentózní léčba hyperaktivity a u kterých bychom dříve sáhli k augmentačním cystoplastikám.

K vypraňování močového měchýře, ať již upraveného augmentací nebo nativního, byla 13x konstruována kontinentní vezikostomie, z toho 9x apendikální, 4x ileovezikostomie typu Monti. Plastika hrdla močového měchýře byla provedena 1x, stejně jako uzávěr hrdla měchýře. Přehledně je období zachyceno v následujícím grafu a tabulce.

Graf 3 : Poměrné zastoupení přístupu k léčbě detruzoru u dětí s NDDMC v letech 2006–2018



Tab.5 : III. období, 2006–2018

Konzervativně celkem	45		
Chirurgicky celkem	9	Ileocékální náhrada	0
		Ileocystoplastika	7
		Gastrocystoplastika	1
		Sigmoideocystoplastika	1
Miniinvazivně	17		
Odtok		Kontinentní stoma	13
		Plastika hrdla	1
		Uzávěr hrdla	1

Výsledky

Vzhledem k časně diagnostice a léčbě přibýlo pacientů, u kterých byla dostačující léčba konzervativní, tj. intravezikální plnicí tlak do 40 cm H₂O, resp. ve většině případů hluboko pod ním, četnost a amplituda netlumených kontrakcí nízká. Z těchto důvodů se procento chirurgicky řešené hyperaktivity detruzoru proti minulému období zmenšilo.

U dětí léčených aplikací BoNT-A byl účinek zřetelný zejména v případech s neinhibovanými kontrakcemi v plnicí fázi cystometrie. Podrobněji jsou výsledky rozebrány v příložené grantové zprávě (příloha č.1). Po ukončení grantového výzkumu pokračujeme v intermitentní aplikaci BoNT-A u tří dětí z původního souboru. U jednoho byla indikována augmentace močového měchýře, u devíti pacientů postupně došlo ke zlepšení stavu a přijatelné UD parametry jsou udržovány anticholinergiky a intermitentní katetrizací. Pět pacientů k nám

přestalo docházet, část z nich pravděpodobně přešla do péče dospělého urologa. V současné době jsou zařazeni do léčby tři noví pacienti, dosavadní výsledky jsou srovnatelné s výše uvedeným souborem.

U chirurgicky léčených pacientů byly výsledky obdobné jako v období předcházejícím. Nedošlo k závažným peroperačním a raně pooperačním komplikacím, při hojení rány došlo 2x k drobné dehiscenci, ostatní rány se zhojily per primam. Pooperační útlum peristaltiky vyžadoval medikamentózní podporu 5x, v ostatních případech byl přiměřený, se spontánní úpravou.

Kapacita v době před augmentací se pohybovala od 60 ml do 315 ml (prům. 174 ml), 1 rok po augmentaci mezi 240 ml a 580 ml (prům. 355 ml). Plnicí intravezikální tlak před operací se pohyboval v rozmezí 35–98 cm H₂O, po operaci 12–43 cm H₂O. Uvedené hodnoty je nutno vždy brát jako orientační, vždy záleží na subjektivním určení bodu maximální náplně ze strany vyšetřujícího. Většina pacientů s NDDMC cítí náplň močového měchýře velmi málo.

Kontinence vezikostomií byla v jedenácti případech kompletní, ve dvou případech docházelo v době sledování k úniku moči při přeplnění měchýře. Uretrální kontinence v jednom případě vyžadovala plastiku hrdla měchýře, po které se stav zlepšil, ale úniky moči zejména v noci zcela nevymizely. U dalších dvou pacientů byly v době sledování úniky moči z uretry pro pacienta snesitelné, k jejich eliminaci postačovala jedna vložka denně. Vezikostomie byla revidována 4x, 2x byla nutná dilatace její kožní části v celkové anestezii.

Horní močové cesty byly před operací dilatovány u šesti dětí, u dvou došlo po operaci k normalizaci stavu, u ostatních ke zmenšení dilatace. Reimplantace močovodů pro vezikoureterální reflux byla provedena současně s augmentací u tří dětí, u dalších dvou nemocných přetrvává reflux lehkého stupně.

U žádného pacienta nedošlo k závažné alteraci vnitřního prostředí, sklon k hyperchloremické metabolické acidóze je řešen medikamentózní léčbou. U dvou dívek došlo k vytvoření konkrementů v augmentovaném měchýři, řešením byla cystolitomie.

Závěr

Od roku 2006 dochází ke kvalitativnímu posunu v léčbě hyperaktivity detruzoru močového měchýře v rámci komplexní léčby NDDMC. Snižuje se poměrné zastoupení cystoplastik, kompletní náhrady močového měchýře nejsou prováděny, stejně jako v období minulém. Je zavedena miniinvazivní léčba intradetruzorovou aplikací botulotoxinu, konzervativní léčba zaznamenává další posun, až k novorozeneckému období.

2.4. Diskuze ke klinické části

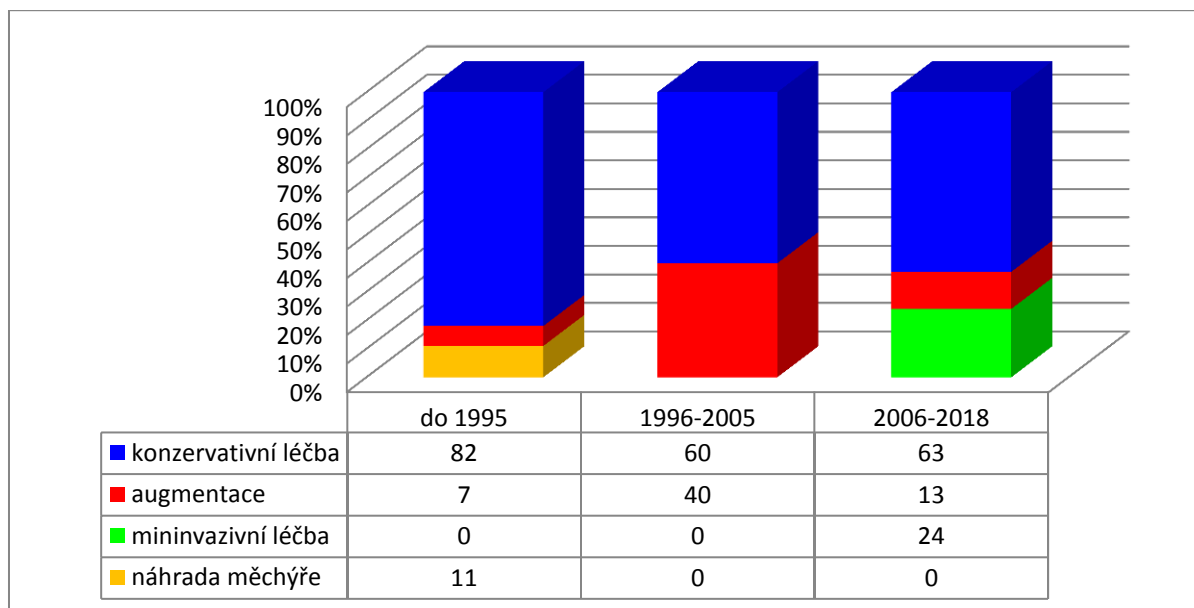
Léčba hyperaktivity detruzoru úzce souvisí s rozvojem urodynamické diagnostiky. V době, kdy nebylo možno včas a správně diagnostikovat postižení funkce dolních močových cest, byla chirurgická léčba zaměřena především na korekci následků hyperaktivity detruzoru a DSD, jako jsou obstrukce močových cest, infekty nebo inkontinence moči (Raezer,1977). Devastace močových cest nemohla být často řešena jinak, než sfinkterotomií nebo cystektomií a nekontinentní derivací moči. Rozvoj operačních metod dospěl sice k poměrně dokonalým náhradám močového měchýře (Hensle,1985; Robertson,1986), používaným dosud, vždy se ale jedná o ultimativní řešení následků NDDMC (Lendvay,2006; Jarolím,1988; Jarolím,1996).

V prvním uváděném období naší studie byly zkonstruovány tři kompletní náhrady močového měchýře (10,7% ze všech sledovaných pacientů), naopak jsme v tomto období provedli pouze dvě ileocystoplastiky (7,1%). Léčba BoNT-A nebyla tehdy známa.

Ve druhém sledovaném období došlo k podstatnému nárůstu počtu augmentací močového měchýře – u dvaceti tří dětí (39,6%), kompletní náhrada měchýře nemusela již být použita. Výběr typu cystoplastiky (ileo-, sigmoideo-, gastro-) souvisel s aktuálním stavem ledvinných funkcí a anatomickými poměry při operaci.

Poslední sledované období je charakteristické jednak zvyšováním počtu evidovaných pacientů (sledování u větší části starších plynule pokračuje), jednak ústupem od velkých operačních zákroků a nárůstem počtu konzervativně léčených nemocných – kompletní náhrady nebyly provedeny žádné, augmentace měchýře 9x (13%) konzervativně léčeno čtyřicet pět (63,4%) dětí. Procentuální počet augmentací je na našem pracovišti obdobný, jako uvádějí autoři v jedné z nejrozsáhlejších studií o augmentačních cystoplastikách u dětí (Mac Lellan,2009).

Graf 4 : Souhrn – Poměrné zastoupení přístupu k léčbě detruzoru u dětí s NDDMC v jednotlivých obdobích



Nejvýraznější změnou terapie je zavedení intradetrusorové injekce BoNT-A (*Krhut,2004*), v našem souboru provedenou 17x (24%). Jedná se o pacienty, u nichž selhala medikamentózní léčba hyperaktivity detrusoru a u kterých bychom dříve sáhli k augmentačním cystoplastikám. Ne u všech je tato terapie dostatečná, nicméně u části dětí je jako alternativa akceptovatelná, u dalších se nelze vyhnout přesunu do skupiny augmentačních cystoplastik (*De Jong,2008*).

Počty konstrukcí kontinentních stomat mají spíše ilustrační hodnotu, nesouvisejí bezprostředně s léčbou detrusoru, jsou do značné míry ovlivněny volbou katetrizujících se pacientů nebo jejich rodičů. Obdobně plastika nebo uzávěr hrdla močového měchýře je indikována primárně na podkladě stavu uzávěrového aparátu, nikoli stavu detrusoru, byť kontinence moči je ovlivněna obojím.

V uvedených třech kapitolách byla rozebírána chirurgická léčba NDDMC, zaměřená na ovlivnění (discizi, náhradu) hyperaktivního detrusoru. U probíraného typu dysfunkcí je to skutečně to podstatné, nicméně k chirurgické problematice této léčby patří i komplikace, způsobené operačními zákroky a jejich nutná řešení.

Děti s NDDMC jsou navíc postiženy dysfunkcemi nejen močového měchýře, ale i dalších pánevních orgánů. Ty jsou většinou ovlivnitelné konzervativně, někdy je však nutno sáhnout k řešení chirurgickému. Příkladem je konstrukce nálevového stomatu, podstatným způsobem ulehčujícímu léčbu obstipace, přítomné u většiny dětí s meningomyelokélou.

Dva z publikovaných článků, popisujících uvedené problémy, jsou uvedeny v závěru práce jako přílohy č. 3 a 4. V jejich souborech nejsou zahrnuti pouze pacienti s NDDMC, stejně jako se soubory pacientů zcela časově nekryjí se soubory v právě popisovaných kapitolách. Problematika je však stejná, proto jejich zařazení považuji za opodstatněné.

2.5. Závěr klinické části

Uvedené výsledky dobře ilustrují podmínky a trendy v jednotlivých časových obdobích. Zpočátku menší počet pacientů a léčba již devastujících postižení močových cest, později ve větší míře přesun k cystoplastikám a chirurgickým úpravám odtoku moči, v posledním období pak ústup od velkých výkonů, daný jednak včasnou konzervativní léčbou, jednak intradetrusorovou aplikací botulinumtoxinu A.

Radikální chirurgická léčba NDDMC, zejména augmentace močového měchýře, zůstává stále „zlatým standardem“ jejich terapie. Případů, kdy k ní musíme sáhnout, je však stále méně, především díky včasné diagnostice a konzervativní léčbě. Dalším významným faktorem odklonu od radikálních výkonů je dlouhodobá snaha posouvat léčbu dysfunkcí od poškozeného efektoru mikčního oblouku centrálněji, k nervovému řízení celého procesu. Za mezičlánek mezi chirurgickým zákrokem a neuromodulací pak můžeme považovat miniinvazivní léčbu hyperaktivity detrusoru močového měchýře aplikací botulinumtoxinu A.

3. Experimentální část

Odstranění prvotní příčiny NDDMC není za současného stavu medicíny zatím možné. Léčba je proto cílena na co nejlepší volbu derivace moči s pečlivým monitorováním tlakových poměrů v dolních močových cestách a na medikamentózní či operační snížení intravezikálního tlaku pod kritickou mez 40 cm H₂O. Vzhledem k postižení základního mikčního reflexu bývá nezbytnou součástí léčby intermitentní katetrizace. Jak bylo v předcházejícím textu ukázáno, žádná z dosavadních klinicky užívaných metod, vedoucí ke snižování intravezikálního tlaku a nahrazující fyziologickou mikci, není plně úspěšná a prosta mechanických či metabolických vedlejších účinků.

Výzkum se proto v posledních letech stále více zaměřuje na hledání kauzální léčby, umožňující spontánní mikci při zachování fyziologických tlaků v močových cestách, tj. na elektrostimulaci, neuromodulaci či neurotizaci pánevních orgánů.

Při hledání metod, které by byly použitelné pro dětský věk, se nám jako nadějná alternativa jeví vytvoření remodelovaného mikčního reflexního oblouku (artificial skin-CNS-bladder pathway), popsaného poprvé Xiaem (viz teoretická část práce). Jako zdroj akčního potenciálu je použit nejčastěji ventrální míšní kořen L5, který je po přerušení napojen na distální pahýl ventrálního míšního kořene S3. Základem výkonu je předpoklad, že motorické axony somatického reflexního oblouku jsou schopné se vhojit do autonomních preganglionárních nervů, reinervovat tím měchýřové parasympatické gangliové buňky a přenést somatickou reflexní aktivitu na hladkou svalovinu měchýře.

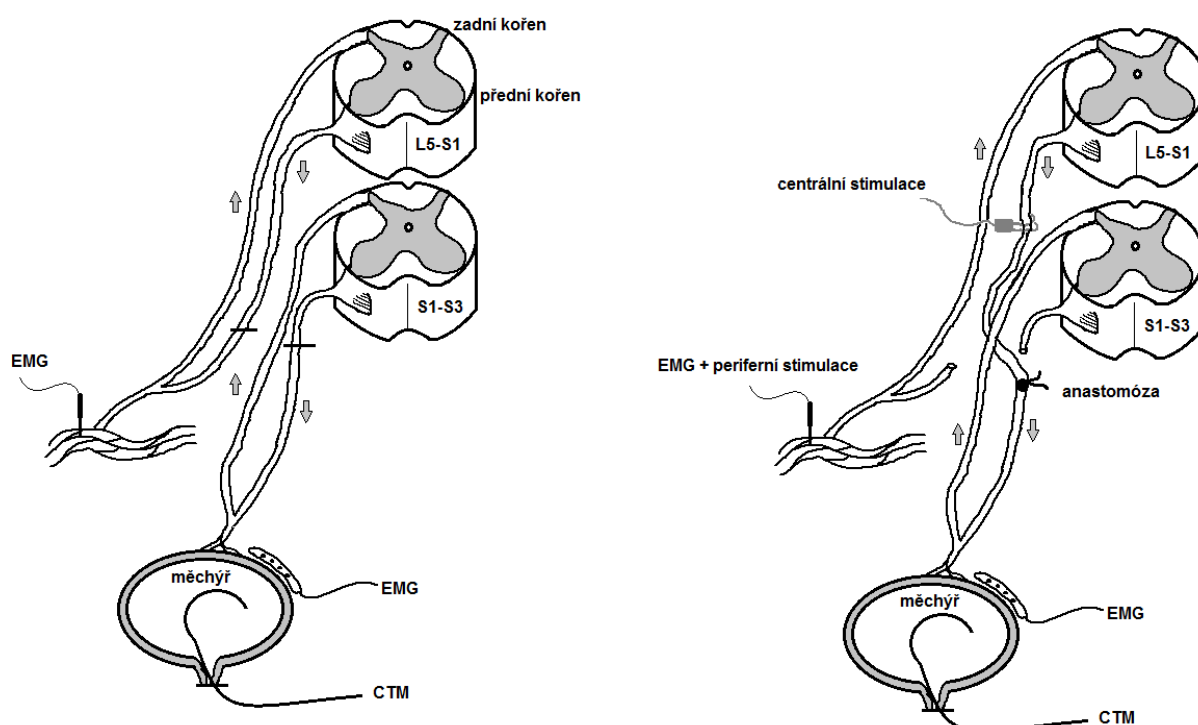
Celý chirurgický zákrok je možno provést z jednoho kožního řezu bez nutnosti použití nervového štěpu, neuromodulace po zhojení neurotizačního výkonu nevyžaduje arteficiální zdroj elektrických potenciálů, stejně jako nevyžaduje implantaci elektrod či jiného převodního zařízení pro vedení impulsů. Z těchto důvodů jsme se rozhodli před eventuální klinickou aplikací uvedené léčby pro její vyzkoušení v experimentu, na zvířatech.

Na následujících stranách si dovoluji popsat průběh a výsledky našeho výzkumu, zaměřeného na experimentální vytvoření remodelovaného mikčního reflexního oblouku. Text vychází částečně z prací, publikovaných naším týmem v průběhu experimentu a po jeho ukončení (*Mackerle,2015; Zerhau,2016a,b; Zerhau,2018*), především však z kompletní závěrečné zprávy grantového projektu „Obnovení funkčních schopností močového měchýře vytvořením somato-CNS-autonomního reflexu – experimentální část“ (*Zerhau,2015*), která je uvedena jako příloha habilitační práce č. 5. Dva publikované články (*Zerhau,2014; Zerhau,2016b*), vycházející z výsledků studie, jsou zařazeny jako přílohy č. 6 a 7.

3.1. Úvod

Remodelace mikčního reflexního oblouku (arteficial skin-CNS-bladder pathway), popsaná poprvé Xiaem (1990) se jeví jako jedna z nadějných alternativ elektrostimulačních metod, tj. relativně levný výkon, bez nutnosti použití elektrostimulace aferentních či eferentních reflexních drah. Jako zdroj akčního potenciálu slouží ventrální míšní kořen (nejčastěji L5), jehož proximální pahýl je po přerušení napojen na distální pahýl přerušeno ventrálního kořene, nejčastěji S3. Tento kořen představuje eferentní část potenciálně porušeného mikčního centra (Obr.27).

Obr. 27 : Schéma arteficiálního mikčního reflexního oblouku. Vlevo výchozí stav, vpravo po anastomóze předních kořenů. (upraveno podle Xiaa,1990).



Základem výkonu je předpoklad, že motorické axony somatického reflexního oblouku jsou schopné se vhojit do autonomních preganglionárních nervů, reinervovat tím měchýřové parasympatické gangliové buňky a přenést somatickou reflexní aktivitu na hladkou svalovinu měchýře (Mackerle,2015). Experimentálně bylo prokázáno, že impulsy eferentních neuronů somatického reflexního oblouku mohou iniciovat odpovědi autonomního efektoru. Literární výsledky prokázaly nejen detruzorové kontrakce po podráždění příslušného dermatomu, ale navíc i možnost močení bez detruzoro-sfinkterické dyssynergie (Xiao,1994).

Laboratorní výsledky byly potvrzeny i v klinice. Pooperační urodynamické studie v renomovaných časopisech vykazovaly téměř normální hodnoty u pacientů s původní hyperaktivitou detruzoru a DSD jak u dospělých, tak u dětí (Xiao,2003). Povzbudivé byly i

pozitivní účinky na funkci střeva u dětí s míšními dysrafismy (Xiao,2005, Xiao,2006). Poslední publikovaná studie uvádí 87% úspěšnost metody u dětí se spina bifida, tj. pokles detruzorového tlaku, vzestup kapacity močového měchýře, vymizení DSD a snížení postmikčního residua. Četnost vedlejších nežádoucích účinků, tj. částečná ztráta motorické funkce L 4-5, poklesla z 25% na 5% a projevila se jen přechodnou svalovou slabostí.

Využití metody je dokumentováno u nemocných s traumatickou suprasakrální lézí míšní stejně jako u dětí se spinálními dysrafismy, tedy s neúplnou míšní lézí kombinovanou s postižením míšních kořenů. Největším nedostatkem je však její úspěšné provádění a publikování pouze jedním vědeckým týmem, spojeným se jménem prof. Xiaa, zatímco pokusy o její interpretaci na jiných pracovištích obdobných výsledků zdaleka nedosahují (Peters,2014; Rasmussen,2015a,b; Tuite,2016a,b).

Námi provedený experiment představoval do značné míry vyslyšení požadavků výše zmíněných autorů na větší množství studií, které by posloužily k objektivizaci Xiaovy metody.

Cílem projektu bylo experimentální vytvoření somato-CNS-autonomního reflexu a ověření jeho vlivu na funkci dolních močových cest králíků, konkrétně o možnost indukce mikčního reflexu. V případě potvrzení pozitivních literárních údajů (jinak spíše kontroverzních, viz výše), měl experiment sloužit jako základ pro pozdější studie u nemocných s míšními dysrafismy a transversální lézí míšní.

3.2. Materiál a metodika

Bylo celkově operováno čtyřicet tři králíků o váze 2,6–5,9 kg (prům. 4,17; median 4,3). Zpočátku bylo zařazeno i osm prasat o váze 15,1–29,0 kg (prům. 20,6; median 21,5), vzhledem k obtížnosti terénu při jejich reoperaci bylo od dalších pokusů s nimi upuštěno. Králíků mužského pohlaví bylo čtyřicet, tři ramlice. Ty byly operovány na začátku pokusu, pro potíže s cévkováním (komplikovaný vstup do uretry) byli poté do experimentu zařazováni pouze králíci - samci. V souladu s časovým harmonogramem jsme původně plánované rozdělení na skupiny dvaceti resp. pěti králíků, kteří měli být reoperováni a elektrofyziologicky proměřeni za tři resp. dvanáct měsíců od první operace, byli nuceni modifikovat. Vzhledem k peri/pooperačnímu průběhu a nálezům při reoperaci byli do tří měsíců reoperováni tři králíci, ostatní co nejpozději tak, jak to dovozoval jejich nutriční a zdravotní stav. Jako kontrolní neoperovaná skupina sloužili vždy králíci, zakoupení společně s operovanými, ale použití k experimentu později, většinou po 2-3 měsících.

Metodika – neurochirurgická část

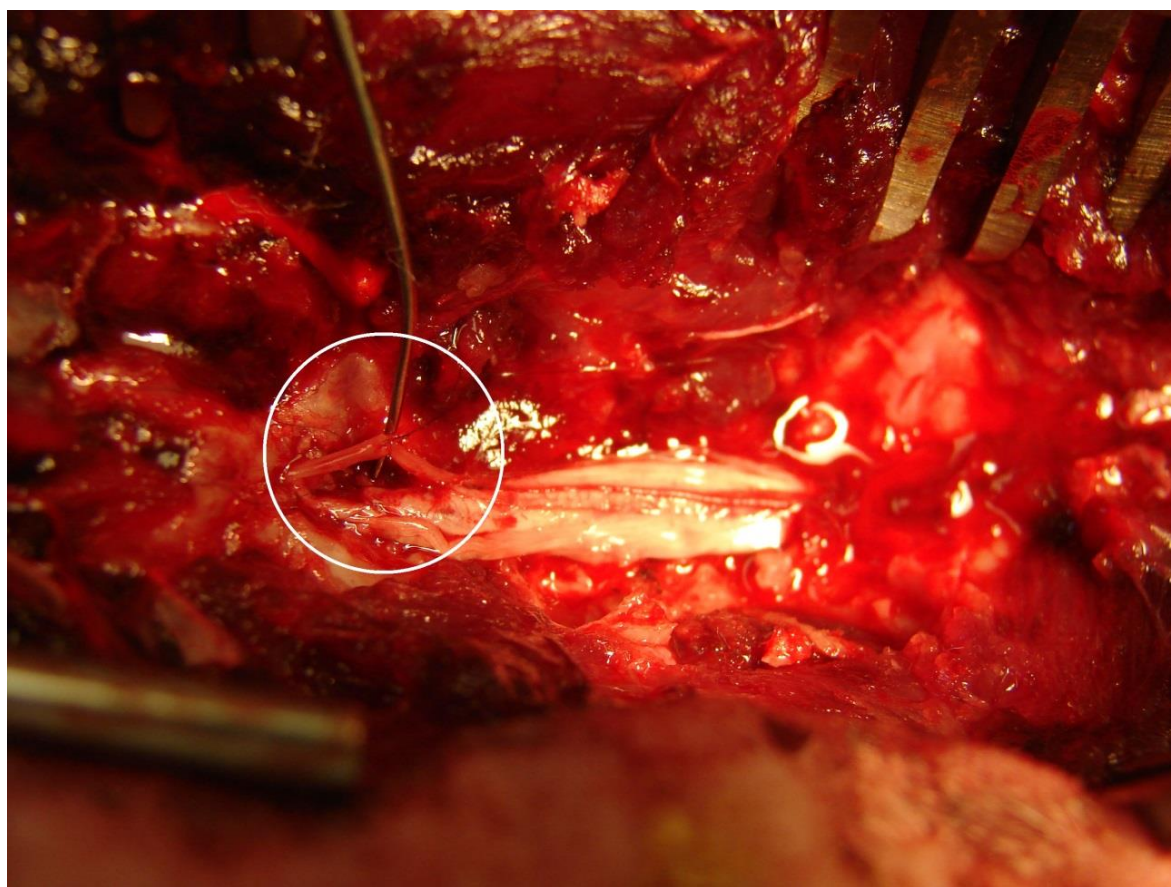
V celkové anestezii (bez použití relaxancií) bylo nejprve v poloze na zádech krátkou dolní střední laparotomií proniknuto k močovému měchýři, na něj naložena bipolární stripová elektroda a uretrou zavedena cévka CH 10 k měření intravezikálního tlaku. U části zvířat, při reoperaci, byla zavedena jehlová elektroda k análnímu sfinkteru. Po uzavření stěny břišní bylo pak v pronační poloze sagitálním řezem nad lumbosakrálním přechodem proniknuto k pateři, provedena laminektomie v rozsahu L5 – S3 a za elektromyografické (EMG) a urodynamické kontroly identifikovány levostranné přední míšní kořeny (Obr.28).

Obr. 28 : Peroperační foto – stimulace míšního kořene háčkovou elektrodou. Archiv KDCHOT FN Brno.



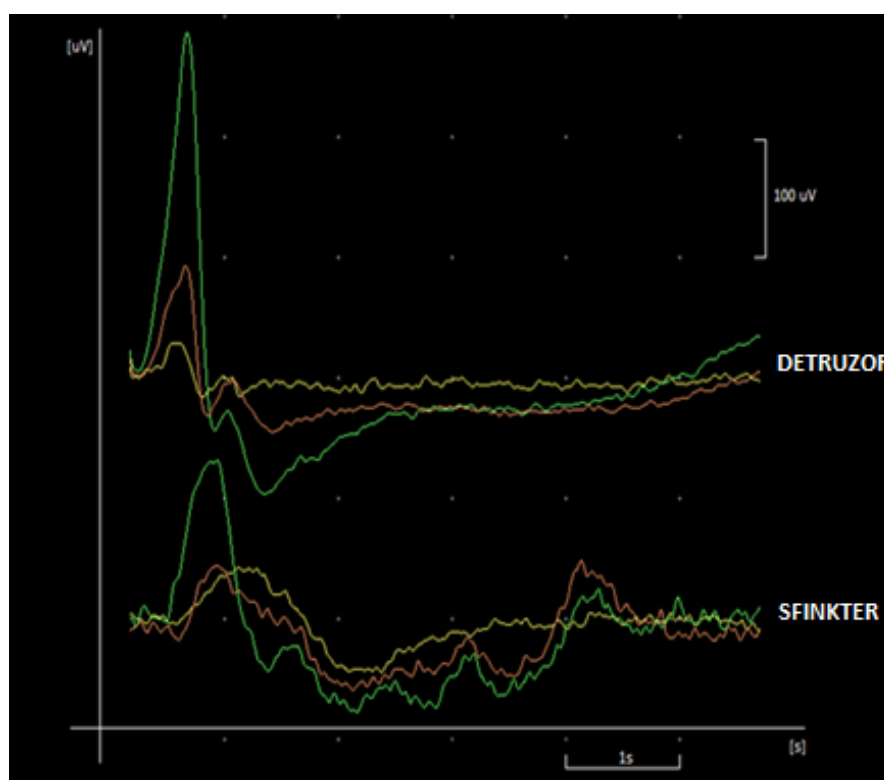
Výběr kořenů byl v souladu s metodikou experimentu modifikován - jako donor byl vždy vybrán ten z nich, jehož stimulací bylo dosaženo nejlepší odpovědi na příhodných svalových segmentech levé dolní končetiny. Vzhledem k neuro-anatomickým poměrům u králíka to byl obvykle kořen L5–S1 (inervační oblast n. tibialis, výjimečně n. peroneus). Jako příjemce potom ten, jehož stimulací bylo dosaženo nejlepší odpovědi (EMG, CTM) detruzoru (obvykle S2–S3). Po přerušení kořenů následovalo provedení intradurální anastomózy (Obr.29) dárcovského kořene (nejsilnější fascikl ventrálního motorického kořene) na distální pahýl kořene – příjemce (většinou celá ventrální motorická porce). Použito bylo nevstřebatelné syntetické monofilamentozní vlákno 8/0 (fa Ethicon). 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.

Obr. 29 : Peroperační foto – sutura míšního kořene. Archiv KDCHOT FN Brno.

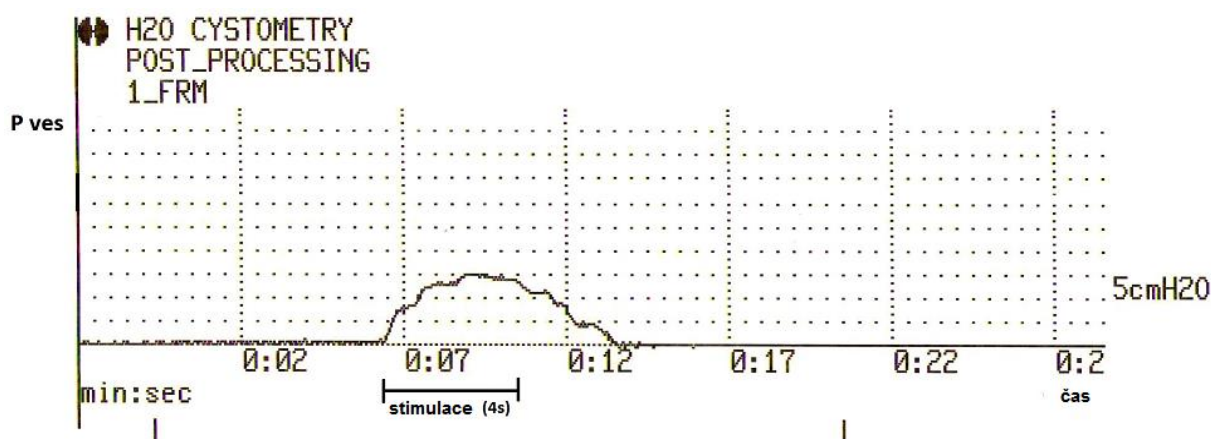


Funkčnost vytvořené anastomózy byla prověřována jednak stimulací dárcovského kořene nad anastomózou, jednak stimulací muskulokutánních segmentů v dermatomech L5–S1 (spouštěcí bod vytvořeného reflexního oblouku). Nad rámec zadání grantu bylo přidáno kontrolní měření při stimulaci kořene pod vytvořenou anastomózou. Monitorovány byly evokované potenciály na detruzoru a sfinkteru močového měchýře za současné kontroly intravezikálního tlaku (Obr.30, 31). Snímání evokovaných potenciálů na detruzoru bylo zvoleno jako přesnější než původně plánované snímání potenciálů na kořeni za anastomózou. Reoperace probíhala identickým způsobem jako operace první. U zvířat, kde to lokální nález na míše resp. anastomozovaném kořeni dovozoval, byl odebrán vzorek k histologickému vyšetření. Histologické vyšetření i měření evokovaných potenciálů sfinkteru jsme přidali v průběhu experimentu, nad rámec původního zadání grantu. Stimulace a snímání potenciálů je podrobněji uvedeno v neurofyziologické části metodologie (příloha č.5).

Obr. 30 : EMG odpověď detruzoru a sfinkteru, stimulace nad anastomózou



Obr. 31: Záznam cystometrie - zvýšení intravezikálního tlaku (Pves) v průběhu stimulace



Popsaným způsobem byl nově vytvořený reflexní oblouk proměřen u tří králíků do tří měsíců od operace, vzhledem k negativním výsledkům byl u ostatních zvířat interval mezi operacemi prodloužen na 3–16 měsíců (průměr 8,7; medián 9), v závislosti na jejich zdravotním stavu. Do výsledkových tabulek byly vždy zaneseny nejlepší dosažené hodnoty evokovaných potenciálů a Pves při opakovaných měřeních. Statistické zpracování bylo zvoleno přiměřeně k počtu pozitivních výsledků (průměr, medián, neparametrický Wilcoxonův test).

Metodika anestezie králíka

Úvod : Ketamin 25mg/kg ž.hm v kombinaci s xylazinem 0,4 mg/kg ž.hm (i.m.). Narketan 100 mg/ml injekční roztok. Disociativní anestetikum. Maximální koncentrace v plazmě po intramuskulární aplikaci dosahuje za 5 až 19,4 min. Poločas rozpadu je kolem 60 až 80 minut. Ketamin nepůsobí na periferní vegetativní nervový systém a nemá vliv na dýchání a činnost trávicí soustavy. Xylazin Ecuphar 20 mg/ml inj. ad us. vet. Xylazin je thiazinový derivát se sedativním, hypnotickým, lokálně anestetickým, hypotenzivním, jakož i u různých druhů zvířat různě silně vyjádřeným analgetickým a centrálním myorelaxačním působením. Z tohoto důvodu je podán jednorázově při úvodu do anestézie. Maximální plazmatické koncentrace jsou dosaženy u všech druhů během 12–14 minut po i.m. podání. Eliminace po i.m. nebo i.v. aplikaci probíhá rozdílně v závislosti na druhu s plazmatickým poločasem mezi 23–60 minutami. Vzhledem k tomu, že měření předchází příprava k chirurgickému zákroku (holení těla, kanylace, přiložení a fixace elektrody, otevření páteřního kanálu vše v trvání 120 minut). Nemohou myorelaxační účinky xylazinu ovlivnit měření.

Analgézie : Butophanolium: dávka 0,3 mg/kg ž. hm., im. (jednorázově při začátku operace).

Anestézie : Propofol 1% inj. Nitrožilní nebarbiturátové krátkodobě působící celkové anestetikum asociativního typu. V dávce 15mg/kg ž.hm/hod. i.v. po celou dobu zákroku.

3.3. Výsledky

Z celkového počtu přežilo první operaci 37 králíků, všichni mužského pohlaví. Reoperováno bylo celkově 22 králíků, 15 se druhé operace nedožilo (infekční komplikace, parézy dolních končetin, trofické komplikace). Reoperace se tak nedožili tři králíci, u nichž byla provedena anastomóza end to side. Hodnocená zvířata jsou tedy všechna s end to end kořenovou anastomózou.

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 Tab.6.

Tab.6 : Četnost anastomóz použitých kořenů při první operaci (vlevo), při reoperaci a kontrolním měření (vpravo)

anastomóza	počet	%
L5 na S2	11	29,7
S1 na S3	4	10,8
L6 na S2	15	40,5
L6 na S3	1	2,7
S1 na S2	6	16,2
celkem	37	100

anastomóza	počet	%
L5 na S2	5	29,4
S1 na S3	1	5,88
L6 na S2	6	35,2
L6 na S3	1	5,88
S1 na S2	4	23,5
celkem	17	100

průměr	7,4	19,98
median	6	16,2
max.	15	40,5
min.	1	2,7

průměr	3,4	19,972
median	4	23,5
max.	6	35,2
min.	1	5,88

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 detrusoru byla 25–1000 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 Pves byla velmi variabilní, jak mezi jednotlivými zvířaty, tak při opakovaných měřeních u téhož jedince. Nebyla závislá na stimulačních parametrech (zkoušeny různé variace, viz metodologie), ale zpočátku spíše na charakteru náplně močového měchýře. Králíci s močovým měchýřem naplněným fyziologickým roztokem měli signifikantně vyšší elevace Pves. než ti, u kterých byla ponechána původní moč, typická pro experimentální zvířata („sludge urine“). Obě tyto skupiny králíků byly porovnány a výsledky publikovány. Histologická vyšetření stěny močového měchýře neprokázala mezi oběma skupinami králíků žádné rozdíly. Porovnání se stěnou lidského močového měchýře však ukázalo podstatný rozdíl v tloušťce detrusoru. Zde je pravděpodobně důvod malé elevace Pves. experimentálních zvířat i při pozitivních nálezech na EMG. Podrobněji rozvedeno v diskusi.

První tři králíci (původně plánovaná první skupina) byli elektrofyziologicky proměřeni a reoperováni do tří měsíců od první operace, s kompletně negativními výsledky.

Z tohoto důvodu bylo od takto plánovaného rozdělení upuštěno a další zvířata reoperována a měřena co nejpozději (podle zdravotního a nutričního stavu) a to 3–16 měsíců od operace první. Při těchto výkonech došlo z blíže nespecifikovaných důvodů k úmrtí dalších dvou králíků, reoperováno a současně proměřeno bylo tedy 17 zvířat.

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.

Elektrofyziologická stimulace aferentní části vytvořeného reflexního oblouku – periferní stimulace

K měřitelné detekci evokovaných potenciálů při periferní stimulaci na operované straně (vlevo) došlo na detrusoru močového měchýře celkově u 8 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 Pves. došlo u 5 králíků (29,4%), s amplitudou 5–15 cm H₂O (průměr 8,4, medián 7).

Tab.7 : Periferní stimulace vlevo, odpověď detruzoru a sfinkteru

králík č.	anastomóza	interval od 1. operace	EMG detrusor	EMG sfinkter	Elevace Pves.
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 H2O
16	L6 na S3	9 měs.	+ 5uV	+ 1uV	-
19	L6 na S2	14 měs.	+ 2uV	+ 2uV	5 cm H2O
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 H2O
26	S1 na S2	10 měs.	-	-	-
29	S1 na S2	10 měs.	-	-	-
33	L6 na S2	9 měs.	-	+ 20uV	7 cm H2O
34	S1 na S2	8 měs.	-	+ 2uV	-
36	S1 na S2	9 měs.	-	+ 1uV	-
37	L5 na S2	6 měs.	+ 1uV	+ 1uV	8 cm H2O
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

U žádného zvířete nedošlo k vyvolání mikce, při potvrzené kontrakci detruzoru (EMG, elevace Pves.) nikdy nedošlo k inhibici aktivity zevního sfinkteru. Při kontrolní periferní stimulaci pravé strany (Tab.8) 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 Pves. došlo 1x, u žádného zvířete nedošlo k vyvolání mikce, při kontrakci detruzoru a současné elevaci Pves. 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. $p = 0,497$.

Tab.8 : Periferní stimulace vpravo, odpověď detruzoru a sfinkteru

králík č.	anastomóza	interval od 1. operace	EMG detrusor	EMG sfinkter	Elevace P ves.
8	L5 na S2	5 měs.	+ 4uV	-	-
11	S1 na S3	8 měs.	-	-	-
14	L6 na S2	14 měs.	+ 2uV	-	-
15	L6 na S2	3 měs.	+ 0.5uV	-	-
16	L6 na S3	9 měs.	+ 2uV	-	-
19	L6 na S2	14 měs.	+ 1uV	+ 2uV	-
20	L5 na S2	16 měs.	+ 10uV	+ 5uV	25 cm H2O
23	L5 na S2	6 měs.	-	-	-
24	L5 na S2	11 měs.	+ 2uV	+200uV	-
26	S1 na S2	10 měs.	+ 3uV	-	-
29	S1 na S2	10 měs.	-	+ 3uV	-
33	L6 na S2	9 měs.	+10uV	+150uV	-
34	S1 na S2	8 měs.	-	+ 7uV	-
36	S1 na S2	9 měs.	-	-	-
37	L5 na S2	6 měs.	+10uV	-	-
41	L6 na S2	4 měs.	-	-	-
42	L6 na S2	5 měs.	-	+2uV	-

průměr	8,647058824	4,45	52,71428571	
medián	9	2,5	5	
max.	16	10	200	
min.	3	0,5	2	

Elektrofyzilogická kořenová stimulace nad provedenou anastomózou – centrální stimulace

Při stimulaci reflexního oblouku nad provedenou anastomosou (Tab.9) došlo k odpovědi detruzoru močového měchýře celkově u 9 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 7 zvířat s amplitudou 5–1500 uV (41%), u dalších 2 (3%) byla odpověď minimální nebo objektivně nehodnotitelná. K elevaci Pves. došlo u 4 králíků (24%), s amplitudou 3–15 cm H₂O (průměr 9, medián 9). U žádného zvířete nedošlo k indukci močení, při potvrzené kontrakci detruzoru (EMG, elevace Pves.) nikdy nedošlo k inhibici aktivity zevního sfinkteru. Naopak, aktivita sfinkteru byla v 5 případech velmi výrazná (300–1500 uV, prům. 1000 uV).

Tab.9 : Kořenová stimulace nad anastomózou, odpověď detruzoru a sfinkteru

králík č.	anastomóza	interval od 1. operace	EMG detrusor	EMG sfinkter	Elevace Pves.
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	+ 1500uV	15 cm H2O
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	+ 1500uV	10 cm H2O
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	+ 1250uV	8 cm H2O
41	L6 na S2	4 měs.	-	-	-
42	L6 na S2	5 měs.	+ 10uV	+ 500uV	3 cm H2O

průměr	8,647058824	12,22222222	563,1111111	9
medián	9	10	300	9
max.	16	50	1500	15
min.	3	1	1	3

Kontrolní elektrofyziologická kořenová stimulace pod provedenou anastomózou

Při stimulaci reflexního oblouku pod provedenou anastomózou (Tab.10) došlo k odpovědi detrusoru močového měchýře celkově u 7 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 5 (29%) zvířat s amplitudou 3–1000 uV (průměr 362, medián 300), u zbývajících k odpovědi nedošlo nebo nebyla jednoznačně hodnotitelná. K elevaci Pves. došlo u 4 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 detrusoru. Aktivita sfinkteru byla velmi výrazná u tří zvířat (300–1000 uV, prům. 600 uV).

Porovnání amplitudy evokovaných potenciálů detrusoru 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.

Tab.10 : Kořenová stimulace pod anastomózou, odpověď detruzoru a sfinkteru

králík č.	anastomóza	interval od 1. operace	EMG detrusor	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 H2O
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 H2O
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 H2O
41	L6 na S2	4 měs.	-	-	-
42	L6 na S2	5 měs.	+ 5uV	+ 1000 uV	3 cm H2O

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

Komplikace

První operaci nepřežilo šest králíků, důvodem byl pravděpodobně peroperační stres a anesteziologické komplikace při zpočátku dlouhých výkonech. Další patnáct zvířat se nedožilo druhé operace následkem trofických a infekčních komplikací, někdy nebyla příčina zjištělná. U přeživších reoperovaných zvířat byla zjištělná jednostranná paréza dolních končetin 3x, oboustranná 2x, vyhřezlé varle 5x, ztráta tělesné hmotnosti 3x, zánět pateřního kanálu 1x, výhřez konečníku 1x, inkontinence moči 4x, léze conus medullaris 1x a v šesti případech bylo makroskopicky zřetelné ztlustění stěny močového měchýře se zvětšením jeho objemu. 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.

3.4. Diskuze k experimentální části

První přirozenou otázkou je výběr zvířat k experimentu. Pomineme-li jednoznačnost výběru po konzultaci s experimentálním oddělením VÚVeL, z výsledků práce vyplývá, že při primoooperaci a detekci ventrálních míšních kořenů králíků bylo pomocí evokovaných potenciálů 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, podle našich zkušeností záleží především na hustotě intravesikální náplně. Zatímco na počátku pokusu bylo ve skupině králíků s hustou močí (sludge urine) zvýšení intravezikálního tlaku monitorováno pouze u 38% zvířat, ve skupině s náplní fyziologickým roztokem byla elevace tlaku zaznamenána u 83% králíků. Dále - 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 (Doležel, 2002), u králíka 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 intravezikálním 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, 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.

Na menší tlakový podíl detruzoru při mikci králíka ve srovnání s člověkem lze nepřímou usuzovat i z makroskopické a histologické stavby stěny močového měchýře. U králíka je měchýř tenkostěnný, v naplněném stavu připomínající žlučník u člověka. Šířka svaloviny při histologickém vyšetření tento fakt podporuje, jakkoli lze namítnout, že obraz je ovlivnitelný úhlem řezu preparátu. Nicméně, pro studium evokovaných potenciálů a tlakových odpovědí detruzoru nemá úloha břišního lisu zásadní význam. Obdobný charakter stěny má podle pozorování při uvedených pokusech i močový měchýř prasete a z pozorování v rámci jiného experimentu také měchýř experimentálního potkana. Lze tedy shrnout, že pro experimentální studium aktivity detruzoru močového měchýře elektrostimulací míšních kořenů lze králíčí model použít. Je však nutné znát uvedené limity – menší kontraktilitu stěny močového měchýře a nutnost kvalitativní kontroly jeho náplně (viz příloha č.7).

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

Technické provedení samotné anastomózy ventrálních kořenů v pateřním kanále je v současnosti již vypracovanou metodou (Obr.27,29). V příslušném zvětšení a s použitím EMG přístroje lze intradurálně vyhledat příslušný nervový kořen, rozdělit jej na dorzální a ventrální část, kterou lze většinou dále rozdělit na několik fasciкулů. Odlišení dorzálního a ventrálního kořene je možné orientačně dle barvy a průsvitu, kdy slabší šedá vlákna jsou eferentní, silnější bílá aferentní. Verifikace dále napomáhá i anatomická poloha kořene ve foramen intervertebrale, je vhodné ověřit výši odstupujícího kořene i extradurálně. Rozhodující je však vždy průkaz evokovaných potenciálů na periférii. Vzdálenost mezi 2-3 segmenty v sakrálním kanále (viz Tab.6) je téměř vždy překonatelná bez nutnosti použití štěpu. Horní kořen je nutno protnout co nejdálněji, dolní co nejvíce proximálně k umožnění sutury bez tahu. Fascikly mají tendenci se dále dělit, což při absenci nervového obalu provedení sutury znesnadňuje (Mackerle,2015).

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, Xiao u krysu uvádí striktně L6 (Xiao,1994), u koček S1 (Xiao,1999), aniž by odpovědi na detruzoru měřil. Positivní výsledky však jak u krysu, 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 (Xiao,1999) uvádí jen lehkou atrofii končetinových svalů v prvních pěti měsících od operace, která po roce vymizela. V pozdější práci (Xiao,2005) 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. Naše tři zvířata s tímto typem anastomózy nebylo možno pro jejich předčasný úhyn proměřit, u dalších jsme vzhledem k průběhu studie vždy zvolili spolehlivější end to end variantu.

Při stimulaci aferentní (periferní) části nového reflexního oblouku jsme detekovali pozitivní reakci detruzoru u 47% zvířat, s výškou amplitudy 0,5–6 uV při zpracování signálu metodou SSEP. Xiao provádí periferní stimulaci v oblasti sedacího nervu (Xiao,1994), s pozitivní odpovědí detruzoru u 13/15 operovaných krysu. 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 elektrofyziologicky prokázat, že stimulací n. tibialis dochází k přímému ovlivnění detruzoru, tedy fungování Stollerovy neuromodulační metody. Stimulací aferentní dráhy dochází k přepojení v CNS a zpětně k ovlivnění efektoru - detruzoru. V okamžiku stimulace ke zvýšení jeho elektrofyziologické 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 (viz příloha) 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 oblouku), byly nejlepší výsledky dosaženy při použití kořene S2 (Tab.6,11). 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 (32), stejný autor popisuje později (Xiao, 1999) u 6 koček evokované potenciály opět o amplitudě 0,5 – 1mV. Naše kontrolní detekce aktivity detruzoru při stimulaci pod provedenou anastomózou přinesla 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 podstatně výše uložen.

Tab.11 : Četnost anastomóz jednotlivých kořenů a jejich schopnost přenosu evokovaných potenciálů

anastomóza	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	
median		3		2,5	
max.		5		3	
min.		1		1	

V našem souboru resp. souborech došlo jen v několika případech k elevaci intravesikálního tlaku, nedostatečného k vyvolání mikce, stejně tak nedošlo k poklesu aktivity sfinkteru během stimulace detruzoru (Obr.30). 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 (2014) uvádí určitý úspěch operace u sedmi (54%) pacientů, z nichž pouze jediný nemusí použít k mikci Valsalvův manévr. Tuite (2013) 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 anastomosou nejsou

zaznamenány žádné detruzorové kontrakce. Rasmussen (2015b) 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.

Shrnutí výsledků studie

Elektrofyzilogicky detekovatelnou reakci detrusoru močového měchýře u části experimentálních zvířat (v našem souboru 47%) vyvolat lze, je možno tedy vytvořit v literatuře popisovaný somato-CNS-autonomní reflex. Tento reflex však nevede k dostatečné kontrakci detrusoru a relaxaci sfinkteru. K mikci ani k útlumu detruzoro-sfinkterické dys-synergie tedy nedochází. K elevaci intravezikálního tlaku v našem souboru došlo ve 24% – 29%, podle druhu stimulace. Tento tlak však spolu s přetrvávající nebo se zvýšenou aktivitou sfinkteru během stimulace nebyl dostatečný k vyvolání mikce.

3.5. Závěrečný souhrn experimentální práce

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 elektrofyziologicky, a to pouze u části jedinců. Indukci mikčního reflexu s/nebo bez průvodní detruzoro-sfinkterické dyssynergie není schopna vyvolat. Metoda je perspektivní, není ji však zatím možné doporučit ke klinickému využití.

4. Diskuze k habilitační práci

Hlavní příčinou neurogenních dysfunkcí dolních močových cest jsou vrozené míšní dysrafismy, vyskytující se s prevalencí 10–30 případů/100 000 narozených dětí (*Snow-Lisy, 2015*). Nejčastějším a nejzávažnějším defektem je meningomyelokéla, jejímž následkem jsou těžké poruchy inervace břišních orgánů i dolních končetin.

Zatímco končetinová postižení jsou nejvíce viditelná, zdraví pacienta daleko více ohrožují dysfunkce pánevních orgánů, především dolních močových cest. Je poškozena inervace parasympatická, sympatická i somatická, s následnou poruchou jímacích i vyprazdňovacích funkcí močového měchýře i uretry. Není – li neurogenní postižení dolních močových cest včas diagnostikováno a léčeno, má zásadní vliv na morbiditu i mortalitu onemocnění. Jasně to dokazuje sledování dětí s míšními dysrafismy, narozených a operovaných v 60. a 70. letech, u kterých byla sepse renálního původu spolu s komplikacemi souvisejícími s hydrocephalem jednou z nejčastějších příčin úmrtí (*Oakeshott, 2010*).

Od té doby se mnoho změnilo, diagnostika i léčba se výrazně posunula, v současné době až do prenatalního období. Diagnostické úspěchy jsou zde díky sonografii a MRI nesporné, bohužel zatím vedou spíše k vysokému procentu předčasného ukončení těhotenství, blížícímu se 70% (*Cromie, 2001*). Ultrazvukové a MRI vyšetření nicméně umožňuje časnou lokalizaci míšního defektu a tím i určení závažnosti neurogenního postižení (*Appasamy, 2006*).

Pokrok je zřetelný i v možnosti provedení prenatalního uzávěru míšního defektu. Výsledky multicentrických studií ukazují na snížený výskyt vnitřního hydrocephalu a zlepšenou motoriku dolních končetin, byl-li uzávěr defektu proveden prenatalně. Negativem těchto zákroků je však vysoké procento předčasných porodů a pozákových dehiscencí (*Adzick, 2011*). Navíc, v dlouhodobém klinickém srovnání pacientů, chirurgicky léčených pre- a postnatálně, nebyl zatím shledán podstatný rozdíl (*Clayton, 2011; Lee, 2012*). Sledování jedinci měli stejnou potřebu intermitentní katetrizace, rekonstrukčních operací močového měchýře, míru inkontinence i podobné urodynamické parametry. Zatímco tedy srovnání prenatalního a postnatálního neurochirurgického výkonu není jednoznačné, postnatální intervence v průběhu prvních 24 hodin má výrazně lepší výsledky než operace provedená třetí a další den po narození (*Tarcan, 2006*).

Základními cíly postnatální léčby je zajištění dostatečného vyprazdňování močového měchýře, udržení nízkého intravezikálního tlaku jako prevence poškození horních močových cest, zabránění opakovaným infekcím močového traktu a dosažení přijatelné močové kontinence. Převedeno do jednotlivých životních etap dítěte, v novorozeneckém období se snažíme především o ochranu renálních funkcí, ve školním věku o dosažení kontinence moči a stolice, v pubertě o uvědomělý přístup pacienta k sebeobsluze a o eventuelní pomoc v oblasti sexuálních funkcí. Důležitou etapou je i následný přechod do dospělého věku a zajištění péče v tomto období (*Snow-Lisy, 2015*).

V uvedených kapitolách, popisujících jednotlivá období péče o pacienty s NDDMC, lze vystopovat jednoznačný posun v plnění uvedených cílů.

V raném období, kdy u meningomyelokél byly časté nekontinentní derivace moči, prováděné až ve stadiu těžkého postižení DMC, nebylo možno o dostatečném vyprazdňování močového měchýře a o udržení nízkého intravezikálního tlaku mluvit. Odtok moči byl buď nedostatečný, s velkým reziduem a intravezikálním tlakem, nebo se po vytvoření nekontinentní derivace moč do měchýře vůbec nemusela dostat (ureterostomie, ileální konduit, ureterosigmoideostomie). Vyjimku tvořila nekontinentní vezikostomie. Po všech těchto operacích byly děti inkontinentní, často s opakujícími se infekty močových cest, resp. pyelonefritidami.

Radikální rekonstrukce močového traktu, tj. heterotopní náhrady močového měchýře, prováděné na našem pracovišti v letech 1989–1995, výrazně ovlivnily kontinenci dětí. U všech byla kompletní, samozřejmě za cenu intermitentní katetrizace kontinentního stomatu. Intravezikální tlak byl nízký, objem rezervoárů dostatečný, ke zmenšení dilatace HMC došlo pooperačně u všech dětí. Nevýznamné infekce močových cest se v průběhu sledování vyskytly u všech pacientů, pyelonefritida u dvou. Z těchto hledisek tedy došlo ke zlepšení kvality života všech operovaných dětí. Negativem nutných operačních zákroků se stávaly mechanické i metabolické komplikace, s kompletními rekonstrukcemi spojené (striktury stomatu, tvorba hlenu, sklon k metabolické acidóze atd.).

Ve druhém uváděném období, kdy byla radikalita operačních intervencí „omezena“ na cystoplastiky, byly urodynamické výsledky (intravezikální tlak, kapacita) i vliv na horní močové cesty obdobné. Kontinentním stomatem bylo však zatíženo pouze deset dětí z dvaceti tří. Kontinence stomií byla v osmi případech kompletní (po dvou reoperacích), ve dvou docházelo v době sledování k lehkému úniku moči při přeplnění měchýře. Vezikostomie byla 4x revidována, kromě inkontinence také pro stenózu nebo obtížné zavádění katetru, nicméně v počtech, odpovídajících studiím na podstatně větších pracovištích (*Deuker, 2016*). Plastika hrdla měchýře byla provedena 2x, 1x bylo uzavřeno hrdlo měchýře. Problémy se vyskytly v obou skupinách s dospívajícími pacienty, nedodržujícími doporučenou frekvenci cévkování. Vzhledem k problémům s vezikostomiemi bylo tedy v této skupině paradoxně více komplikací než ve skupině s kompletními náhradami, počty odoperovaných dětí jsou však velice rozdílné a srovnání tedy zavádějící.

V obou skupinách s radikálními výkony byly splněny tři základní cíle, tj. zajištění dostatečného vyprazdňování, udržení nízkého intravezikálního tlaku a dosažení přijatelné močové kontinence, byť v některých případech po reoperacích. Infektům močových cest se ve 100 % případů zabránit nepodařilo, nicméně situace se proti předoperačnímu stavu podstatně zlepšila. Poměr počtu operovaných pacientů k nemocným léčeným konzervativně je srovnatelný se studii ve velkých centrech pro léčbu dětí s rozštěpovými vadami pateře (*Routh, 2018*).

Ve třetím sledovaném období jsme měli možnost zavést do praxe miniinvazivní léčbu hyperaktivity detruzoru botulotoxinem. Použili jsme ji u devíti dětí s neurogenním měchýřem, u kterých byla NDDMC lehčího charakteru. Výsledky před injektáží i po ní jsou tedy jak v oblasti kontinence, tak v ostatních urodynamických parametrech jiné, než u komplikovanějších pacientů. Důležité je, že všechny čtyři vytyčené cíle léčby NDDMC

byly v určité míře buď splněny, nebo jejich parametry nebyly zhoršeny. Nevýhodou použití botulotoxinu je krátká doba trvání účinku, v naší studii maximálně šest měsíců. Eventuální celoživotní opakovaná aplikace látky je jistě problematická, zejména v dětském věku, kdy i u paraplegických pacientů se sníženou senzitivitou musí být zákrok proveden v celkové anestezii.

Samostatnou kapitolou jsou zatím experimentální a v malé míře klinické pokusy s reinervací močového měchýře. Přestože v době, kdy jsme připravovali studii s cílem vytvoření arteficiálního mikčního oblouku, Xiao publikoval až 85% účinnost metody u dětí s meningomyelokélou (Xiao,2005), rozhodli jsme se „pouze“ k jejímu experimentálnímu prověření. Další vývoj tohoto způsobu reinervace močového měchýře nám dal za pravdu.

Peters (Peters,2014) ve své studii uvádí podstatně horší výsledky než Xiao, po třech letech od provedení výkonu je většina pacientů inkontinentních. Tuite (Tuite,2013) popisuje reinervaci měchýře u 10 letého chlapce. Po 6–12 měsících od operace došlo ke zlepšení měchýřové a střevní dysfunkce, nicméně po dalším roce se stav vrátil na původní úroveň. Histologické vyšetření anastomózy po třech letech vyloučilo prorůstání neuronů, stimulace nad a pod anastomózou nevyvolala žádné kontrakce detruzoru.

Nabízí se otázka, jakým mechanismem tedy došlo po operaci k přechodnému funkčnímu zlepšení. Jednoznačně negativní výsledky při konstrukci arteficiálního reflexního oblouku (L5–S2) popisuje Rasmussen u pacientů s poraněním míchy, a to jak v oblasti neurogení dysfunkce střeva (Rasmussen,2015a), tak v oblasti dysfunkce dolních močových cest (Rasmussen,2015b). Dvojitě slepé studie u operovaných dětí s meningomyelokélou a lipomeningomyelokélou popisuje Tuite. Ve studiích srovnávajících skupinu pacientů s uvolněním fixované míchy + Xiaovou reinervací se skupinou pouze uvolněné míchy (Tuite,2016a,b) dochází k téměř stejným výsledkům. Pacienti nejsou schopni spontánně močit, ani nedošlo ke zlepšení kontinence. Sievert (Sievert,2016) potvrzuje prorůstání neuronů anastomózou u osmi pacientů, nicméně bez funkční odezvy DMC.

Přes uvedené problematické výsledky není myšlenka reinervace močového měchýře mrtvá. Prorůstání axonů do periferních nervových struktur a terminálních výkonných orgánů je ověřeným faktem, s větším či menším úspěchem v neurochirurgii využívaným (Mackerle,2015).

K experimentálnímu prověření reinervace měchýře, velmi podobnému našemu experimentu, se vrací současná studie kanadských a amerických univerzit (Lam Van Ba,2018). Na kočkách prokazuje, že reinervace detruzoru je možná, při stimulaci 3–10 měsíců po výkonu byla u části zvířat detekovatelná detruzorová aktivita, v některých případech došlo i k mikci. Výsledky studie jsou do budoucna tedy povzbudivé, nicméně ke klinickému použití metoda zatím vhodná není.

Alternativou k rekonstrukčním výkonům, ale i k výkonům neuromodulačním, jsou výzkumy v oblasti vývoje autologních tkání, nahrazujících tkáň měchýře. Ačkoliv se z kmenových buněk in vitro daří vypěstovat tkáň, podobnou detruzoru, následné klinické pokusy zatím úspěšné nebyly. Nedostatečné je zejména pooperační zlepšení měchýřové kapacity

a compliance (*Joseph,2014*). Pokrok lze očekávat od vývoje nosných sítěk, použití mezenchymálních kmenových buněk a podpory neuronální regenerace (*Sharma,2013*). Tkáňové inženýrství společně s neuromodulačními technikami se tedy do budoucna jeví jako nejvíce perspektivní metoda léčby pacientů s míšními dysrafismy.

5. Závěr habilitační práce

Léčba zejména těžkých neurogenních dysfunkcí dolních močových cest se v průběhu času posouvá od principiálně jednodušších chirurgických zákroků k podstatně složitějším multioborovým výkonům.

Od prostých řešení následků patologických tlakových poměrů v močových cestách formou nekontinentních derivací nebo jen sfinkterotomií, přes náhradní způsoby kontinentní derivace moči, reprezentované především stále používanými cystoplastikami a kontinentními stomaty, po snahu o kauzální ovlivnění neurogenní příčiny poruchy. Zde již nestačí tradiční spolupráce urologa/chirurga s nefrologem. Spoluúčast především neurofyziologa, neurochirurga, ale i tkáňového inženýra bude do budoucna zcela nutná.

Jsem velmi rád, že jsem se mohl na všech hlavních léčebných postupech u neurogenních dysfunkcí dolních močových cest dlouhodobě podílet a experimentálními aktivitami našeho pracoviště hledat nová řešení a budoucí trendy v dané problematice.

6. Literatura

- AAP Committee on Genetics. Folic acid for the prevention of neural tube defects. *Pediatrics* 1999;104:325
- Adzick NS, Thom EA, Spong CY et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med* 2011; 364:993-995
- Akerlund S, Delin K, Kock NG et al. Renal function and upper urinary tract configuration following urinary diversion to a continent ileal reservoir (Kock pouch): a prospective 5 to 11-year followup after reservoir construction. *J Urol* 1989; 142:964-968
- Amarenco G, Sutory M, Zachoval R, Agarwal M, Del Popolo G, Tretter R, Compion G, De Ridder D. Solifenacin is effective and well tolerated in patients with neurogenic detrusor overactivity : Results from the double-blind, randomized, active- and placebo-controlled SONIC urodynamic study. *Neurourol Urodyn*. 2017 Feb; 36(2):414-421. doi: 10.1002-/nau.22945. Epub 2015 Dec 29
- Ambler Z. *Základy neurologie*. 7.vyd. Praha, Galén, 2011, 351 s. ISBN 978-80-7262-707-3.
- Andersson KE, Chapple CR. Oxybutinin and the overactive bladder. *World J Urol* 2001; 19:319-323
- Appasamy M, Roberts D, Pilling D et al. Antenatal ultrasound and magnetic resonance imaging in localizing the level of lesion in spina bifida and correlation with postnatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27:530-533
- Barrieras D, Djahangirian O. Normal urodynamic parameters in children. In: Corcos J, Ginsberg D, Karsenty G. *Textbook of the neurogenic bladder*, 3ed, CRC Press, Boca Raton 2016; 389-409
- Barrington JW, Fulford S, Griffiths D, Stephenson TP. Tumors in bladder remnant after augmentation enterocystoplasty. *J Urol* 1997a; 157:482-485, discussion 485-486
- Barrington JW, Jones A, James D. Antioxidant deficiency following clam enterocystoplasty. *Br J Urol* 1997b; 80:238-242
- Barroso U Jr, Cordelo P, Lopes AA. Nonpharmacological treatment of lower urinary tract dysfunction using biofeedback and transcutaneous electrical stimulation: a pilot study. *BrJUrol Int* 2006; 98:166–171
- Bauer SB, Hallet M, Khoshbin S, Lebowitz RL, Winston KR et al. Predictive value of urodynamic evaluation in newborns with myelodysplasia. *JAMA* 1984; 252:650-652
- Bauer SB. Neurogenic voiding dysfunction and non-surgical management. In: *The Kelalis-King-Belman Textbook of Clinical Pediatric Urology*, 5th ed., Informa Healthcare, UK Ltd, 2007; 781-818

- Bauer SB. Initial management of meningomyelocele children. In: Corcos J, Ginsberg D, Karsenty G. Textbook of the neurogenic bladder, 3rd ed, CRC Press, Boca Raton 2016; 633-644
- Bottet F et al. Switch to Abobotulinum toxin A may be useful in the treatment of neurogenic detrusor overactivity when intradetrusor injections of Onabotulinum toxin A failed. *Neurourol Urodyn* 2018; 37(1):291-297
- Brendler CB, Radebaugh LC, Mohler JL. Topical oxybutinin chloride for relaxation of dysfunctional bladders. *J Urol* 1989; 141:1350-1352
- Bricker EM. Bladder substitution after pelvic evisceration. *Surg Clin North Am*, 1950; 30:1511-1521
- Brindley GS, Polkey CE, Rushton DN, Cardozo L. Sacral anterior root stimulator for bladder control in paraplegia: the first 50 cases. *J Neurol Neurosurg Psych* 1986; 49, 10:1004–1014
- Clark SS. High urinary diversion by retroperitoneal jejunal conduit: technic and rationale. *Rev Surg* 1973; 30:11
- Clayton DB, Tanaka ST, Trusler L et al. Long-term urological impact of fetal myelomeningocele closure. *J Urol, suppl* 2011; 186:1581-1584
- Coffey RC. Transplantation of the ureters into the large intestine. *Surg Gyn Obstet* 1928; 46:596
- Couillard DG, Vapnek JM, rentzepis MJ, Stone AR. Fatal perforation of augmentation cystoplasty in an adult. *Urology* 1993; 42:585-588
- Crane JM, Scherz HS, Billman GF, Kaplan GW. Ischemic necrosis: a hypothesis to explain the pathogenesis of spontaneously ruptured enterocystoplasty. *J Urol* 1991; 146:141-144
- Cromie WJ. Implications of antenatal ultrasound screening in the incidence of major genitourinary malformations. *Semin Pediatr Surg* 2001; 10:204-211
- De Gennaro M, Capitanucci ML, Mastracci P, et al. Percutaneous tibial nerve neuromodulation is well tolerated in children and effective for treating refractory vesical dysfunction. *J Urol* 2004; 171:1911–1913
- De Gennaro M, Capitanucci ML, Mosiello G. Current state of nerve stimulation technique for lower urinary tract dysfunction in children. *J Urol* 2011; 185:1571–1577
- De Jong TPVM, Chrzan R, Klijn AJ, Dik P. Treatment of the neurogenic bladder in spina bifida. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:889-896
- Deuker M, Roos FC, Grossman A, Faé P et al. Long-term outcome after urinary diversion using the ileocecal segment in children and adolescents: Complications of the efferent segment. *J Pediatr Urol* 2016; 12(4):247 - 250
- Dewan PA, Stefanek W. Autoaugmentation colocystoplasty. *Pediatr Surg Int* 1994; 9:526-528

- Dítě Z, Dvořáček J, Kočvara R, Hanuš T. Léčba dysfunkcí dolních močových cest u dětí se spinálními dysrafizmy. *Ces Urol* 1999; 3(1):11-17
- Dítě Z, Kočvara R. Intravezikální instilace propiverinu v léčbě neurogeních dysfunkcí močového měchýře. *Urol praxi* 2012; 13(6):264-266
- Doležel J, Cejpek P, Miklánek D. Sakrální deafferentace a neurostimulace předních kořenů míšních v léčbě neuropatického močového měchýře u pacientů s kompletní transverzální míšní lézí – první klinické zkušenosti. *Rozhl Chir* 2002;81:203–209
- Doležel J. Implementace sakrální deafferentace a neurostimulace sakrálních předních kořenů míšních do systému zdravotní péče o pacienty s transverzálními míšními lézemi v České republice. Habilitační práce, LF MU Brno, 2009; 48-56
- Dvořáček J, Kočvara R. Appendix vermiformis a jeho užití v urologii. *Rozhl Chir* 1995; 74(4):176-179
- Dwyer ME, Vandersteen DR, Hollatz P, Reinberg QE. Sacral neuromodulation for the dysfunctional elimination syndrom: A 10-year single-center experience with 105 consecutive children. *Urology* 2014;84(4):911–918
- Dykstra DD, Sidi AA. Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with Botulinum A toxin: A double-blind study. *Arch Phys med Rehab* 1990;71:24-26
- Eckstein HB, Mohindra P. The defunctioned neurogenic bladder : a clinical study. *Dev Med and Child Neurol, Suppl*,1970;22:46
- Edelstein RA, Bauer SB, Kelly MD, Darbey MM et al. The long-term urological response of neonates with myelodysplasia treated proactively with intermittent catheterization and anticholinergic therapy. *J Urol* 1995;154:1500-1504
- Elder JS, Snyder HM, Hulbert WC, Duckett JW. Perforation of the augmented bladder in patients undergoing clean intermitent catheterization. *J Urol* 1988; 140:1159-1162
- Ferrara P, D'Aleo CM, Targuini E et al. Side-effect of oral or intravesical oxybutinin chloride in children with spina bifida. *BJU Int* 2001;87:674-677
- Fisch M, Wammack R et al. The Mainz pouch II (Sigma rectum pouch). *J Urol* 1993;149:258-263
- Flood HD, Ritchey ML, Bloom DA et al. Outcome of reflux in children with myelodysplasia managed by bladder pressure monitoring. *J Urol* 1994;152:1574
- Fowler CJ, Betts CD, Christmas TJ et al. Botulinum toxin in the treatment of chronic urinary retention in women. *Br J Urol* 1992;70:387-389
- Franco I. et al. The use of botulinum toxin A injection for the management of external sphincterdyssynergia in neurologically normal children. *J Urol* 2007;178:1775

- Ganesan GS, Mitchel ME. Urinary diversion, undiversion, reconstruction and substitution. In: O'Donnell, Koff A. Pediatric Urology. Butterworth-Heinemann, Cambridge 1997; 3ed,775
- Gilchrist RK, Merricks JW, Hamlin HH. Construction of a substitute bladder and uretra. Surg Gynecol Obstet 1959; 90:752-760
- Gladh G, Mattsson S, Lindström S. Anogenital electrical stimulation as treatment of urge incontinence in children. Br J Urol 2001;87:366–371
- Godec C, Cass AS, Ayala GF. Bladder inhibition with functional electrical stimulation. Urology 1975; 6:663-664
- Goldwasser B, Barrett DM, Benson RC. Bladder replacement with use of a detubularised right colonic segment: preliminary report of a new technique. Mayo Clin proc 1986; 61:615-621
- Gonzales R, Sidi AA, Zhang G. Urinary undiversion: indications, technique and results in 50 cases. J Urol 1986;136:13-16
- Goodwin WE, Harris AP, Kaufman JJ. Open transcolonic ureterointestinal anastomosis: A new approach. Gynecol Obstet 1953; 97:295
- Greenfield SP, Fera M. The use of intravesical oxybutinin chloride in children with neurogenic bladder. J Urol 1991;146:532-534
- Groen LA, Hoebeke P, Loret N et al. Sacral neuromodulation with an implantable pulse generator in children with lower urinary tract symptoms: 15-years experience. J Urol 2012; 188:1313–1318
- Haddad M, Besson R, Aubert D, Ravasse P et al. Sacral neuromodulation in children with urinary and fecal incontinence: A multicenter open label, randomized, crossover study. J Urol 2010;184:696-701
- Haninec P, Kaiser R. Operační léčba poranění plexus brachialis. Cesk Slov Neurol N 2011; 74/107(6):619–630.
- Hanuš T. Farmakologické ovlivnění dynamiky dolních cest močových. Rozhl Chir. 1982; 1:42-46.
- Hanuš T. Intermitentní katetrizace močového měchýře. Čas Lék Čes. 1983;122:1135 – 1137
- Hanuš T, Novák J, Dvořáček J, Vobořil V. Ureterocystoplastika - ureterální augmentace močového měchýře. Rozhl Chir 1998;77(11):483-486
- Hensle TW, Burbige KA. Bladder replacement in children and young adults. Urology 1985;133(6):1004-1010
- Hinman F Jr. Pascal, Laplace and length of bowel. J Urol 1989; 95:11-14

- Hinman F. Selection of intestinal segments for bladder substitution: physical and physiological characteristics. *J Urol* 1988;139:519-523
- Hjalmas K. Urodynamics in normal infants and children. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1988;114:20-27
- Hoebcke P, Van Laecke E, Everaert K. Transcutaneous neuromodulation for the urge syndrome in children: A pilot study. *J Urol* 2001;166:2416–2419
- Houdek M. Neuromodulace. Praha: Grada Publishing 2007; s.27-28
- Hradec E, Kočvara R, Schnitzer L. Endoskopická discise hrdla měchýře a zevní sfinkterotomie. *Rozhl Chir* 1982;61(11):762-769
- Humphreys MR, Vandersteen DR, Slezak JM et al. Preliminary result of sacral neuromodulation in 23 children. *J Urol* 2006;176:2227–2231.
- Hurwitz RS, Ehrlich RM. Complications of cutaneous vesicostomy. *Urol Clin N Am* 1974; 10:503-508
- Jarolím L. The continent ileocecal pouch (Mainz Pouch). *Rozhl Chir* 1988;67(10):625-632
- Jarolím L, Hanuš T, Babjuk M. Kontinentní náhrady močového měchýře z detubulizovaného ileálního nebo ileocékálního segmentu. *Čs Lék Čes* 1989;128(34):1079-1082
- Jarolím L, Babjuk M, Hanus T, Janský M, Skřivanová V. Kontinentní derivace moči z detubulizovaného rektu a sigmatu (sigmo-rectal pouch). *Cas Lek Cesk.* 1996; 135(20):664-667.
- Joseph DB, Borer JG, De Filippo RE et al. Autologous cell seeded biodegradable scaffold for augmentation cystoplasty: phase II study in children and adolescents with spina bifida. *J Urol* 2014;191:1389-1393
- Kaefer M, Pabby A, Kelly M, Darbey M et al. Improved bladder function after prophylactic treatment of the high risk neurogenic bladder in newborns with myelomeningocele. *J Urol* 1999; 162:1068-1071
- Katona F, Benyo L, Lang J. Intraluminary electrotherapy of various paralytic conditions of the gastrointestinal tract with the quadrangular current. *Zentralbl Chir* 1958;84(24):929-933.
- Katona F, Berenyi M. Intravesical transurethral electrotherapy in meningomyelocele patients. *Acta Paediatr Acad Sci Hung* 1975a;16(3-4):363-374
- Keleli A, Ansell JS. The artificial bladder – a historical review. *Urology* 1984;14:423-428
- Kelley C. Creation of a somatic-autonomic reflex pathway for treatment of neurogenic bladder in patients with spinal cord injury: preliminary results of the first 2 USA patients. *J Urol* 2005;173:1132A
- Klika M. Urologie, I.vyd. Zdravotnické nakladatelství Praha, 1950; 492 s.

- Kock NG, Nilson AE, Norlen L et al. Urinary diversion via a continent ileum reservoir. Clinical experience. *Scan J Urol Nephrol (Suppl.)* 1978; 49:23-31
- Kock NG, Ghoneim MA, Lycke G. Replacement of the bladder by urethral Kock pouch: functional results, urodynamics and radiological features. *J Urol* 1989;141:1111-1116
- Kočvara R, Hanuš T, Dvořáček J, Kříž J. Nestabilní detrusor a vesikoureterální reflux (skupina 20 dětí). *Cesk Pediatr* 1988; 43(11):667-670.
- Koff SA, Cirulli Ch, Lucero SP. An operation to create a continent catheterizable urinary sphincter from a short intestinal segment: experimental observations. *J Urol* 1987;138:996-999
- Krhut J, Mainer K. Roční zkušenosti s využitím aferentní neurostimulace v léčbě hyperaktivního měchýře a syndromu pánevní bolesti. *Prakt Gyn* 2001; 3:44–48
- Krhut J, Kopecký J, Mainer K. Transuretrální injekce botulinumtoxinu v léčbě neurogenní hyperaktivity detrusoru. *Čes Urol* 2003;1:29-32.
- Krhut J, Maixner K, Kopecký J. Botulotoxin A – alternativa v léčbě hyperaktivního měchýře. *Čes Urol* 2004; 2:19-21
- Krhut J. Inervace močových cest. In: Krhut J et al. *Neurourologie*, 1. ed., Galén Praha, 2005a; 9-10. ISBN 80-7262-360-5
- Krhut J, Zachoval R, Ženíšek J, Hanuš T, Zamečník L. Intermitentní katetrizace močového měchýře – indikace, technika, komplikace. *Cas Lek Cesk.* 2005b;144(10):674-677
- Krhut J. Hyperaktivní močový měchýř. 1.ed., Maxdorf Praha, 2007a; 89-93, ISBN 978-80-7345-125-7
- Krhut J, Kopecký, Hradílek P, Zapletalová O, Tvrdík J. Výsledky léčby neurogenních dysfunkcí dolních cest močových aplikací botulinumtoxinu do detrusoru. *Ces Urol* 2007b; 11(3):77-81
- Kropp BP, Cheng EY. Bladder augmentation : current and future techniques. In: *The Kelalis-King-Belman Textbook of Clinical Pediatric Urology*, 5th ed., Informa Healthcare, UK Ltd, 2007; 872-909
- Lam van Ba O, Barbe MF, Caremel R, Aharony S et al. Lumbar to sacral root rerouting to restore bladder function in a feline spinal cord injury model: urodynamic and retrograde nerve tracing results from a pilot study. *Neurol Urodyn* 2018; 37:153-162
- Lapides J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS. Clean intermitent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. *J Urol* 1972;107(3):458-461
- Le Dentu (1889). Cit. In Whitmore WF Jr. *Ureteral diversion in the ureter*, ed. Bergman HP, New York : Harper and Row; 1967:603

Le Duc A, Camey M, Teillac P. An original antireflux ureteroileal implantation technique: long-term follow-up. *J Urol* 1987;137:1156-1158

Lee NG, Gomez P, Uberoi V et al. In uteroclosure of menongomyelocele does not improve lower urinary tract function. *J Urol, suppl* 2012; 188:1567-1569

Lemelle JL, Simo AK, Schmitt M. Comparative study of the Yang-Monti channel and appendix for continent diversion in the Mitrofanoff and Malone principles. *J Urol* 2004; 172(5):1907-1910

Lendvay TS, Cowan CA, Mitchell MM, Joyner BD, Grady RW. Augmentation cystoplasty rates at children's hospitals in the United States : a pediatric health information system database study. *J Urol* 2006;176(4Pt2):1716-1720

Light JK, Engelmann UH. Le Bag: total replacement of the bladder using an ileocolonic pouch. *J Urol* 1986; 136:27-31

Lima SVC, Araújo LAP, Vilar FO et al. Nonsecretory sigmoid cystoplasty, Experimental and clinical results. *J Urol* 1995;153:1651-1654

Lordelo P, Teles A, Veiga ML. Transcutaneous electrical nerve stimulation in children with overactive bladders: A randomized clinical trial. *JUrol* 2010;184:683–689

Mackerle Z, Brichtová E, Zerhau P, Gopfert E, Sochůrková D, Husár M, Jančálek R. Neurostimulace, neuromodulace a neurotizace v terapii neurogenního močového měchýře. *Cesk Slov Neurol N* 2015;78/111(1),83-87

MacLellan LD. Management of pediatric neurogenic bladder. *Current opinion in urology*. 2009; 19:407-411

MacNeily AE, Afshar K, Coleman GU et al. Autoaugmentation by detrusor myotomy: Its lack of effectiveness in the management of congenital neuropathic bladder. *J Urol* 2003;170:1643-1646

Madersbacher H . Blasenentleerung ohne Hilfinstrumente. In: Stohrer M, Palmtag H, Madersbacher H.: *Blasenlahmung*. Stuttgart: Thieme,1984.

Madersbacher H, Wyndaele JJ, Igawa Y, Chancellor M, Chartier-Kastler E, Kovindha A. Conservative management in neuropathic urinary incontinence. In: Abrams P, Khoury S, Wein A (eds). *Incontinence*, 2nd edition. Plymouth: Health Publication, 2002: 697-754

Malone PS, Ransley PG, Kiely EM. Preliminary report: the antegrade continence enema. *Lancet*, 1990; 336:1217

Marte A, Di Meglio D, Cotrufo AM et al. A long-term follow-up of autoaugmentation in myelodysplastic children. *BJU Int* 2002; 89:928-931

- Marte A. Onabotulinumtoxin A for treating overactive/poor compliant bladders in children and adolescents with neurogenic bladder secondary to myelomeningocele. *Toxins (Basel)*. 2012; 28;5(1):16-24
- Maydl K. Nové případy radikálního léčení rozštěpeného měchýře. *Čas lék čes* 1894; 33:337
- Mc Dougal WS. Use of intestinal segments and urinary diversions. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. Eds *Campbell's Urology*, 7th ed. Philadelphia:WB Saunders, 1998: 3121-3161
- McGuire EJ, Woodside JR, Bordin TA, Weiss RM. Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J Urol* 1981;136:205-209
- Merricks JW: A continent substitute bladder and urethra. In: *Bladder reconstruction and continent urinary diversion*. 1.ed Year Book Med Publ, Chicago 1987;179-203
- Mitchell ME. The role of bladder augmentation in undiversion. *J Pediatr Surg* 1981;16:790-798
- Mitchell ME, Kulb TB, Backer DJ. Intestinocystoplasty in combination with clean intermittent catheterization in the management of vesical dysfunction. *J Urol* 1986;136:288-291
- Mitrofanoff P. Cystostomie continente trans-appendiculaire dans le traitement des vessies neurologiques. *Chir Pediatr* 1980; 21:297-305
- Mokhless I. et al. Botulinum A toxin urethral sphincter injection in children with nonneurogenicneurogenic bladder. *J Urol* 2006; 176:1767-1771
- Mráz J. Segmentální ureterální náhrada seromuskulárním lalokem ilea. Kandidátská disertační práce, VÚTŠCH Brno, 1989: 55-132
- Mráz J, Michek J, Sutorý M, Zerhau P. Surgical treatment of the atonic bladder („vesical cap“) *Urol Res* 1992; 20:241-245
- Mráz J, Zerhau P. Užití heterotopních náhrad močového měchýře u dětí a dospívajících. *Rozhl Chir* 1994a; 73(8):371-375
- Mráz J, Sutorý M, Zerhau P. Simple flap valve for continent urinary diversion. *BJU* 1994b; 74:328-332
- Neveus T. et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continenence Society. *J Urol* 2006;176: 314.
- Nitti VW, et al. OnabotulinumtoxinA for the treatment of patients with overactive bladder and urinary incontinence: results of a phase 3, randomized, placebo controlled trial. *J Urol* 2013;189(6):2186-2193

- Novák K, Kočvara R, Dítě Z, Dvořáček J, Kříž J. Chirurgická úprava hrdla močového měchýře u dětí a dospívajících. *Ces Urol* 1999; 3(3):30-34
- Nurse DE, Mundy AR. Assessment of the malignant potential of cystoplasty. *Br J Urol* 1989; 64:489-492
- Oakeshott P, Hunt GM, Poulton A et al. Expectation of life and unexpected death in open spina bifida: a 40-year complete, non-selective, longitudinal cohort study. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52:749-752
- Ong GB. Colocystoplasty for bladder carcinoma after radical total cystectomy. *Ann P Coll Surg Engl* 1970; 46:320-337
- Palmer LS, Franco I, Kogan SJ et al. Urolithiasis in children following augmentation cystoplasty. *J Urol* 1993; 150:726-729
- Peters KM, et al. Outcomes of lumbar to sacral nerve rerouting for spina bifida. *J Urol*. 2010; 184:702–708.
- 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
- Peyronnet B. et al. Intradetrusor injections of onabotulinum toxin A (Botox®) 300 U or 200 U versus abobotulinum toxin A (Dysport®) 750 U in the management of neurogenic detrusor overactivity: A case control study. *NeurourolUrodyn* 2017;36(3):734-739
- Raezer DM, Benson GS, Wein AJ, Duckett JW Jr. The functional approach to the management of the pediatric neuropathic bladder: a clinical study. *J Urol* 1977;117(5):649-654
- Rasmussen MM, Krogh K, Clemmensen D, Tankisi H et al. The artificial somato-autonomic reflex arch does not improve bowel function in subjects with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2015a; 53(9):705-710
- Rasmussen MM, Rawashdeh YF, Clemmensen D et al. The artificial somato-autonomic reflex arch does not improve lower urinary tract function in patients with spinal cord lesions. *J Urol* 2015b; 193:598–604
- Rejchrt M. Využití neuromodulace v léčbě dysfunkcí dolních močových cest. *Ces Urol* 2012; 16(1):5–12
- Rejchrt M., Binek B., Schmidt M. Zhodnocení výsledků léčby hyperaktivity detrusoru percutánní resonanční elektromagnetickou neurostimulací (PRENS) a periferní neurostimulací nervus tibialis posterior (PTNS). *Ces Urol*. 2013;17(Suppl 1):39.
- Robertson CN, King LR. Bladder substitution in children. *Urol Clin North Am*, 1986; 13(2): 333-344

- Routh JC, Joseph DB, Liu T, Schechter MS et al. Bladder reconstruction rates differ among centers participating in national spina bifida patient registry. *J Urol* 2018;199(1):268-273
- Rovný F, Petr J, Kladenský J, Pacík D. Ileocaecal urinary bladder. *Scripta medica* 1988; 61(5):289-293
- Rowland RG, Mitchel ME, Bihrlé R. The cecoileal continent urinary reservoir. *World J Urol* 1985; 3:185-190
- Satar N, Bauer SB, Scott RM et al. Late effects of early surgery on lipoma and lipomeningocele in children less than one year old. *J Urol* 1997;157:1434
- Sauerwein D. Funktionelle Elektrostimulation der Harnblase: erste Erfahrungen mit sakraler Deafferentation und Vorderwurzelstimulation nach Brindley in Deutschland. *Verh Dtsch Ges Urol* 1988; 39:595-597
- Sharma AK, Bury MI, Fuller NJ et al. Cotransplantation with specific populations of spina bifida bone marrow stem/progenitor cells enhances urinary bladder regeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:4003-4007
- Shokeir AA, Shamaa M, el-Mekresh MM, el-Baz M et al. Late malignancy in bowel segments exposed to urine without fecal stream. *Urology* 1995; 46:657-661
- Schulte-Baukloh H, Michael T, Schobert J, Stolze T et al. Efficacy of botulinum-a toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: preliminary results. *Urology* 2002; 59:325-327, (discussion 327-328)
- Schulte-Baukloh H, Herholz J, Bigalke H, Miller K et al. Results of a BoNT/A antibody study in children and adolescents after onabotulinumtoxin A (Botox®) detrusor injection. *Urol Int* 2011;87(4):434-8
- Schurch R, Stöhrer M, Kamer G, Schmidt DM et al. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients - a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 2000; 164(3):692-697
- Sidi AA, Peng W, Gonzales R. Vesicoureteral reflux in children with myelodysplasia: natural history and results of treatment. *J Urol* 1986; 136:329-331
- Sievert KD, Amend B, Roser F, Badke A et al. Challenges for restoration of lower urinary tract innervation in patients with spinal cord injury: a european single-center retrospective study with long-term follow-up. *Eur Urol* 2016; 69(5):771-774
- Simon J. Ectopia Vesicae. Operation for directing the orifices of the ureters into the rectum, temporary success, subsequent death and autopsy. *Lancet*, 1852; 2:568-572
- Skalka R, Kočvara R, Dítě Z, Dvořáček J, Hanuš T. Srovnání dlouhodobých výsledků u pacientů po augmentaci močového měchýře ileálním a gastrickým segmentem. *Ces Urol* 2013; 17(2):109-117

Smith CP. Intravesical pharmacologic treatment for neurogenic detrusor overactivity. In: Corcos J, Ginsberg D, Karsenty G. Textbook of the neurogenic bladder, 3rd ed, CRC Press, Boca Raton 2016:489-501

Smith ED. Urinary prognosis in spina bifida. J Urol 1972; 108:815-817.

Snow-Lisy DC, Yerkes EB, Cheng EY. Update on urological management of spina bifida from prenatal diagnosis to adulthood. J Urol 2015; 194:288-296

Stein R, Lotz J, Andreas J et al. Long-term metabolic effect in patients with urinary diversion. World J Urol 1998; 16:292-297

Stephany HA, Juliano TM, Clayton DB et al. Prospective evaluation of sacral nerve modulation in children with validated questionnaires. J Urology 2013;190:1516–1522

Stevens PS, Eckstein HB. The management of pyocystis following ileal conduit urinary diversion in children. Brit J Urol 1975;47:630

Stöhrer M, Kramer G, Löchner-Ernst D, Goepel M et al. Diagnosis and treatment of bladder dysfunction in spinal cord injury patients. Eur Urol Update Series 1994;3:170-175

Stoller ML, Copeland S, Millard RJ, Murnaghan GF. The efficacy of acupuncture in reversing the unstable bladder in pig-tailed monkeys. (abstract) J Urol 1987;137: 104A

Stoneking BJ, Borck JW, Pope JC, Adams JC. Early evolution of bladder emptying after myelomeningocele closure. Urology 2001; 58:767-771

Studer UE, Ackermann D, Casanova GA et al. A newer form of bladder substitute based on historical perspectives. Semin Urol 1988; 6:57-65

Šámal V. Léčba neurogení hyperaktivity detruzoru botulinumtoxinem A - první zkušenosti se subslizniční aplikací. Ces Urol 2011; 15(2):108-112

Šmakal O, Vrána J, Hartmann I. Léčba hyperaktivního močového měchýře u dětí. Urolog. pro Praxi, 2006; 2: 60–61

Tanagho EA, Schmidt RA. Electrical stimulation in the clinical management of the neurogenic bladder. J Urol 1988;144:1331–1339

Tanagho EA. Neuromodulation in the management of voiding dysfunction in children. J Urol 1992;148:655

Tarcan T, Onol FF, Ilker Y et al. The timing of primary neurosurgical repair significantly affects neurogenic bladder prognosis in children with myelomeningocele. J Urol 2006; 176:1161-1163

Thuroff JW, Alken P, Riedmiller H. The MAINZ pouch for bladder augmentation and continent diversion. World J Urol 1985; 3:179-184

- Tiryaki S, Yagmur I, Parlar Y, Ozel K et al. Botulinum injection is useless on fibrotic neuropathic bladders. *J Pediatr Urol* 2015; 11(1):27-30
- Tršinar B, Kralj B. Maximal electrical stimulation in children with unstable bladder and nocturnal enuresis and/or daytime incontinence: A controlled study. *Neurourol Urodyn* 1996;15:133–142
- Tuite GF, Storrs BB, Homsy YL, Gaskill SL et al. Attempted bladder reinnervation and creation of a scratch reflex for bladder emptying through a somatic-to-autonomic intradural anastomosis. *J Neurosurg Pediatr* 2013;12(1):80-86
- Tuite GF, Homsy Y, Polsky EG, Reilly MA et al. Urological outcome of the Xiao procedure in children with myelomeningocele and lipomyelomeningocele undergoing spinal cord detethering. *J Urol* 2016a; 196(6):1735-1740
- Tuite GF, Polsky EG, Homsy Y, Reilly MA et al. Lack of efficacy of an intradural somatic-to-autonomic nerve anastomosis (Xiao procedure) for bladder control in children with myelomeningocele and lipomyelomeningocele: results of a prospective, randomized, double-blind study. *J Neurosurg Pediatr* 2016b; 18(2):150-163
- Van Gool J. Spina bifida and neurogenic bladder dysfunction: A urodynamic study. Thesis, Utrecht: Uitgeverij Impress, 1986:154
- Verhoogen J. Neostomie ureterocaecale. Formation d'une nouvelle poche vesicale et d'un nouvel uretre. *Ass Fr Urol* 1908;12:362
- Wang J, Hou C, Jiang J, Li O. Selection of the sacral nerve posterior roots to establish skin-CNS-bladder reflex pathway: an experimental study in rats. *Microsurgery* 2007; 27(2): 118–124.
- Xiao CG, Schlossberg SM, Morgan CW, Kodama RA. A possible new reflex pathway for micturition after spinal cord injury. *J Urol* 1990;143:136A
- Xiao CG, Godec CJ. A possible new reflex pathway for micturition after spinal cord injury. *Paraplegia* 1994; 32(5):300–307
- 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
- Xiao CG, et al. An artificial somatic-central nervous system-autonomic reflex pathway for controllable micturition after spinal cord injury: preliminary results in 15 patients. *J Urol* 2003;170:1237–1241
- Xiao CG, et al. An artificial somatic-autonomic reflex pathway procedure for bladder control in children with spina bifida. *J Urol* 2005;173:2112-2116
- Xiao CG. Reinnervation for neurogenic bladder: historic review and introduction of a somatic-autonomic reflex pathway procedure for patients with spinal cord injury or spina bifida. *Eur Urol* 2006;49:22–29.

- Yerkes EB, Cain MP, King S et al. The Malone antegrade continence enema procedure : Quality of life and family perspective. *J Urol* 2003; 169(1):320-323
- Yeung C, Godley M, Ho C et al. Some new insights into bladder function in infancy. *Br J Urol* 1995;76:235-240
- Zachoval R, Záleský M, Lukeš M, Mareš J et al. Funkce dolních močových cest a jejich poruchy. *Cesk Fyziol* 2000; 49(3):134-144
- Zerhau P, Hnilička B, Mráz J. Sedmileté zkušenosti s kontinentní náhradou močové trubice u dětí. *Prakt lék* 1999; 79(10):566-570
- Zerhau P, Husár M. Následky produkce hlenu u cystoplastik a náhrad močového měchýře u dětí – dlouhodobé zkušenosti. *Rozhl Chir* 2006; 85(3):148-150
- Zerhau P, Husár M, Tůma J. Kontinentní nálevové stoma u dětí s dysfunkcí pánevních orgánů. *Rozhl Chir* 2008; 87(11):593-595
- Zerhau P, Husár M. Současná strategie léčby neurogenního močového měchýře u pacientů s míšními dysrafismy. *Rozhl Chir* 2010; 89(5):306-309
- Zerhau P, Mackerle Z, Husár M, Brichtová E, Sochůrková D, Göpfert E, Faldyna M. Limitations in using rabbit bladders in electrophysiological and urodynamical experiments. *Veterinarni Medicina*, 2014; 59(8):376–381
- Zerhau P. Obnovení funkčních schopností močového měchýře vytvořením somato-CNS-autonomního reflexu – experimentální část. Závěrečná zpráva projektu IGA MZ ČR, reg.č. NT 13871 – 4, 2015, 40 s.
- Zerhau P, Mackerle Z, Husár M, Sochůrková D, Brichtová E, Göpfert E, Faldyna M. Arteficiální somato-CNS-autonomní mikční reflex - experimentální prověření. *Ces Urol* 2016a; 20(2):123-134
- Zerhau P, Husár M, Brichtová E, Mackerle Z, Šmakal O, Vrána J. Experimental Electrophysiological and Pressure Responses of Urinary Bladder Detrusor to Lumbar to Sacral Nerve Rerouting - An Animal Study with Negative Results. *Urol Int.* 2016b; 97(4):421-428 Epub 2016 Oct
- Zerhau P. Neurogení dysfunkce dolních močových cest u dětí – II. část, terapie. 29. výroční setkání dětských urologů, Ostravice 10.-12.5.2018, Souhrn abstrakt, s.14-17
- Zinman L, Libertino JA. Ileocecal conduit for temporary and permanent urinary diversion. *J Urol* 1975;113:317-323

7. Seznam vyobrazení

Obrázky :

<i>Obr.1 : Nejčastější myelodysplázie</i>	<i>13</i>
<i>Obr.2 : Meningomyelokéla u novorozence, vpravo MR pateře</i>	<i>13</i>
<i>Obr.3 : Operace meningomyelokély.....</i>	<i>14</i>
<i>Obr.4 : Vlevo cystografie močového měchýře s DSD, trabekulizace stěny a četné pseudodivertikly. Vpravo IVU s dilatací HMC u neurogenního močového měchýře</i>	<i>15</i>
<i>Obr.5 : Čistá intermitentní katetrizace kontinentním stomatem. Schéma, foto.....</i>	<i>19</i>
<i>Obr.6 : Základní schéma remodelace mikčního reflexního oblouku</i>	<i>26</i>
<i>Obr.7 : Plnicí cystometrie u pacienta s hyperaktivitou detruzoru, nereagující na konzervativní léčbu.....</i>	<i>26</i>
<i>Obr.8 : Nekontinentní vezikostomie</i>	<i>27</i>
<i>Obr.9 : Konkrementy v cystoplastice</i>	<i>30</i>
<i>Obr.10 : Ruptura cystoplastiky. Intraperitoneální extravazace moči na cystografickém snímku.....</i>	<i>32</i>
<i>Obr.11 : Cévkování kontinentní apendikovezikostomie</i>	<i>35</i>
<i>Obr.12 : Kombinace kontinentní apendikovezikostomie a kontinentního nálevového stomatu (apendikocékostomie).....</i>	<i>38</i>
<i>Obr.13 : Peroperační foto konstrukce ileocékálního rezervoáru – ileocékum, jeho detubulizace a sutura staplerem, kontinentní úprava apendikálního stomatu, kompletní rezervoár s kontrolní náplní.....</i>	<i>46</i>
<i>Obr.14 : Hladina vitamínu B₁₂ u pacientů s použitým segmentem terminálního ilea k náhradě močového měchýře.....</i>	<i>48</i>
<i>Obr.15 : Peroperační foto konstrukce ileocékálního heterotopního rezervoáru – ileocékum, jeho detubulizace a kompletní rezervoár</i>	<i>48</i>
<i>Obr.16 : Tentýž pacient, vlevo pooperační cystografie, vpravo cévkování stomatu půl roku po operaci</i>	<i>49</i>
<i>Obr.17 : Tentýž pacient, plnicí cystometrie půl roku po operaci.....</i>	<i>49</i>
<i>Obr.18 : Tentýž pacient, tlakový profil kontinentní apendikovezikostomie. Zleva v klidu, při kašli a při Valsalvově manévru.....</i>	<i>50</i>

<i>Obr.19 : Tentýž pacient, cystografie 27 let po konstrukci rezervoáru. Předozadní a boční snímek.....</i>	<i>50</i>
<i>Obr.20 : Tentýž pacient, plnicí cystometrie 27 let po konstrukci rezervoáru</i>	<i>51</i>
<i>Obr.21 : Tentýž pacient, kontinentní apendikovezikostomie po 27 letech používání.....</i>	<i>51</i>
<i>Obr.22 : Informační karta pacienta s heterotopní náhradou močového měchýře.....</i>	<i>52</i>
<i>Obr.23 : Gastrocystoplastika – resekát části velké křiviny žaludku na a. gastroepiploica</i>	<i>55</i>
<i>Obr.24 : Gastrocystoplastika – našívání na m. měchýř, vlevo appendix připravený ke konstrukci kontinentního stomatu</i>	<i>56</i>
<i>Obr.25 : Cystometrogram pacientky 15 roků po ileocystoplastice.....</i>	<i>57</i>
<i>Obr.26 : Plnicí cystografie téže pacientky, 15 roků po ileocystoplastice. Předozadní a boční projekce.....</i>	<i>58</i>
<i>Obr.27 : Schéma arteficiálního mikčního reflexního oblouku. Vlevo výchozí stav, vpravo po anastomóze předních kořenů</i>	<i>65</i>
<i>Obr.28 : Peroperační foto – stimulace míšního kořene háčkovou elektrodou.....</i>	<i>67</i>
<i>Obr.29 : Peroperační foto – sutura míšního kořene</i>	<i>68</i>
<i>Obr.30 : EMG odpověď detruzoru a sfinkteru, stimulace nad anastomózou</i>	<i>69</i>
<i>Obr.31 : Záznam cystometrie - zvýšení intravezikálního tlaku v průběhu stimulace.....</i>	<i>69</i>

Tabulky :

<i>Tab.1 : Urodynamické nálezy u novorozenců s míšními dysrafismy.....</i>	<i>17</i>
<i>Tab.2 : I. Období, 1989 – 1995.....</i>	<i>45</i>
<i>Tab.3 : Kompletní náhrady močového měchýře (heterotopní kontinentní rezervoáry) u dětí s meningomyelokélou, sledování 8 – 27 let.....</i>	<i>47</i>
<i>Tab.4 : II. období, 1996 – 2005.....</i>	<i>54</i>
<i>Tab.5 : III. období, 2006 – 2018</i>	<i>60</i>
<i>Tab.6 : Četnost anastomóz použitých kořenů při první operaci (vlevo), při reoperaci a kontrolním měření (vpravo)</i>	<i>70</i>
<i>Tab.7 : Periferní stimulace vlevo, odpověď detruzoru a sfinkteru.....</i>	<i>72</i>
<i>Tab.8 : Periferní stimulace vpravo, odpověď detruzoru a sfinkteru.....</i>	<i>73</i>

<i>Tab.9 : Kořenová stimulace nad anastomózou, odpověď detruzoru a sfinkteru.....</i>	<i>74</i>
<i>Tab.10 : Kořenová stimulace pod anastomózou, odpověď detruzoru a sfinkteru.....</i>	<i>75</i>
<i>Tab.11 : Četnost anastomóz jednotlivých kořenů a jejich schopnost přenosu evokovaných potenciálů.....</i>	<i>78</i>

Grafy :

<i>Graf 1: Poměrné zastoupení přístupu k léčbě detruzoru u dětí s NDDMC do r.1995.....</i>	<i>45</i>
<i>Graf 2: Poměrné zastoupení přístupu k léčbě detruzoru u dětí s NDDMC v letech 1996 –2005.....</i>	<i>55</i>
<i>Graf 3: Poměrné zastoupení přístupu k léčbě detruzoru u dětí s NDDMC v letech 2006 – 2018.....</i>	<i>60</i>
<i>Graf 4: Souhrn – Poměrné zastoupení přístupu k léčbě detruzoru u dětí s NDDMC v jednotlivých obdobích</i>	<i>62</i>

8. Přílohy

Seznam příloh

Příloha č. 1 :

Zerhau P. Endoskopická léčba hyperaktivity detruzoru močového měchýře u dětí botulotoxinem A. Závěrečná zpráva grantu IGA MZ ČR, NS 9845-3, 2010, 39s.

Příloha č. 2 :

Zerhau P., Husár M., Brichtová E., Mackerle Z., Šmakal O., Vrána J.: Opakovaná intradetruzorová aplikace botulinumtoxinu A u dětí s hyperaktivitou detruzoru. *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74/107(4):471-474

Příloha č. 3 :

Zerhau P, Husár M. Následky produkce hlenu u cystoplastik a náhrad močového měchýře u dětí – dlouhodobé zkušenosti. *Rozhl Chir* 2006; 85(3):148-150

Příloha č. 4 :

Zerhau P, Husár M, Tůma J. Kontinentní nálevové stoma u dětí s dysfunkcí pánevních orgánů. *Rozhl Chir* 2008; 87(11):593-595

Příloha č. 5 :

Zerhau P. Obnovení funkčních schopností močového měchýře vytvořením somato-CNS-autonomního reflexu – experimentální část. Závěrečná zpráva grantu IGA MZ ČR, NT 13871-4, 2015, 59s.

Příloha č. 6 :

Zerhau P, Husár M, Brichtová E, Mackerle Z, Šmakal O, Vrána J: Experimental Electrophysiological and Pressure Responses of Urinary Bladder Detrusor to Lumbar to Sacral Nerve Rerouting - An Animal Study with Negative Results. *Urol Int.* 2016;97(4):421-428 Epub 2016 Oct 28.

Příloha č. 7 :

Zerhau P, Mackerle Z, Husár M., Brichtová E, Sochůrková D, Göpfert E, Faldyna M. Limitations in using rabbit bladders in electrophysiological and urodynamic experiments. *Veterinarni medicina* 2014; 59, 8: 376-381. ISSN 0375-842

Příloha č. 1

Zerhau P. :

**Endoskopická léčba hyperaktivity detruzoru močového měchýře u dětí botulotoxinem
A. Závěrečná zpráva grantu IGA MZ ČR, NS 9845-3, 2010, 39s.**

Hodnoceno v kategorii A.

ZÁVĚREČNÁ ZPRÁVA

**o řešení projektu podpořeného Interní grantovou agenturou
Ministerstva zdravotnictví ČR**

Registrační číslo : NS 9845 – 3

Název projektu :

**Endoskopická léčba hyperaktivity detruzoru močového měchýře u dětí
botulotoxinem A**

Nositel / příjemce projektu :

Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Hlavní řešitel:

Pavel Zerhau

Doba řešení : 2008 - 2010

Obsah

1. Současné možnosti ovlivnění hyperaktivity detruzoru močového měchýře u dětí.....	3
2. Charakteristika botulotoxinu A a jeho dosavadní medicínské použití.....	3
2.1. Technické provedení aplikace botulotoxinu.....	4
3. Vlastní práce.....	4
3.1. Úvod.....	4
3.2. Cíl projektu.....	5
3.3. Zajištění projektu po stránce odborné, materiální a technické.....	6
3.4. Soubor pacientů, metodika, způsob získávání dat.....	6
3.5. Výsledky.....	10
3.5. Diskuse.....	20
4. Shrnutí výsledků studie.....	22
5. Závěrečný souhrn.....	24
6. Publikace ke grantovému projektu IGA MZ ČR NS 9845 – 3.....	25
7. Literatura.....	26

1. Současné možnosti ovlivnění hyperaktivity detruzoru močového měchýře u dětí

Metody, vedoucí ke snížení hyperaktivity detruzoru močového měchýře jsou v zásadě dvojí, konzervativní a invazivní.

Iniciální je vždy přístup konzervativní. V lehkých případech hyperaktivity postačí opatření režimová, u závažnějších postižení nastupuje léčba medikamentózní. Lékem první volby jsou anticholinergní preparáty. Pokud se jejich perorální aplikace neobejde bez vedlejších účinků - obstipace, sucho v ústech, zvýšená teplota, bolesti hlavy, lze použít aplikaci intravezikální. Ta je vhodná zejména u pacientů, používajících čistou intermitentní katetrizaci k vyprazdňování močového měchýře.

U těžké hyperaktivity detruzoru je nutná invazivní léčba. Patří k ní přerušení vláken hypertrofického detruzoru s následnou implantací části stěny gastrointestinálního traktu do stěny měchýře. Účinek je razantnější než účinek farmakologický, závažnější jsou však i vedlejší účinky - produkce hlenu střevní sliznicí, tvorba konkrementů nebo opakované infekty močových cest. Komplikace biochemické ovlivňují vnitřní prostředí organismu, druh použitého segmentu GIT přitom rozhoduje o charakteru metabolické poruchy.

Nejvýhodnější a nejspolehlivější terapií je ovlivnění svaloviny detruzoru i sfinkteru neurostimulací (přímo) nebo neuromodulací (přes řídicí centrum). Nevýhodou je však často velká finanční náročnost. Alternativním řešením k rozsáhlým chirurgickým zákrokům se tak stala intravezikální intradetruzorová aplikace botulotoxinu A.

2. Charakteristika botulotoxinu A a jeho dosavadní medicínské použití

Aktivní složkou botulotoxinu A je proteinový komplex odvozený od toxinu *Clostridium botulinum*. Ten se za fyziologických podmínek v organismu rozloží, uvolní se čistý neurotoxin, blokující cholinergní přenos na neuromuskulárním přechodu inhibicí uvolňování acetylcholinu. Nervová zakončení neuromuskulárního přechodu (muskarinové receptory, především subtypu M 3) dále neodpovídají na nervové impulsy a inhibuje se sekrece chemotransmiteru (chemická denervace). Paralytický efekt se využívá k redukci excesivní, abnormální kontrakce svaloviny. Studie z poslední doby ukazují, že botulotoxin působí nejen na motorické muskarinové receptory, ale současně na receptory senzorické (P2X3 a TRPV1) (1). Snižuje i uvolňování dalších neurotransmiterů jako noradrenalinu, dopaminu, serotoninu a gama-aminomáselné kyseliny (2). Systémová distribuce terapeutických dávek botulotoxinu A je malá.

Denervace způsobená botulotoxinem je reverzibilní. Toxin se jednak metabolizuje proteinázami a molekulární složky se recyklují normální metabolickou cestou, jednak dochází k procesu neurogeneze, tj. k formování nových nervových zakončení a neuromuskulárních spojení. Celý proces reinervace trvá v závislosti na dávce týdny až měsíce (3).

Botulotoxin se v humánní medicíně používá od konce 70. let, zpočátku zejména při léčbě strabismu (4) a blefarospasmu, později u spastické torticollis, hemifaciálních spasmů, poruch inervace n.facialis, spastického postižení m.gastrocnemius u dětské mozkové obrny a dalších. V urologii při nebakteriální prostatitidě, intersticiální cystitidě a zejména hyperaktivitě detruzoru při neurogenních i non-neurogenních poruchách močového měchýře.

Nežádoucí účinky po aplikaci botulotoxinu jsou vzácné, mohou se projevit přechodnou paralýzou sousedních svalových skupin, při aplikaci do detruzoru močového měchýře zatím popsány nebyly. Doposud není známa ani žádná anafylaktická reakce na podání botulotoxinu typu A.

Přímá intradetruzorová aplikace botulotoxinu výrazně snižuje počet neinhibovaných kontrakcí a intravezikální tlak, zvyšuje kapacitu močového měchýře s následným snížením či vymizením urgencí a močové inkontinence (5,6,7).

Zatímco studie s aplikací botulotoxinu u dospělých probíhají již delší dobu, zkušenosti s léčbou dětí jsou podstatně méně rozsáhlé.

2.1. Technické provedení aplikace botulotoxinu

Zatímco u dospělých je možné výkon provádět v kombinaci analgezie s lokální anestezií, např. intravezikálně aplikovaným trimecainem, u dětí je nutná krátkodobá celková anestezie. Pracovním kanálem cystoskopu je zavedena aplikační jehla a injektováno příslušné množství naředěného botulotoxinu ve zvoleném množství. Místa vpichů jsou zvolena vždy tak, aby aplikace toxinu byla selektivní, do zvoleného svalu, tj v případě zamýšleného účinku na detruzor přísně extratrigonálně. Výkon trvá asi 10 minut, včetně narkózy 15-20 minut.

3. Vlastní práce

3.1. Úvod

V posledních 20 letech bylo na našem pracovišti sledováno a léčeno více než 80 pacientů s míšními dysrafismy. Zpočátku se jednalo o děti s již konzervativně neovlivitelným postižením, u kterých bylo nutno sáhnout k radikálnímu výkonu – náhradě močového močového měchýře, resp. dolních močových cest. Díky medicínskému pokroku a koncentraci

pacientů do specializovaných center jsou pacienti včas operováni neurochirurgem (meningomyelokéla) a po urologické stránce následně včas sledováni a léčeni. Výsledkem je měnící se spektrum terapeutického přístupu k přítomné dysfunkci dolních močových cest. I přesto není zejména hyperaktivita detruzoru vždy ovlivnitelná konzervativní cestou a v některých případech je nutno sáhnout k radikálnímu řešení (cystoplastiky). Obdobná situace je u pacientů s non-neurogení genézí hyperaktivity detruzoru.

Lze však předpokládat, že z obou těchto skupin je možno vyčlenit část nemocných, u nichž lze hyperaktivitu detruzoru alespoň dočasně řešit miniinvazivní cestou, intradetruzorovou aplikací botulotoxinu A (dále botulinum neurotoxin -A, BoNT/A). Jeho použití by mělo vhodně vyplnit mezeru mezi konzervativní a chirurgickou léčbou, výhodou by měla být zejména vysoká účinnost a minimální riziko nežádoucích účinků

3.2. Cíl projektu

Smyslem a cílem projektu bylo zavedení léčby pomocí BoNT/A jako alternativy k chirurgické léčbě hyperaktivního detruzoru u dětí, sledování účinku jeho opakované injekce do svaloviny močového měchýře a vlivu podání anticholinergik na délku působení botulotoxinu. Součástí projektu bylo porovnání účinnosti BoNT/A u neurogení a non-neurogení (idiopatické) formy detruzorové hyperaktivity.

Od prospektivní studie jsme očekávali zodpovězení těchto otázek :

- a) jaký urodynamický efekt má intravezikální aplikace BoNT/A u dětí s neurogení a non-neurogení detruzorovou hyperaktivitou
- b) v jakém časovém odstupu je nutno aplikaci BoNT/A opakovat pro udržení příznivých urodynamických parametrů a klinického efektu u obou jmenovaných skupin pacientů
- c) jaký je vliv současného podání anticholinergních preparátů na terapeutický efekt BoNT-A
- d) jaký je vliv aplikace BoNT/A na senzitivní část mikčního reflexu - pokud bude možné jeho posouzení s ohledem na věk a spolupráci pacientů

3.3. Zajištění projektu po stránce odborné, materiální a technické

3.3.1. Řešitelský tým a organizační zajištění

Řešitel projektu je urolog s 25 letou praxí, z toho 21 let pracuje na dětské urologii. Zabývá se kompletní diagnostikou a léčbou postižení močového traktu u dětí. Problematice těžkých postižení močového měchýře se věnuje trvale, pracoviště má trvalý dohled nad Ústavem sociální péče Brno – Kociánka, kde jsou soustředěny děti s neurogenním postižením dolních močových cest.

Odborný spolupracovník řešitele je lékař s šestiletou praxí na klinickém pracovišti dětské urologie, připravující se na atestaci v této odbornosti.

Pracoviště řešitele – jedná se o specializované klinické pracoviště dětské urologie s urodynamickou vyšetřovnou a odpovídajícím komplementem. Úzce spolupracující jsou dětská klinická pracoviště neurologická, neurochirurgická a nefrologická.

3.3.2. Přístrojové vybavení

Aplikace BoNT/A byla prováděna rigidním cystoskopem CH 9,8 s přímou optikou a přímým pracovním kanálem. Vlastní injektáž potom rigidní aplikační jehlou prům. 1,0/0,6 mm (obr.1). Cystoskop byl napojen na videověž se záznamovým zařízením, pro urodynamická vyšetření byl používán šestikanálový urodynamický přístroj MMS Solar.

Jako nepřilíš vhodné se ukázaly flexibilní aplikační jehly (původně určené k antirefluxní injektáži), neboť při vpichu do často tuhé trabekulizované stěny močového měchýře se těsně za kovovým hrotem ohýbaly a ke konci aplikace (cca 30 vpichů) byl kovový hrot, určený k jednorázovému použití, již otupen.

3.4. Soubor pacientů, metodika, způsob získávání dat

3.4.1. Časový průběh studie

Řešení studie bylo plánováno a schváleno na 2,5 roku (1.7.2008 – 31.12.2010). Ve skutečnosti byla účelová podpora řešení projektu poskytnuta až od května 2009 a délka finanční podpory výzkumu se tak zkrátila na 19 měsíců. To se negativně projevilo v délce sledování pacientů a četnosti aplikací BoNT/A, musela být též zjednodušena metodika sledování.

Obr. 1 : Aplikační cystoskop s jehlou



3.4.2. Soubor pacientů

Do výzkumu bylo zařazeno celkem 18 dětí s hyperaktivitou detruzoru močového měchýře, z toho 9 neurogenního (skupina I) a 9 non-neurogenního, idiopatického původu (skupina II). U všech dětí byla předchozí konzervativní léčba anticholinergiky (propiverin, oxybutinin, tolterodin) neúčinná nebo nebyla v terapeutické dávce tolerována.

Vzhledem k nutnosti spolupráce nemocného při urodynamickém vyšetření byl nejnižší věk dětí vhodných k zařazení do studie stanoven na 5 roků. Ve skupině pacientů s neurogenním postižením bylo 5 chlapců a 4 dívky ve věku 5-14 roků (průměr 10, medián 12) v době aplikace BoNT/A, ve skupině nemocných s idiopatickou hyperaktivitou 6 chlapců a 3 dívky ve věku 6-13 roků (průměr 9, medián 8), viz tabulka 1.

Tabulka 1 : Soubor pacientů

Celkový počet pacientů	18
Pacienti s neurogenní hyperaktivitou detruzoru	9
Pacienti s idiopatickou hyperaktivitou detruzoru	9
Počet dívek	7
Počet chlapců	11
Věkové rozpětí	5-14
Věkový průměr	9,5
Medián věku	9

Základní diagnóza u pacientů s neurogení hyperaktivitou detruzoru byla : meningomyelokéla 6x, míšní tumor 1x, ischemie míchy 1x, lipom páteřního kanálu s fixací míchy 1x.

Před zahájením léčby byli ve skupině I kontinentní 3 pacienti, ve skupině II jeden pacient, spontánní mikce byli schopni 4 resp. 6 pacientů. Ve skupině I se cévkovalo před injektáží 5 dětí, ve skupině II 3 děti, ostatní močily spontánně.

3.4.3. Příprava pacientů

Pacienti prošli základním nefrologickým, neurologickým a urologickým vyšetřením. Před vyšetřením urodynamickým a následnou cystoskopií s injektáží byla vyloučena a event. přeléčena infekce močových cest, proveden ultrazvuk močového traktu, mikční cystouretrografie, scintigrafie ledvin, neurologické vyšetření a v indikovaných případech rtg LS paterě nebo MR páteřního kanálu. V průběhu studie byli sledováni jednak v urologické/urodynamické poradně podle rozpisu, jednak běžným způsobem v nefrologické a neurologické ambulanci.

Rodiče pacientů resp. jejich zákonní zástupci byli seznámeni s principem intravezikální aplikace BoNT-A a jejími možnými nežádoucími účinky. Před aplikací poskytli písemný souhlas s účastí dítěte v prováděné studii.

3.4.4. Způsob aplikace BoNT/A v průběhu studie

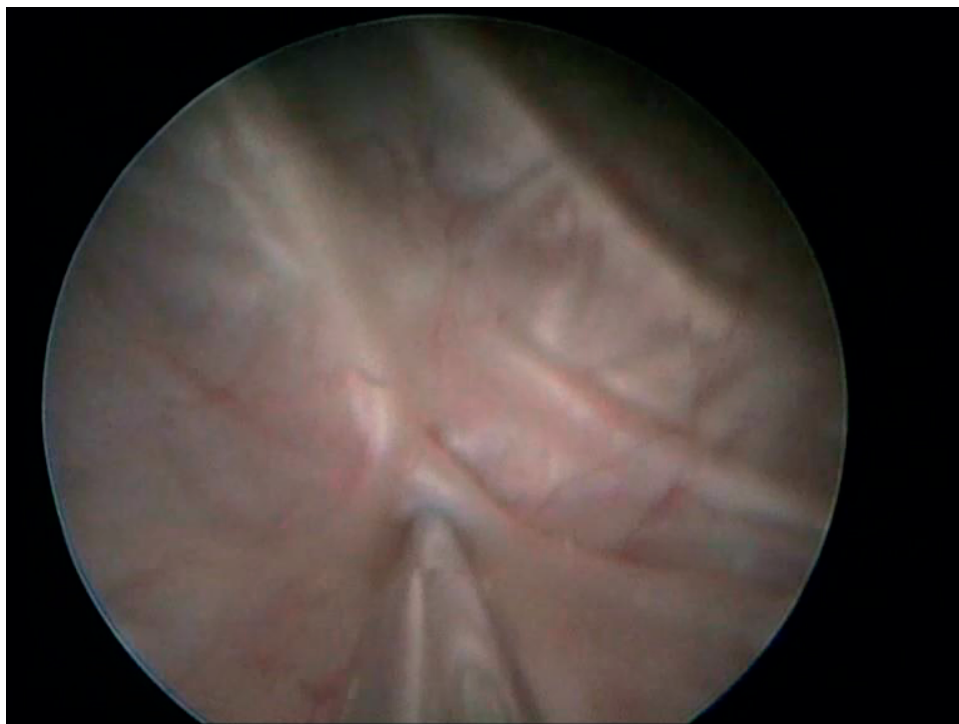
V krátkodobé celkové anestezii zaveden vyšetřovací cystoskop se šikmou optikou, průměru odpovídajícímu lumen uretry dítěte. Provedena kontrola sliznice močového měchýře a vyloučen patologický nález (nepřiměřená hyperémie sliznice). Zaveden aplikační cystoskop, jeho pracovním kanálem zavedena jehla a intradetruzoricky injektován BoNT/A (preparát Botox) v dávce 10-12 IU/kg váhy dítěte, maximálně však 300 IU, do 25 – 30 míst detruzoru přibližně ve 3 sagitálních řadách po 8-10 vpíších (obr.2). Místa vpichů byla vždy zvolena tak, aby aplikace toxinu byla selektivní, tj. extratrigonální. Celková doba výkonu nepřesáhla včetně narkózy 20 minut.

3.4.5. Sledování účinku BoNT/A po výkonu

U pacientů se spontánní mikcí bylo následující den po vyšetření provedeno sonografické vyšetření residua po mikci, v začátcích studie (u prvních 6 pacientů) bylo toto vyšetření provedeno i po 14 dnech od injektáže.

Kontrolní urodynamické vyšetření (PQ studie, cystometrie, uroflowmetrie) bylo provedeno za 1, 3 a každé následující 3 měsíce od aplikace BoNT/A do poklesu jeho účinku. U všech 18

Obr. 2 - Intradetruszorová aplikace BoNT/A – peroperační foto



pacientů byl BoNT/A aplikován minimálně 1x, 10 pacientů bylo podrobena injektáži 2x, 3 pacienti podstoupili trojnásobnou aplikaci. Na základě výsledků výzkumu a krátkých zkušeností před vlastní studií byl termín re aplikace BoNT/A stanoven na dobu po 6. měsíci od předchozí injektáže, kdy již docházelo k poklesu účinku toxinu. V prvním sledovacím období byly obě skupiny dětí náhodně rozděleny na dvě podskupiny. V první (5+5 pacientů) byla dříve podávaná anticholinergní léčba vysazena, ve druhé (4+4 pacienti) v ní bylo po maximálně měsíční pauze pokračováno a sledována možná potenciace účinku. V dalších sledovacích obdobích (po 2. a 3. injektáži) již nebyla skupina s anticholinergiky hodnocena, vzhledem k malému množství pacientů a z něho vyplývající statistické nevýznamnosti.

Sledovány byly tyto parametry :

- kontinence
- urgency, polakisurie
- změna režimu mikce (spontánní mikce/čistá intermitentní katetrizace)
- postmikční reziduum

- maximální cystometrická kapacita (V_{\max})
- maximální detruzorový tlak (P_{\det})
- přítomnost netlumených kontrakcí
- kapacita měchýře při dosažení tlaku 20 cm H₂O (V_{20})
- výskyt nežádoucích účinků

3.4.6. Hodnocení studie

Získané výsledky byly rozděleny podle jednotlivých skupin pacientů, porovnány a statisticky zpracovány, uváděny jsou v průměrných hodnotách. K hodnocení byla použita popisná statistika a Wilcoxonův párový test.

3.5. Výsledky

3.5.1. Kontinence (tab.2-5)

Za kontinenci bylo považováno dodržení suchých intervalů mezi močením nebo cévkováním v délce 3 hodin ve dne a 6 hodin v noci. Před zahájením léčby byli ve skupině I kontinentní 3 pacienti, ve skupině II jeden pacient.

V prvním sledovacím období (po 1. aplikaci) došlo ke zlepšení kontinence ve skupině I u 5 pacientů (56%), ke kompletnímu vymizení inkontinence u 1 dítěte (11%), kompletně kontinentní byli po 3 měsících od aplikace 4 pacienti. Ve skupině II došlo ke zlepšení u 1 (11%), vymizení inkontinence u 7 (78 %), kompletně kontinentní po 3 měsících bylo 8 pacientů. Toto zlepšení přetrvávalo do 6. měsíce po aplikaci u obou skupin u 4 resp. 5 pacientů, u 2 resp. 3 dětí docházelo již po 5. měsíci ke zhoršování stavu. Zbývající pacienti byli a jsou kontinentní trvale.

U pacientů, kterým nebyl aplikován BoNT/A opakovaně (6 ze skupiny I, 2 ze skupiny II), přetrvávaly tyto změny po dobu 8-9 měsíců, od 5. měsíce měly ale sestupnou tendenci.

Ve druhém sledovacím období (po 2. aplikaci) došlo k opětovnému zlepšení u pacientů, reagujících na BoNT/A již při první injektáži, a to na stejnou úroveň. K sumaci účinku BoNT/A tedy nedošlo.

Ve třetím sledovacím období (po 3. aplikaci) přetrvává 6 měsíců po opakované injektáži mírně zlepšená kontinence u pacientky s neurogení hyperaktivitou, denní kontinence u jednoho z pacientů s idiopatickou hyperaktivitou a jen mírně zlepšená kontinence u druhého pacienta. Ani zde nedošlo k sumaci účinku BoNT/A.

Shrnutí : zlepšení kontinence bylo dosaženo po aplikaci BoNT/A v obou skupinách, vždy s maximem kolem 3. měsíce po aplikaci, kompletní kontinence dosáhlo větší množství pacientů ze skupiny II.

3.5.2. Urgence, polakisurie

Ve skupině I (neurogenní hyperaktivita) byly urgencye či polakisurie na počátku studie zaznamenány u 4 dětí, u ostatních, pokud nebyly kontinentní, docházelo k mimovolnému úniku moči. Ke zlepšení došlo u 3 z nich po 1 měsíci od aplikace BoNT/A, u zbývajících po 3 měsících. Toto zlepšení stavu trvalo po celou dobu sledování, výrazné zhoršení nebylo zaznamenáno ani po 6. měsíci od iniciální či opakované aplikace.

Ve skupině II (idiopatická hyperaktivita) byly urgencye či polakisurie na počátku studie udávány u 5 pacientů. Po 3 měsících došlo k jejich vymizení či zlepšení u 4 dětí, u jednoho dítěte přetrvávala urgencye navzdory i opakované aplikaci BoNT/A. Všechny děti opakovaně ošetřené BoNT/A udávaly zlepšení po celou dobu sledování. U pacientů, kterým nebyl aplikován BoNT/A opakovaně (6 z první skupiny, 2 z druhé skupiny), přetrvával příznivý efekt po dobu 7-8 měsíců a koreloval tak s efektem BoNT/A na denní kontinenci.

Hodnocení vlivu BoNT/A na senzitivitu podle prvního nucení při plnění močového měchýře bylo zvláště u malých dětí velmi nespolehlivé a nebylo tedy zahrnuto do výsledků práce.

3.5.3. Změna režimu mikce (spontánní močení/čistá intermitentní katetrizace)

Ke změně režimu močení/cévkování nedošlo u žádného dítěte po celou dobu sledování. V první skupině se cévkovalo před i po injekcí 5 dětí, ve druhé skupině 3 děti, ostatní močí spontánně s postmikčním residuem do 15% maximální cystometrické kapacity (V_{max}).

V průběhu sledování se ale měnila velikost porcí vycévkované moči, která korelovala se změnami maximální cystometrické kapacity (viz dále). U 3 dětí z první skupiny a 3 dětí ze skupiny druhé (všechny močící spontánně) došlo do 3. měsíce po I. aplikaci k mírnému vzestupu postmikčního residua a to v průměru o 7% (V_{max}). Po II. aplikaci nebyla tato změna zřetelná.

3.5.4. Maximální cystometrická kapacita (V_{max})

Skupina I (tab.2,3 graf 1,2)

K nárůstu průměrné maximální cystometrické kapacity došlo u všech pacientů, s rozdíly podle počtu injekcí.

Po 1. injektáži došlo k maximálnímu nárůstu po 3 měsících (+ 66 %, $p = 0,0023$), následoval pokles (+ 58 %, $p = 0,008$) v 6. měsíci, po kterém byl u 3 dětí BoNT/A reaplikován.

Následný vzestup V_{\max} byl méně strmý, po 3. měsíci od aplikace byla ale konečná hodnota srovnatelná jako po aplikaci první (+ 14 %, $p = 0,093$). Pacientka po 3. aplikaci BoNT/A měla hodnoty v 1. a 3. měsíci srovnatelné s hodnotami stejných intervalů po aplikaci druhé.

Skupina II (tab.4,5, graf 1,2)

Křivka vzestupu V_{\max} byla od I. skupiny odlišná v absolutních hodnotách (nižší věk pacientů), dynamika nárůstu byla však obdobná. V 1. měsíci + 39 %, $p = 0,0003$, ve 3. měsíci + 40 %, $p = 0,001$, následoval pokles v 6. měsíci od aplikace (+ 21 %, $p = 0,044$). Následná reinjektáž (7 pacientů) vyvolala identickou reakci jako u skupiny I, hodnoty jejich V_{\max} dosáhly opět maxima mezi 1. a 3. měsícem po opakované aplikaci (+ 38 %, $p = 0,0139$). Tři děti z této skupiny byly bez další injektáže sledovány ještě 9 a 12 měsíců, kdy se jejich V_{\max} vrátila na úroveň průměrné vstupní hodnoty (169 ± 42 ml vs. 180 ± 35 ml). Třetí injektáž byla v této skupině provedena u dvou dětí, které jsou zatím sledovány 3 a 6 měsíců po opakované aplikaci. U prvního z nich je V_{\max} na úrovni 1. měsíce po první aplikaci, u druhého po přechodném poklesu na úrovni 3. měsíce po 2. aplikaci.

3.5.5. Maximální detruzorový tlak (P_{\det})

Skupina I (tab.2,3, graf 3,4)

Ke snížení P_{\det} došlo u všech dětí. Nejvýrazněji 3. měsíc po aplikaci (- 52 %, $p = 0,0048$), po 6 ti měsících již následoval pokles na hodnotu vyšší, než po 1 měsíci od injektáže (- 41%, $p = 0,0198$). Po 2. injektáži následoval opětný pokles, zde maximální po 6. měsíci (- 40 %, $p = 0,224$). Pacientka po 3. aplikaci BoNT/A měla hodnoty v 1. a 3. měsíci srovnatelné s hodnotami 6. měsíce po aplikaci druhé.

Skupina II (tab.4,5, graf 3,4)

U této skupiny došlo k nejvýraznějšímu poklesu opět 3 měsíce od 1. aplikace (-58%, $p = 0,0015$), po druhé aplikaci byly hodnoty nižší, s minimem v 1.měsíci (- 67 % proti stavu před 2. aplikací, $p = 0,0138$), efekt přetrvával proti předchozí aplikaci déle. Dva pacienti, sledovaní doposud 3 a 6 měsíců od 3. aplikace (tj. 15 a 18 měsíců od aplikace první), měli maximální pokles P_{\det} 3 měsíce po 3. aplikaci, s následným vzestupem u druhého pacienta. Vzhledem k jejich malému počtu nejsou uváděni v samostatných tabulkách.

Tabulka 2 :

Skupina I – průměrné hodnoty sledovaných parametrů po I. injekční BoNT/A (9 pacientů)

Období	P _{det} (cm H ₂ O) ± SD	Δ P _{det} (%)	V _{max} (ml) ± SD	ΔV _{max} (%)	V ₂₀ (ml) ± SD	ΔV ₂₀ (%)	ústup kontraktí	kontinence
Vstup	64 ± 19,1	-	177 ± 52,9	-	77,4 ± 32,4	-	-	3/9
+ 1 měsíc	33,2 ± 68,7*	-48	257 ± 51,3*	45	187 ± 68,7*	142	5/8	3/9
+ 3 měsíce	30,8 ± 9,8*	-52	293 ± 79,3*	66	231 ± 82,8*	200	7/8	4/9
+ 6 měsíců	37,7 ± 11,9**	-41	280 ± 78,8*	58	213 ± 66,6*	177	6/8	3/9

Zkratky : P_{det} – maximální detruzorový tlak, V_{max} – maximální cystometrická kapacita, V₂₀ - kapacita měchýře při dosažení tlaku 20 cm H₂O, Δ – rozdíl proti výchozí hodnotě, SD – směrodatná odchylka, * = p<0,01 ** = p<0,05

Tabulka 3 :

Skupina I – průměrné hodnoty sledovaných parametrů po II. injekční BoNT/A (3 pacienti)

Období	P _{det} (cm H ₂ O) ± SD	Δ P _{det} (%)	V _{max} (ml) ± SD	ΔV _{max} (%)	V ₂₀ (ml) ± SD	ΔV ₂₀ (%)	ústup kontraktí	kontinence
před II. aplikací	54 ± 12	-	260 ± 81,6	-	175 ± 49,8	-	-	2/3
+ 1 měsíc	36,7 ± 14,9	-32	275 ± 79,6**	6	238 ± 98,7	36	2/2	3/3
+ 3 měsíce	40 ± 15,3	-26	296 ± 86,2	14	236 ± 93,8	35	2/2	3/3
+ 6 měsíců	32,3 ± 11,6	-40	281 ± 91,3	8	263 ± 98,7	50	1/2	2/3

Zkratky : P_{det} – maximální detruzorový tlak, V_{max} – maximální cystometrická kapacita, V₂₀ - kapacita měchýře při dosažení tlaku 20 cm H₂O, Δ – rozdíl proti výchozí hodnotě, SD – směrodatná odchylka, * = p<0,01 ** = p<0,05

Tabulka 4 :

Skupina II – průměrné hodnoty sledovaných parametrů po I. injekční BoNT/A (9 pacientů)

Období	P _{det} (cm H ₂ O) ± SD	Δ P _{det} (%)	V _{max} (ml) ± SD	ΔV _{max} (%)	V ₂₀ (ml) ± SD	ΔV ₂₀ (%)	ústup kontraktí	kontinence
vstup	106 ± 42,1	-	180 ± 59,6	-	127 ± 58,1	-	-	1/9
+ 1 měsíc	53,2 ± 24,7*	-50	251 ± 57,9*	39	188 ± 61,9*	48	7/9	7/9
+ 3 měsíce	44,2 ± 15,8*	-58	252 ± 41*	40	175 ± 62,5**	38	8/9	8/9
+ 6 měsíců	57,1 ± 17,9*	-46	218 ± 41,7**	21	149 ± 69,9	17	7/9	6/9

Zkratky : P_{det} – maximální detruzorový tlak, V_{max} – maximální cystometrická kapacita, V₂₀ - kapacita měchýře při dosažení tlaku 20 cm H₂O, Δ – rozdíl proti výchozí hodnotě, SD – směrodatná odchylka, * = p<0,01 ** = p<0,05

Tabulka 5 :

Skupina II – průměrné hodnoty sledovaných parametrů po II. injekční BoNT/A (7 pacientů)

Období	P _{det} (cm H ₂ O) ± SD	Δ P _{det} (%)	V _{max} (ml) ± SD	ΔV _{max} (%)	V ₂₀ (ml) ± SD	ΔV ₂₀ (%)	ústup kontraktí	kontinence
před II. aplikací	66,9 ± 12,1	-	200 ± 32,2	-	123 ± 52,7	-	-	4/7
+ 1 měsíc	21,9 ± 17**	-67	274 ± 58,2*	37	261 ± 66,4**	112	5/7	5/7
+ 3 měsíce	25,4 ± 9,92*	-62	276 ± 51,9**	38	251 ± 58,4*	104	6/7	6/7
+ 6 měsíců	25,4 ± 12	-62	255 ± 58,7	28	235 ± 75,7**	91	4/7	4/7

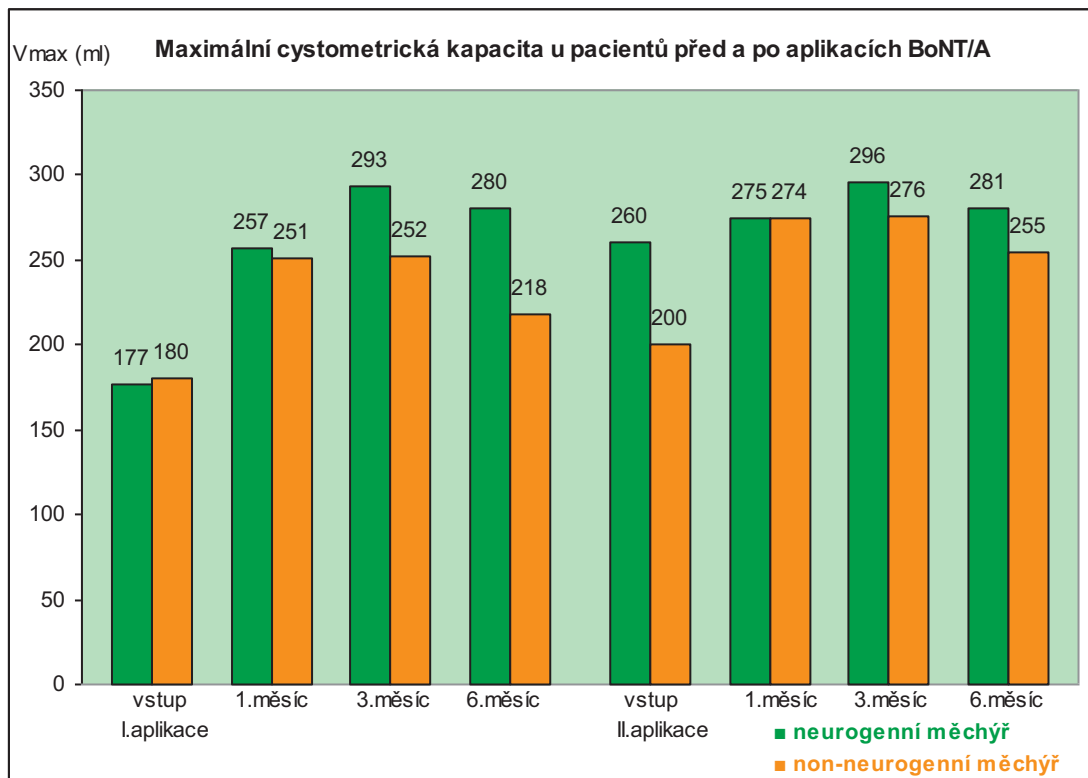
Zkratky : P_{det} – maximální detruzorový tlak, V_{max} – maximální cystometrická kapacita, V₂₀ - kapacita měchýře při dosažení tlaku 20 cm H₂O, Δ – rozdíl proti výchozí hodnotě, SD – směrodatná odchylka, * = p<0,01 ** = p<0,05

Tabulka 6 :

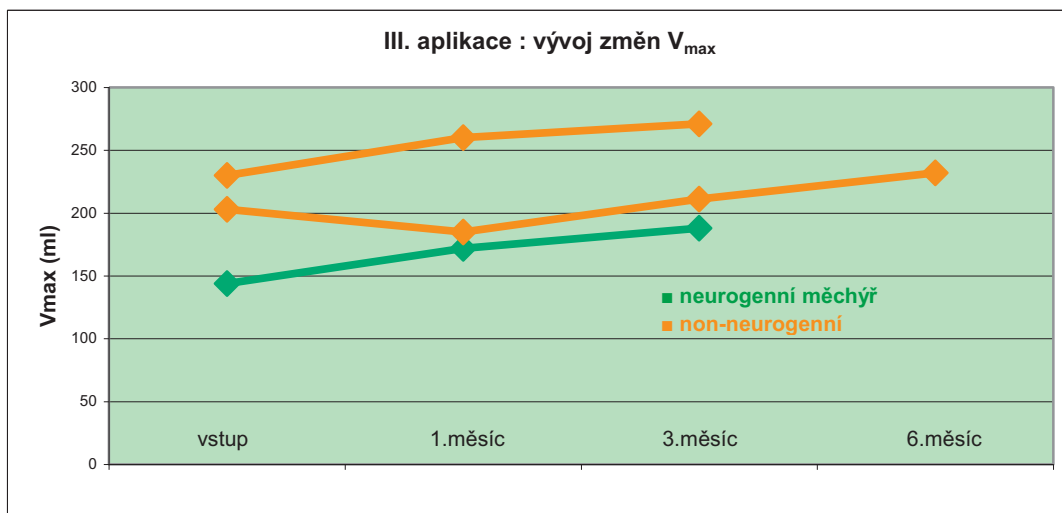
Porovnání statistické významnosti hodnot V_{max} a P_{det} u skupiny I a II (9+9 pacientů)

	1.m	3.m	6.m
P_{det}	0,1448	0,1725	0,0143
V_{max}	0,8542	0,276	0,047

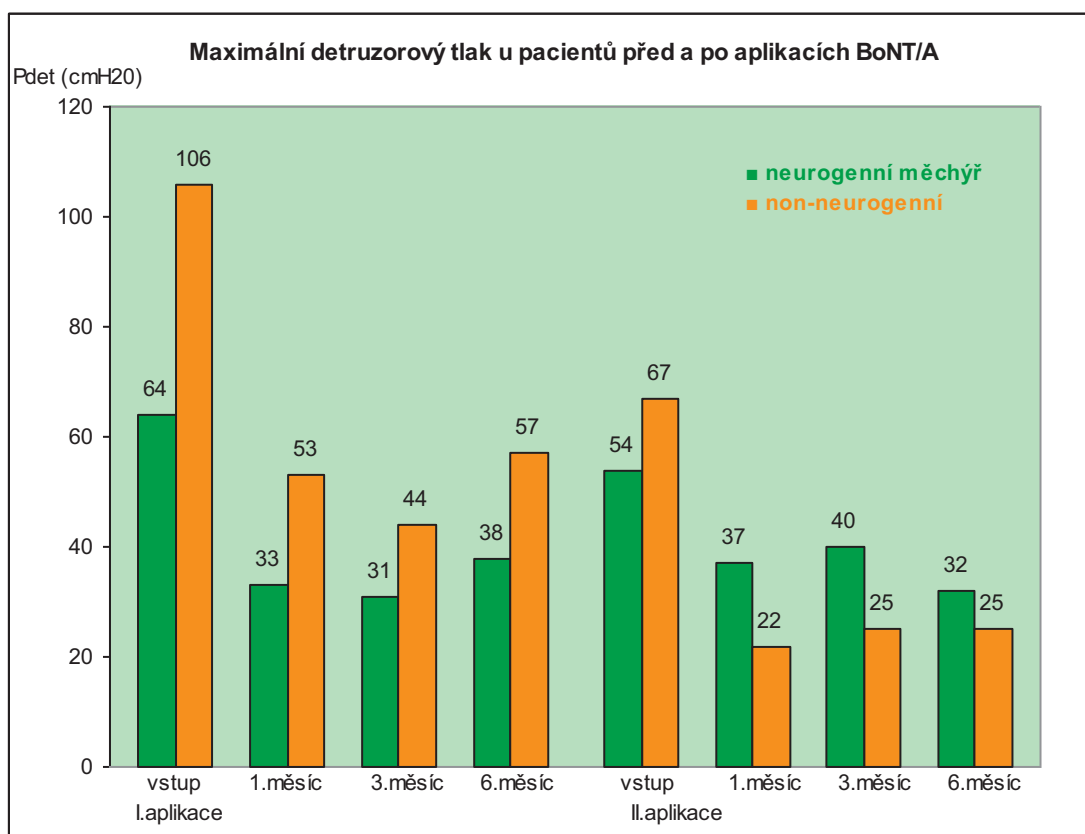
Graf 1 : Maximální cystometrická kapacita u pacientů před a po aplikacích BoNT/A



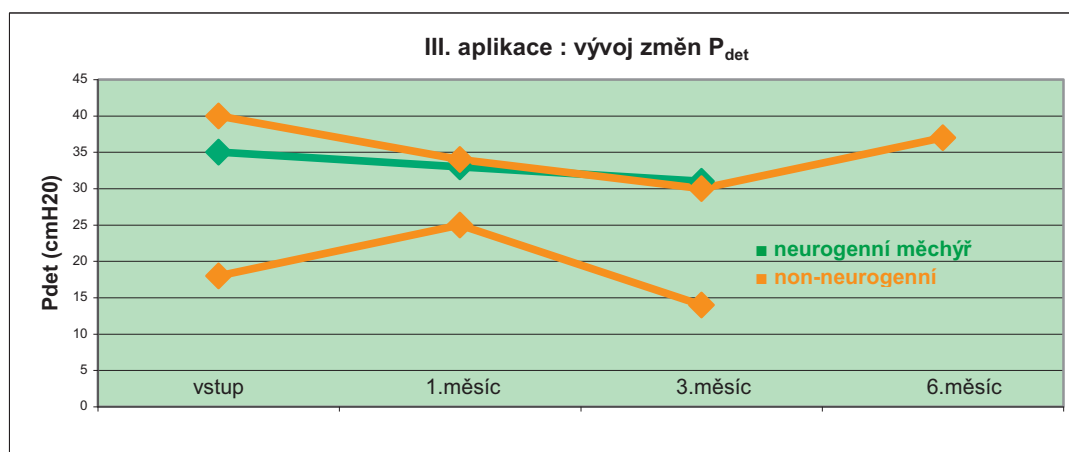
Graf 2 : Vývoj změn V_{max} u pacientů po 3. aplikaci BoNT/A



Graf 3 : Maximální detruzorový tlak u pacientů před a po aplikacích BoNT/A



Graf 4 : Vývoj změn P_{det} u pacientů po 3. aplikaci BoNT/A



3.5.6. Sledování možné potenciace účinku opětným nasazením anticholinergik

(tab.7, graf 5-8)

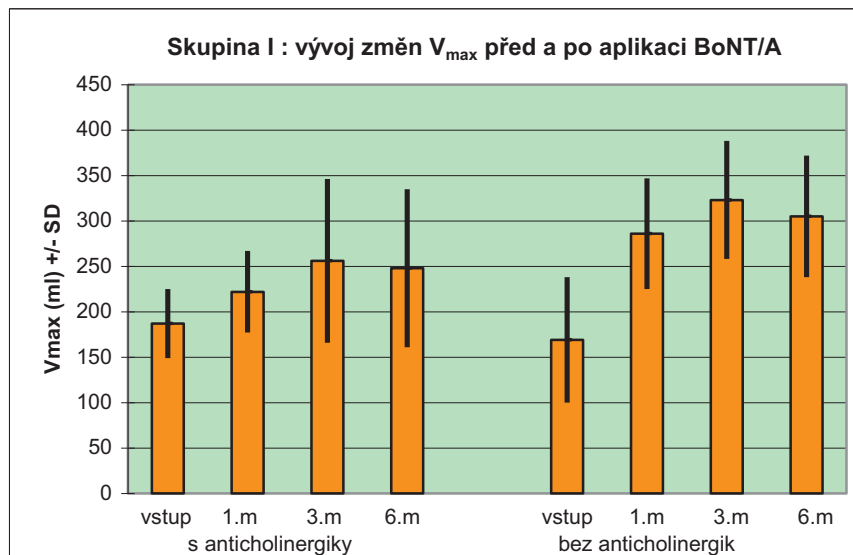
Obě skupiny pacientů (I + II) byly v prvních 6 měsících náhodně rozděleny na dvě podskupiny. V první (5+5 pacientů) byla dříve podávaná anticholinergní léčba vysazena, ve druhé (4+4 pacienti) v ní bylo pokračováno a sledována možná potenciace účinku. Pro přehlednost

jsou výsledky uvedeny v tabulkách a grafické podobě. Vzhledem k tomu, že lepších výsledků bylo dosaženo u skupiny bez anticholinergik, lze usuzovat, že současné podávání anticholinergik u pacientů po aplikaci BoNT/A nemá na V_{max} ani na P_{det} statisticky významný vliv (tab.7).

Tabulka 7 : Srovnání výsledků léčby injektovaných pacientů s opětovným podáním anticholinergik a bez jejich podání (průměrné hodnoty P_{det} a V_{max}) :

		Skupina I			Skupina II		
		s anticholinergiky	bez anticholinergik	p	s anticholinergiky	bez anticholinergik	P
P_{det} (cmH2O) ±SD	vstup	56±16	70±20		120±31	95±50	
	1.m.	40±9	28±13	0,08	52±17	54±31	0,17
	3.m.	37±16	26±8	0,0752	46±10	43±21	0,2199
	6.m.	43±15	33±9	0,11	61±7	54±25	0,26
V_{max} (ml) ±SD	vstup	187±38	169±69		156±47	200±58	
	1.m.	222±45	286±61	0,049	233±53	266±45	0,348
	3.m.	256±90	323±65	0,06	243±41	259±36	0,19
	6.m.	248±87	305±67	0,11	207±36	227±44	0,34

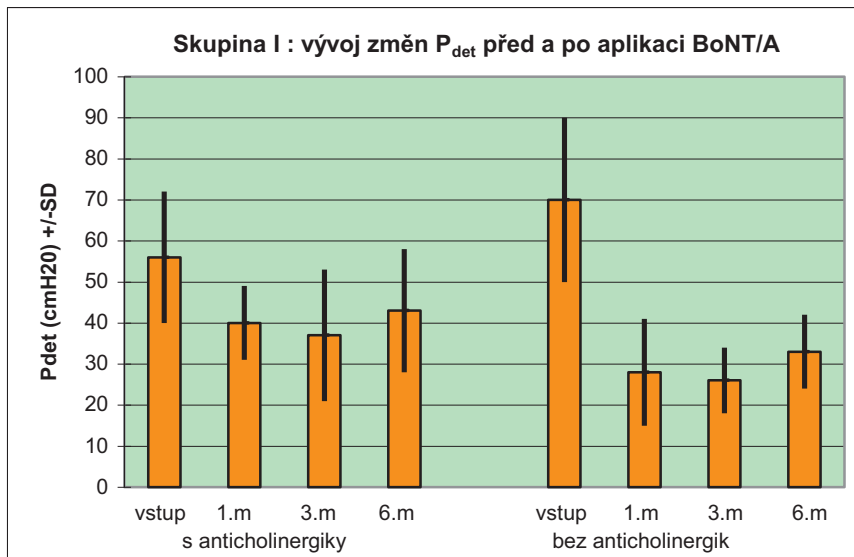
Graf 5 : Skupina I – souběh účinku BoNT/A a anticholinergik na V_{max}



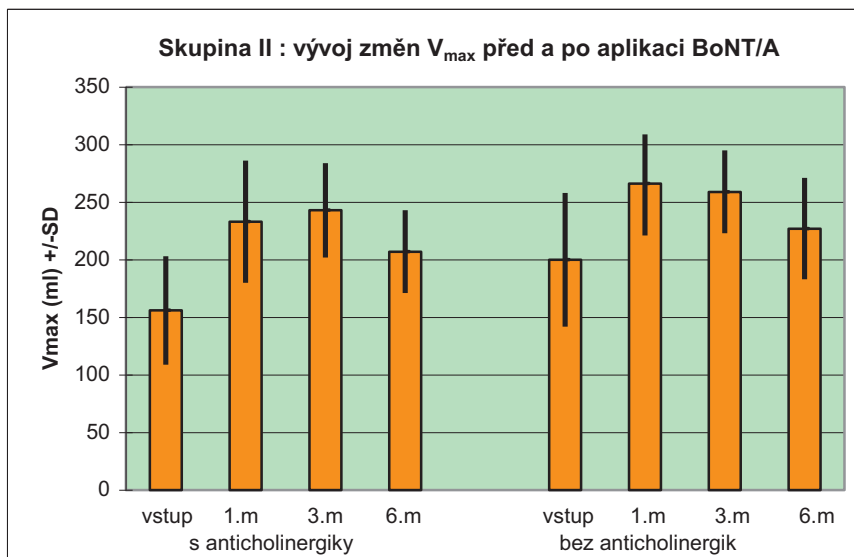
3.5.7. Přítomnost netlumených kontrakcí

Vymizení nebo výrazné snížení netlumených kontrakcí bylo u většiny pacientů zřetelné nejvíce kolem 3. měsíce po jednotlivých aplikacích BoNT/A, počátek zlepšení byl však vždy patrný již v 1. měsíci po aplikaci. Příznivý efekt BoNT/A v tomto směru úzce souvisel se zlepšením kontinence daného pacienta a jeho urodynamickými parametry (tab. 2-5).

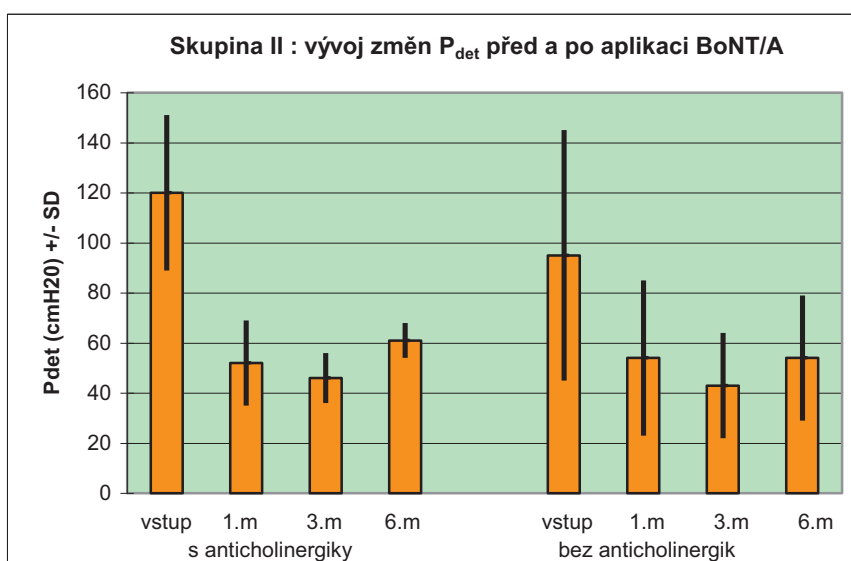
Graf 6 : Skupina I – souběh účinku BoNT/A a anticholinergik na P_{det}



Graf 7 : Skupina II – souběh účinku BoNT/A a anticholinergik na V_{max}



Graf 8 : Skupina II – souběh účinku BoNT/A a anticholinergik na P_{det}



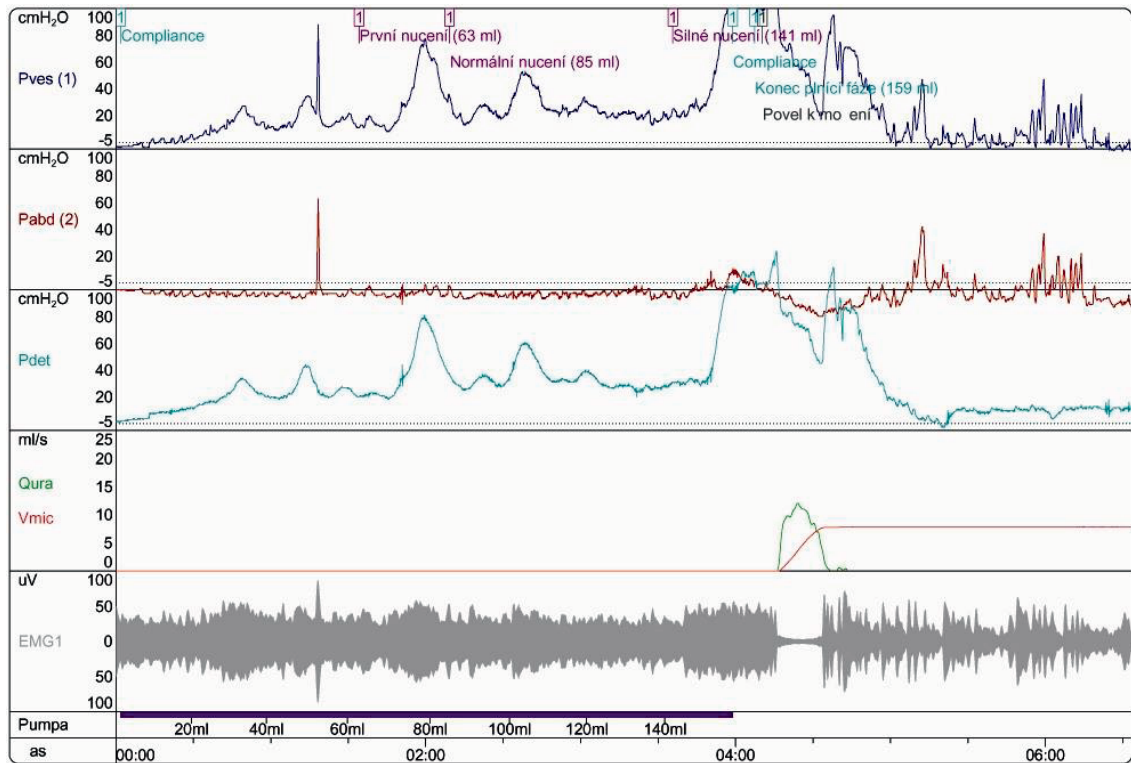
3.5.8. Kapacita měchýře při dosažení tlaku 20 cm H₂O (V_{20}) (tab.2-5)

Tato hodnota mohla být měřena pouze u 8 pacientů ze skupiny I a 7 ze skupiny II, u zbývajících po aplikaci BoNT/A nebylo tohoto tlaku dosaženo. Vzestup cystometrického objemu při dosažení tlaku 20 cm H₂O (V_{20}) se tedy výrazně zvýšil u obou skupin. U skupiny I s maximem po 3 měsících od 1. aplikace (+ 200 %, $p = 0,0005$), po 2. aplikaci k dalšímu podstatnému zvýšení již nedošlo. Ve skupině II byla dosahovaná zlepšení časově posunuta, s maximálním navýšením 1 měsíc od 2. aplikace (+ 112 %, $p = 0,005$).

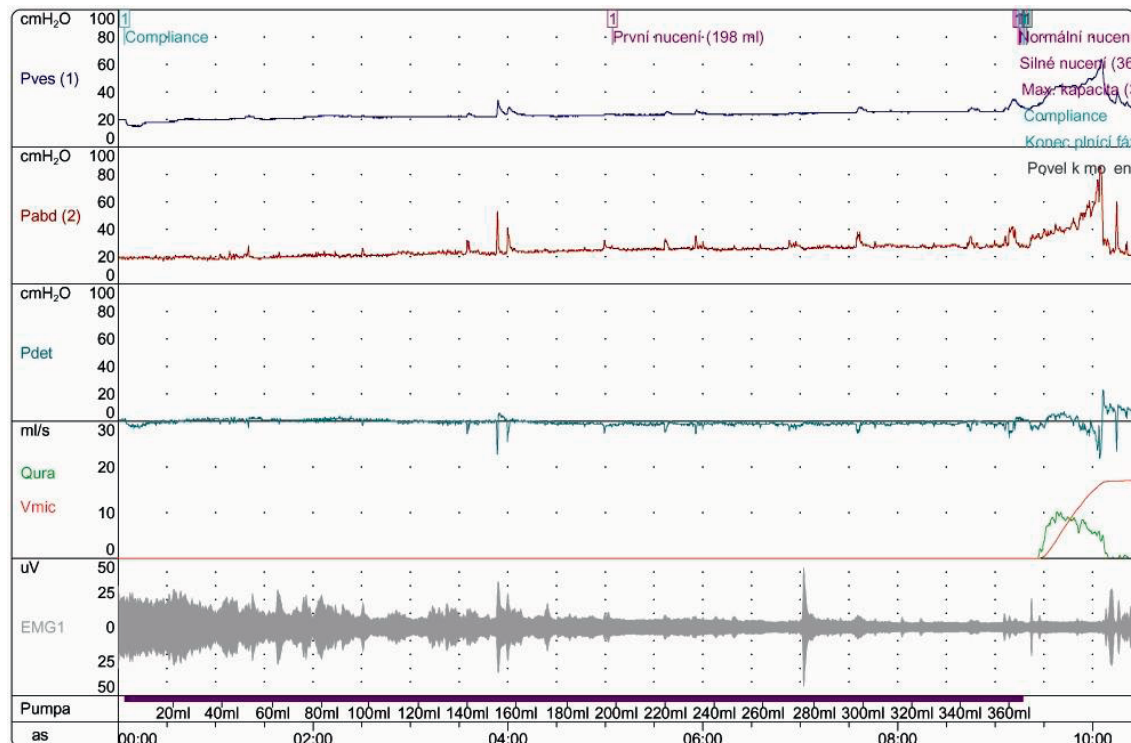
3.5.9. Výskyt nežádoucích účinků

Výskyt nežádoucích účinků systémových (malátnost, únava) ani lokálních (bakteriurie u spontánně močících pacientů, pánevní bolesti) nebyl v našem souboru pozorován, pozámková lehká hematurie vždy vymizela do 24 hodin po injekci. Buzení dětí po narkóze probíhalo bez odchylek od jiných krátkodobých výkonů, dysurické obtíže či retence moči u spontánně močících pacientů se nevyskytly (viz výše). Bezprostředně po výkonu také nebyl zaznamenán žádný případ infektu močových cest.

Obr. 3 : Urodynamický záznam pacienta před aplikací BoNT/A



Obr. 4 : Urodynamický záznam pacienta po aplikaci BoNT/A



3.5. Diskuse

Jeden z nejúčinnějších biologických toxinů – botulinumtoxin A (BoNT/A) – působí inhibicí acetylcholinu na presynaptických cholinergních zakončeních, s výsledným poklesem svalové kontraktility v místě aplikace. Chemická denervace je reverzibilní proces, trvající v laboratorních podmínkách 3 – 6 měsíců. Těchto vlastností je v urologii využíváno od konce 80. let minulého století, kdy byla poprvé popsána aplikace BoNT/A do svaloviny zevního svěrače (8).

První klinické pokusy s užitím BoNT/A k potlačení parasymptické aktivity detruzoru popsala Schurchová (9) u pacientů s poraněním míchy, Schulte-Baukloh (10) jej poprvé použil u dětí s hyperaktivitou detruzoru. V české literatuře popsal své zkušenosti s BoNT/A u dospělých jako první Krhut (11), první zkušenosti s větším souborem dětí má zatím naše pracoviště.

Názor na velikost jednotlivě podávané dávky BoNT/A (preparátu Botox) není doposud sjednocen. Ve studiích jednotlivých autorů kolísá mezi 5 UI – 12 UI/kg, u dětí s maximem 300 - 360 UI na pacienta (12,13,14,15). V naší studii jsme použili dávkování 10 UI/kg, maximálně však 300 UI / pacient / injekcí.

Načasování opakované aplikace BoNT/A po 6 měsících od aplikace předchozí má pro studii své opodstatnění ve zjištěné době účinku. Maximálních zlepšení jsme vždy dosáhli v období kolem 3. měsíce od kterékoli aplikace, po 6. měsíci se efekt již zmenšoval. Zajímavé je srovnání těchto údajů v literatuře. Zatímco Riccabona (13) popisuje trvání dostatečného účinku 10,5 měsíce u dětí s meningomyelokélou a uvádí nutnost reapike po 1 roce, Altaweel (14) je přesvědčen o nutnosti reinjektáže maximálně po 6 ti měsících, stejně jako Chenet, Schulte-Baukloh nebo Deshpande (16,17,18). Naše dosavadní zkušenosti se tedy blíží spíše této kratší době účinku BoNT/A, a to jak u dětí s neurogenním postižením, tak u non-neurogenní indikace.

Pro klinickou praxi opakovaných injekcí u dětí bude třeba mít do budoucna na paměti, že v provedených studiích se vychází z průměrných hodnot a převážně účinku BoNT/A na urodynamické parametry. U konkrétních pacientů bude však nutno brát více zřetel na individuální odchylky a zvážit, zda pro načasování opakované aplikace BoNT/A nejsou důležitější klinické symptomy (polakisurie, urgencye, kontinence) než cystometrické hodnoty.

Zlepšení kontinence bylo dosaženo v obou skupinách, vždy s maximem kolem 3. měsíce po aplikaci a přetrvávalo do 6. měsíce od každé aplikace bez podstatných změn. Kompletní kontinence dosáhlo větší množství pacientů ze skupiny II, pravděpodobně vzhledem

k menšímu postižení sfinkterového aparátu. U pacientů, kterým nebyl aplikován BoNT/A opakovaně, přetrvávaly tyto změny po dobu 8-9 měsíců, od 5. měsíce měly ale sestupnou tendenci. Marte (19) uvádí návrat inkontinence u 61,9% dětí s hyperaktivním měchýřem po 6-7 měsících od první aplikace BoNT/A, srovnání jednotlivých skupin a opakovaných aplikací jsme v literatuře však nenalezli.

V hodnocení V_{\max} a P_{\det} byly mezi skupinami I a II zjištěny jen statisticky málo významné rozdíly, a to jen v 6. měsíci po první aplikaci (tab.6)

Vzestup V_{\max} měl u obou námi měřených skupin identický průběh. Maxima bylo dosaženo vždy 3. měsíc po výkonu, bez ohledu na původ hyperaktivity a počet aplikací. U neurogenního močového měchýře byl nárůst kapacity o 66 %, ve skupině non-neurogenní 40 % po první aplikaci, s následným poklesem po 6 měsících a opětným nárůstem po re aplikaci. Očekávaný pokles 6 měsíců po této druhé aplikaci byl méně markantní, po třetí aplikaci mají dosud sledovaní pacienti výsledky srovnatelné jako po aplikaci předchozí. Obdobný sinusový průběh hodnot po re aplikacích uvádějí Do Ngoc Thanh (20), jeho soubor je ovšem o něco menší (7 dětí) a týká se pouze dětí s transverzální lézí míšni. Riccabona (13) v souboru 15 dětí s meningomyelokélou uvádí vzestup kapacity o více než 200%, trvající do 9. měsíce, po 2. aplikaci však již s podstatným poklesem po 3. měsíci. Námi zjištěné účinky měly tedy vyrovnanější charakter i po opakovaných aplikacích.

Pokles P_{\det} vykazoval v celém souboru opět obdobný sinusový průběh (graf 2), přestože mezi oběma skupinami byly rozdíly v absolutních hodnotách, zejména na počátku studie (64 resp. 106 cm H₂O ve skupině I resp. II). Po 3 měsících po 1. aplikaci a celou dobu sledování po aplikaci druhé byly již hodnoty vyrovnanější, stejně jako u pacientů po aplikaci třetí. Srovnatelná vyšetření u obou skupin pacientů po opakované aplikaci BoNT/A jsme v literatuře nenalezli (21).

Z výsledků naší studie vyplývá, že současné podávání anticholinergní medikace nemá u pacientů po aplikaci BoNT/A na terapeutický efekt potencující vliv. Tato otázka je dosud v literatuře velmi málo prozkoumána (22), přestože je zdůrazněna její důležitost (21).

Hoebecke (23) jako jeden z mála popisuje vedlejší účinky léčby (vezikoureterální reflux, uroinfekt, významné postmikční residuum), v našem souboru nebyly pozorovány. Obdobně nedošlo k obávané změně režimu vyprazdňování – pacientům již dříve se cévkujícím se sice zvýšilo postmikční residuum resp. objem cévkované moči, u spontánně močících však nemusela být zahájena katetrizace.

Nezodpovězenou otázkou do budoucna zůstává vliv opakované injektáže na stavbu stěny močového měchýře, např. riziko fibrózy. Tento možný problém zůstává k řešení do budoucna.

4. Shrnutí výsledků studie

4.1. Jaký urodynamický efekt má intravezikální aplikace BoNT/A u dětí s neurogenní a non-neurogenní detruzorovou hyperaktivitou

Urodynamický i klinický efekt intravezikální aplikace BoNT/A je u obou skupin pacientů jednoznačně příznivý. Způsobuje pokles detruzorového tlaku, vzestup maximální cystometrické kapacity, pokles nebo vymizení netlumených kontrakcí a zlepšení resp. vymizení inkontinence (tab.2-5, graf 1-4).

Po první aplikaci jsou zlepšení P_{det} i V_{max} srovnatelná v obou skupinách, po aplikaci druhé trvá zlepšení déle a je výraznější u skupiny s non-neurogenní hyperaktivitou, zejména v hodnotách P_{det} . Po aplikaci třetí nelze vzhledem k malému množství sledovaných pacientů výsledky zobecňovat.

Při celkovém hodnocení nemá opakovaná injektáž na výsledky potenciační účinek.

4.2. V jakém časovém odstupu je nutno aplikaci BoNT/A opakovat pro udržení příznivých urodynamických parametrů a klinického efektu u obou jmenovaných skupin pacientů

Většina sledovaných parametrů dosahuje maxima zlepšení v období kolem 3. měsíce po aplikaci, poté již účinnost klesá, a to bez ohledu na počet aplikací. Příznivý vliv na urgence a polakisurie přetrvává déle. Pro udržení příznivých urodynamických parametrů i klinického efektu je třeba u obou typů hyperaktivity v průměru opakovat aplikaci po 6. měsíci od aplikace předchozí, vhodný je však individuální přístup.

4.3. Jaký je vliv současného podání anticholinergních preparátů na terapeutický efekt BoNT/A

Současné podávání anticholinergik u pacientů po aplikaci BoNT/A nemá na terapeutický efekt ani jeho intenzitu statisticky významný vliv, možná potenciace účinku nebyla prokázána (tab.7, graf 5-8).

4.4. Jaký je vliv aplikace BoNT/A na senzitivní část mikčního reflexu - pokud bude možné jeho posouzení s ohledem na věk a spolupráci pacientů

Vliv BoNT/A bylo možno posuzovat nepřímo na základě údajů rodičů o polakisurii a urgencích a to u skupiny II a části skupiny I. Ke zlepšení došlo u všech takto posuzovaných pacientů do 3. měsíce po I. aplikaci s přetrváváním efektu po celou dobu sledování. Sinusový průběh zlepšení tedy pozorován nebyl, z tohoto hlediska přetrvával efekt BoNT/A déle než u ostatních parametrů. Hodnocení vlivu BoNT/A na senzitivitu podle prvního nucení při plnění močového měchýře bylo zvláště u malých dětí velmi nespolehlivé a nebylo tedy zahrnuto do výsledků práce.

5. Závěrečný souhrn

Intradetrusorová aplikace BoNT/A je bezpečnou a efektivní léčbou hyperaktivity detruzoru u dětí, bez ohledu na její původ. Vede ke zvýšení kontinence, poklesu netlumených kontrakcí a zlepšení urodynamických ukazatelů funkce dolních močových cest. Opakovaná aplikace nemá stoupající efekt, podle dosavadních zkušeností má její načasování smysl v době ústupu účinku aplikace první, tj. po 6. měsíci od první injekce. Standardizace léčby stejně jako dlouhodobé morfologicko-funkční sledování vyžaduje pokračování studií na větších počtech pacientů.

Intradetrusorová aplikace botulinumtoxinu A je bezpečnou a efektivní léčbou hyperaktivity detruzoru u dětí, bez ohledu na její genezi. Opakovaná aplikace, stejně jako současná medikace dosud neúčinnými anticholinergiky nemá potencující efekt.

Intradetrusor application of Botulinumtoxin A means safe and efficient treatment of detrusor overactivity in children – regardless of its origin. Repeated application as well as anticholinergic regimen does not potentiate effect of this treatment.

6. Publikace ke grantovému projektu IGA MZ ČR NS 9845 – 3

Impaktivní publikace :

Zerhau P., Husár M., Brichtová E., Mackerle Z., Šmakal O., Vrána J.: Opakovaná intradetrusorová aplikace botulinumtoxinu A u dětí s hyperaktivitou detruzoru. *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74/107(4):471-474

Recenzované časopisy, sborníky :

Zerhau P., Husár M.: Intradetrusorová injekce botulotoxinu u dětí s hyperaktivitou močového měchýře- první zkušenosti. Abstrakta Výroční konference ČUS, *Čes Urol* 12,2,2008,s.136

Zerhau P., Husár M.: Contemporary possibilities of children's detrusor hyperactivity treatment by mini-invasive methods, in : Actual problems of the pediatric nephrology and urology. 30th Annual Meeting of the Czech Working Group for Pediatric Nephrology, 20th Annual Meeting of the Czech Working Group for Pediatric Urology with international participation. Třeboň, May 2009, ISBN 978-80-7394-166-6,s.49

Zerhau P., Husár M.: První zkušenosti s aplikací botulinumtoxinu A u dětí s hyperaktivitou detruzoru. *Čes Urol* 13,3,2009,s.207-10

Zerhau P., Husár M.: Současné možnosti miniinvazivní léčby hyperaktivního detruzoru u dětí, Abstrakta Výroční konference ČUS, *Čes Urol* 13,3,2009,s.235

Zerhau P., Husár M.: Léčba pacientů s míšními dysrafismy na urologickém oddělení KDCHOT FN Brno. Abstrakta Výroční konference ČUS, *Čes Urol* 13,4,2009,s.311

Zerhau P., Husár M.: Změny ve strategii léčby neurogenního močového měchýře u pacientů s míšními dysrafismy. Sborník abstrakt 56. mezinárodního kongresu českých a slovenských dětských chirurgů, Olomouc 29.-30.4.2010, ISBN 978-80-87327-34-0, s.A31

Zerhau P., Husár M.: Současná strategie léčby neurogenního močového měchýře u pacientů s míšními dysrafismy. *Rozhl Chir* 89,5,2010,s.306-309

Husár M., Zerhau P.: Intradetrusorová aplikace botulinumtoxinu A u dětí s hyperaktivitou detruzoru – dosavadní zkušenosti. Abstrakta výročního setkání dětských urologů a nefrologů, Dříteč, 10.-12.6.2010. In : *Čes Urol* 15,1,2011,s.54

7. Literatura

1. Apostolidis,A.,Popat,R.,Yiangou,Y.,Cockayne,D.,Ford,A.P.et al:Decreased sensory receptors P2X3 and TRPV1 in suburotelial nerve fibers following intradetrusor injections of botulinum toxin for human detrusor overactivity. J Urol.174,3,2005, p.977-982
2. Aoki, K.R : Pharmacology and imunology of botulinum toxin type A serotypes. Clin Dermatol 21,2003, p.476-480
3. Krhut, J. : Aplikace botulotoxinu u OAB. In: Hyperaktivní močový měchýř. Maxdorf , Praha, 2007, ISBN 978-80-7345-125-7, p.95-97
4. Scott, A.B. : Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. Trans Am Ophtalmol Soc 79,1981, p.734-770
5. Jeffery,S.,Fynes,M.,Lee, F.,Wang,K.,et al.: Efficacy and complications of intradetrusor injection with botulinum toxin A in patients with refractory idiopathic detrusor overactivity.BJU Int. 100,6,2007,p.1302-6
6. Krhut,J.,Mainer K.,Kopecký J.: Botulotoxin A – alternativa v léčbě hyperaktivního měchýře. Čes Urol 2,2004, p.19
7. Krhut,J., Zachoval,R, Hradílek,P, Havránek,O, Zapletalová,O.: Botulotoxin v léčbě detruzorové hyperaktivity u pacientek s roztroušenou sklerózou. Cesk Slov Neurol N 71,104,2008, p.429-434.
8. Dykstra,D.D, Sidi,A.A, Scott,A.B., et al. : Effects of botulinum-A toxin on detrusor sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. J Urol 139,5,1988, p.919-922
9. Schurch,R., Stöhrer M, Kamer G, Schmidt DM el al. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients - a new alternative to anticholinergic drugs ? Preliminary results. J Urol 164,3,2000,p.692-697.
10. Schulte-Baukloh,H.,Michael,T.,Schobert,J.,Stolze,T.,Knispel,H.H.:Efficacy of botulinum-a toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: preliminary results.Urology 59,2002,p.325- 7, (discussion 327-8).
11. Krhut,J., Kopecký,J., Maixner,K. Transuretrální injekce botulinumtoxinu v léčbě neurogení hyperaktivity detruzoru. Čes Urol 7,1,2003,p.29-32
12. Schulte-Baukloh, H, Michael, T., Sturzebecher,B., Knispel,H.H: Botulinum-A toxin detrusor injection as a novel approach in the treatment of bladder spasticity in children with neurogenic bladder. Eur Urol 44,2003,p.39-43
13. Riccabona,M., Koen,M., Schindler,M., Goedele,B. et al. Botulinum-A toxin injection into the detrusor: a safe alternative in the treatment of children with myelomeningocele with detrusor hyperreflexia. J Urol 171,2004,p.845-848.

14. Altaweel,W., Jednack,R., Bilodeau,C., Corcos,J. Repeated intradetrusor botulinum toxin type A in children with neurogenic bladder due to myelomeningocele. *J Urol* 175,2006,p.1102-1105
15. Kajbafzadeh,A.M., Moosavi,S., Tajik,P., Arshadi,H., Payabvash,S., Salmasi, A.H. et al: Intravesical injection of botulinum toxin type A: management of neuropathic bladder and bowel dysfunction in children with myelomeningocele . *Urology* 68,2006,p.1091-6 (discussion 1096-7).
16. Chenet,A., Perrouin-Verbe,B., Le Normand,L., Labat,J.J., Brunel,P., Lefort,M., Mathé, J.F. Efficacy of repeat injections of botulinum A toxin to the detrusor in neurogenic bladder overactivity. *Ann Readapt Med Phys* 50,8,2007,p.651-60.
17. Schulte-Baukloh,H.,Knispel,H.H.,Stolze,T.,Weiss,C.et al.:Repeated botulinum-A toxin injections in treatment of children with neurogenic detrusor overactivity. *Urology* 66,4,2005, p.865-870
18. Deshpande,A.V., Sampang,R., Smith, G.H. Study of botulinumtoxin A in neurogenic bladder due to spina bifida in children. *ANZ J Surg* 80,4, 2010, p. 250-253
19. Marte,A., Borrelli,M., Sabatino,M.D., Balzo,B.D., Precioso,M., Pintozzi,L., Nino,F., Parmeggiani,P. Effectiveness of botulinum-A toxin for the treatment of refractory overactive bladder in children. *Eur J Pediatr Surg* 20,3,2010,p.153-157
20. Do Ngoc Thanh,C., Audry,G., Forin,V. Botulinum toxin type A for neurogenic detrusor overactivity due to spinal cord lesions in children: a retrospective study of seven cases. *J Pediatr Urol* 5,6,2009,p.430-436
21. Gamé,X., Moucarade,P., Chartier-Kastler, E., Viehweger,E., Moog,R., Amarenco,G. et al. Botulinum toxin-A (Botox) intradetrusor injections in children with neurogenic detrusor overactivity/neurogenic overactive bladder : A systematic literature review. *J Ped Urol*, 5,2009,p.156-164
22. Neel,K.F.,Soliman,S.,Salem,M.,Seida,M.,et al.: Botulinum-A toxin: solo treatment for neuropathic noncompliant bladder. *J Urol.* 178,6,2007,p.2593-7
23. Hoebeke,P., De Caestecker,K., Vande Walle, J., Dehoorne,J., Raes,A., Verleyen,P., Van Laecke,E. The effect of botulinum-A toxin in incontinent children with therapy resistant overactive detrusor. *J Urol* 176,1,2006,p.328-330.

Příloha č. 2

Zerhau P., Husár M., Brichtová E., Mackerle Z., Šmakal O., Vrána J.:

Opakovaná intradetrúzorová aplikace botulinumtoxinu A u dětí s hyperaktivitou detruzoru.

Cesk Slov Neurol N 2011; 74/107(4):471-474

Opakovaná intradetrusorová aplikace botulinumtoxinu A u dětí s hyperaktivitou detruzoru

Repeated Intradetrusor Application of Botulinum Toxin A in Children with Detrusor Overactivity

Souhrn

Cíl: Analýza výsledků léčby hyperaktivity detruzoru močového měchýře opakovanou intradetrusorovou aplikací botulinumtoxinu A u dětí. **Soubor a metodika:** Do studie bylo zařazeno celkem 17 pacientů ve věku 6–14 let (průměr 9,5; medián 9). Osm z nich s neurogením postižením (skupina I: 4 dívky, 4 chlapci), devět s non-neurogení poruchou detruzoru (skupina II: 3 dívky, 6 chlapců). Botulinumtoxin A byl aplikován endoskopicky v dávce 10–12 IU/kg váhy dítěte. U devíti pacientů byla aplikace provedena 2krát, u dvou pacientů 3krát, vždy po šesti měsících od injekece předchozí. Urodynamická měření i údaje z mikčních deníků byly hodnoceny po 1, 3 a 6 měsících od každé aplikace. **Výsledky:** Ke zlepšení kontinence moči došlo u 11 pacientů (65 %), ke kompletnímu vymizení inkontinence u dvou (11 %). Vymizení a/nebo snížení netlumených kontrakcí detruzoru mělo maximum vždy po 3. měsíci od aplikace. Ke změně režimu močení/cévkování nedošlo u žádného dítěte. K největšímu nárůstu maximální cystometrické kapacity došlo po třech měsících, ve skupině I o 55 % (107 ± 76 ml; $p = 0,0068$), ve skupině II o 40 % (72 ± 41 ml, $p = 0,0010$). Největší pokles maximálního detruzorového tlaku nastal ve skupině I po 3 měsících, o 49 % ($29 \pm 11,2$ cm H₂O; $p = 0,0126$), ve skupině II o 64 % ($45 \pm 16,5$ cm H₂O; $p = 0,0069$) po jednom měsíci od 2. aplikace. Nežádoucí účinky léčby se u žádného pacienta nevyskytly. **Závěr:** Intradetrusorová aplikace botulinumtoxinu A je bezpečná a efektivní léčba hyperaktivity detruzoru u dětí, bez ohledu na její genezi. Opakovaná aplikace nemá potencující efekt.

Abstract

Objective: Analysis of therapy by repeated intradetrusor application of botulinum toxin A in children's urinary bladder detrusor overactivity. **Material and methods:** The study included a total of 17 patients between the ages of 6 and 14 years (mean 9.5, median 9). Eight of them were treated for neurogenic detrusor overactivity (Group I: 4 girls and 4 boys), and nine for non-neurogenic detrusor overactivity (Group II: 3 girls and 6 boys). Botulinum toxin A at a dose of 10 to 12 IU/kg, in proportion to body weight, was applied endoscopically. Nine patients were treated twice, the others two or three times 6 months after previous injection in every case. Both urodynamic data and bladder diary data were assessed 1, 3, and 6 months after each application. **Results:** 11 patients (65%) showed improved urine continence while 2 (11%) of patients exhibited full extinction of incontinence. Extinction and/or reduction of non-inhibited detrusor contractions always culminated in the third month after application. No one child demonstrated a change of miction regime or need for catheterisation. Maximum increase of cystometric capacity took effect after 3 months: in Group I by 55% (107 ± 76 ml; $p = 0.0068$), in Group II by 40% (72 ± 41 ml; $p = 0.0010$). The degree of greatest decrease of maximum detrusor pressure was: Group I by 49% (29 ± 11.2 cm H₂O; $p = 0.0126$) three months after application; Group II by 64% (45 ± 16.5 cm H₂O; $p = 0.0069$), one month after second application. No adverse effects emerged during treatment. **Conclusion:** Intradetrusor application of botulinum toxin A appears to be a safe and efficient treatment for detrusor overactivity in children, regardless of its origin. Repeated application does not potentiate the effect of this treatment.

P. Zerhau¹, M. Husár¹,
E. Brichtová², Z. Mackerle²,
O. Šmakal³, J. Vrána³

¹ Odd. dětské urologie, Klinika dětské chirurgie, ortopedie a traumatologie LF MU a FN Brno

² Odd. dětské neurochirurgie, Klinika dětské chirurgie, ortopedie a traumatologie LF MU a FN Brno

³ Urologická klinika LF UP a FN Olomouc



prim. MUDr. Pavel Zerhau, CSc.
Odd. dětské urologie, Klinika dětské chirurgie, ortopedie a traumatologie LF MU a FN Brno
Černopolská 9
625 00 Brno
e-mail: pavel.zerhau@tiscali.cz

Přijato k recenzi: 5. 11. 2010
Přijato do tisku: 10. 1. 2011

Klíčová slova

neurogení měchýř – botulinumtoxin A – hyperaktivní detrusor – inkontinence

Key words

neurogenic bladder – botulinum toxin A – detrusor overactivity – incontinence

Práce je podporována grantem IGA MZ ČR – NS 9845-3.

Úvod

Hyperaktivita detrusoru močového měchýře představuje závažný medicínský a sociální problém. Její následky – inkontinence moči, infekce močového traktu a poškození horních močových cest – nejsou vždy uspokojivě zvládnutelné. Farmakologická léčba není mnohdy účinná nebo dobře tolerovaná, chirurgické zákroky nejsou prosty komplikací. Výzkum se proto v posledních letech zaměřuje kauzálněji, na ovlivnění nervového zásobení detrusoru.

Neurotoxická látka botulinumtoxin A (BoNT/A) blokuje cholinergní přenos na neuromuskulárním přechodu a redukuje zejména excesivní, abnormální kontrakce svaloviny. BoNT/A je využíván k ovlivnění dystonií příčně pruhovaného svalstva [1], v urologii jeho účinky popsali poprvé Dykstra et al [2]. Lze jej využít i ke snížení tonu hladké svaloviny, zejména k léčbě hyperaktivity detrusoru, neurogenní i non-neurogenní geneze. Přímá intradetrusorová aplikace BoNT/A výrazně snižuje počet netlumených kontrakcí a intravezikální tlak, zvyšuje kapacitu močového měchýře a zlepšuje močovou kontinenci. Byl prokázán efekt i na aferentní inervaci detrusoru a navrženo využití metody u pacientů s refrakterním hyperaktivním měchýřem. Významné vedlejší účinky

dosud nebyly popsány. Studie s aplikací botulinumtoxinu u dospělých probíhají již delší dobu [3,4]. Zkušenosti s aplikací u dětí jsou podstatně méně rozsáhlé, v naší literatuře jinými autory zatím nepublikované. Cílem práce je analýza výsledků léčby detrusorové hyperaktivity opakovanou aplikací BoNT/A ve vlastním souboru pacientů a výzkum jeho možných kumulativních účinků.

Materiál a metodika

V hodnoceném souboru byl v letech 2008–2010 u 17 dětí ve věku 6–14 roků (průměr 9,5; medián 9,0) endoskopicky do detrusoru aplikován BoNT/A, preparát Botox®. V osmi případech (skupina I, 4 dívky a 4 chlapci) se jednalo o neurogenní původ hyperaktivity (meningomyelokéla 6x, míšní tumor 1x, ischemie míchy 1x), u devíti dětí (skupina II, 3 dívky, 6 chlapců) o příčinu non-neurogenní. U všech dětí byla předchozí konzervativní léčba anticholinergiky (propiverin, oxybutinin, tolterodin) neúčinná nebo nebyla v terapeutické dávce tolerována. BoNT/A byl aplikován v dávce 10–12 IU/kg váhy dítěte, maximálně však 300 IU, do 25–30 míst detrusoru ve třech sagitálních řadách po 8–10 vpíších, mimo trigonum. U devíti pacientů byla aplikace provedena 2x, u dvou pacientů 3x. Na základě vý-

sledků výzkumu a krátkých zkušeností před vlastní studií byl termín re aplikace BoNT/A stanoven na dobu po 6. měsíci od předchozí injekce, kdy již docházelo k poklesu účinku toxinu. Před zahájením léčby byli ve skupině I kontinentní tři pacienti, ve skupině II jeden pacient, spontánní mikce byli schopni tři, resp. šest pacientů. V průběhu studie byl sledován vliv na kontinenci, urodynamické parametry a délka trvání účinku BoNT/A. Urodynamická měření a klinické konzultace byly prováděny vždy po 1, 3 a 6 měsících od každé aplikace BoNT/A. K hodnocení byla použita popisná statistika a Wilcoxonův párový test.

Výsledky

Ke zlepšení **kontinence** došlo ve skupině I u čtyř pacientů (50 %), ke kompletnímu vymizení inkontinence u jednoho dítěte (12,5 %). Ve skupině II nastalo zlepšení u sedmi (78 %), vymizení inkontinence u jednoho (11 %), zbyvajících pacientů zůstává trvale kontinentní. U pacientů, kterým nebyl aplikován BoNT/A opakovaně, přetrvávaly tyto změny po dobu 8–9 měsíců, od 6. měsíce měly ale sestupnou tendenci. Ke změně režimu **močení/cévkování** nedošlo u žádného dítěte. Ve skupině I se cévkovalo před injekcí i po ní pět dětí, ve skupině II tři děti, ostatní

Tab. 1. Skupina I – sledované parametry po 1. injekci BoNT/A (8 pacientů).

Období	P_{det} (cm H ₂ O) ± SD	ΔP_{det} (%)	V_{max} (ml) ± SD	ΔV_{max} (%)	V_{20} (ml) ± SD	ΔV_{20} (%)	Ústup kontrakcí	Kontinence
vstup	60 ± 16,1	–	196 ± 40,5	–	83,3 ± 29,2	–	–	2/8
+ 1 měsíc	31 ± 10,4**	–49	266 ± 49,9**	+36	195 ± 68,9*	+135	4/7	3/8
+ 3 měsíce	31 ± 11,2**	–49	303 ± 76,1*	+55	238 ± 85,2*	+187	6/7	4/8
+ 6 měsíců	53 ± 13,1**	–12	246 ± 76,3**	+26	220 ± 67,5*	+165	5/7	3/8

P_{det} – maximální detrusorový tlak, V_{max} – maximální cystometrická kapacita, V_{20} – kapacita měchýře při dosažení tlaku 20 cm H₂O, Δ – rozdíl proti výchozí hodnotě, SD – směrodatná odchylka, * = $p < 0,01$, ** = $p < 0,05$

Tab. 2. Skupina I – sledované parametry po 2. injekci BoNT/A (3 pacienti).

Období	P_{det} (cm H ₂ O) ± SD	ΔP_{det} (%)	V_{max} (ml) ± SD	ΔV_{max} (%)	V_{20} (ml) ± SD	ΔV_{20} (%)	Ústup kontrakcí	Kontinence
před 2. aplikací	54 ± 12	–	260 ± 81,6	–	175 ± 49,8	–	–	2/3
+ 1 měsíc	36,7 ± 14,9	–31	275 ± 79,6**	+6	238 ± 98,7	+36	2/2	3/3
+ 3 měsíce	40 ± 15,3	–26	296 ± 86,2	+14	235,7 ± 93,8	+35	2/2	3/3
+ 6 měsíců	32,3 ± 11,6	–37	281 ± 91,3	+8	263 ± 98,67	+50	1/2	2/3

P_{det} – maximální detrusorový tlak, V_{max} – maximální cystometrická kapacita, V_{20} – kapacita měchýře při dosažení tlaku 20 cm H₂O, Δ – rozdíl proti výchozí hodnotě, SD – směrodatná odchylka, * = $p < 0,01$, ** = $p < 0,05$

Tab. 3. Skupina II – sledované parametry po 1. injekční BoNT/A (9 pacientů).

Období	P_{det} (cm H ₂ O) ± SD	Δ Pdet (%)	V_{max} (ml) ± SD	Δ V_{max} (%)	V_{20} (ml) ± SD	Δ V_{20} (%)	Ústup kontrakcí	Kontinence
vstup	106 ± 42,1	–	180 ± 59,9	–	127 ± 58,1	–	–	1/9
+ 1 měsíc	71 ± 24,7*	–33	228 ± 57,9*	+27	177 ± 55,3*	+39	7/9	7/9
+ 3 měsíce	44,2 ± 15,8*	–58	252 ± 41*	+40	175 ± 62,5**	+38	8/9	8/9
+ 6 měsíců	58,4 ± 18,5*	–45	212 ± 39,8**	+18	137 ± 63,59	+8	7/9	6/9

P_{det} – maximální detruzorový tlak, V_{max} – maximální cystometrická kapacita, V_{20} – kapacita měchýře při dosažení tlaku 20 cm H₂O, Δ – rozdíl proti výchozí hodnotě, SD – směrodatná odchylka, * = p < 0,01, ** = p < 0,05

Tab. 4. Skupina II – sledované parametry po 2. injekční BoNT/A (6 pacientů).

Období	P_{det} (cm H ₂ O) ± SD	Δ Pdet (%)	V_{max} (ml) ± SD	Δ V_{max} (%)	V_{20} (ml) ± SD	Δ V_{20} (%)	Ústup kontrakcí	Kontinence
před 2. aplikací	70,2 ± 10,8	–	189 ± 22,2	–	103 ± 30,2	–	–	4/6
+ 1 měsíc	25,2 ± 16,5**	–64	258 ± 47,4**	+37	243,3 ± 55,3**	+136	4/6	4/6
+ 3 měsíce	25,7 ± 11,3*	–63	264 ± 44,2**	+39	236,3 ± 49,2**	+129	5/6	5/6
+ 6 měsíců	26,5 ± 13,3*	–61	237,8 ± 45,7	+26	214,7 ± 67,4**	+108	4/6	4/6

P_{det} – maximální detruzorový tlak, V_{max} – maximální cystometrická kapacita, V_{20} – kapacita měchýře při dosažení tlaku 20 cm H₂O, Δ – rozdíl proti výchozí hodnotě, SD – směrodatná odchylka, * = p < 0,01, ** = p < 0,05

močí spontánně s postmikčním reziduem do 15 % maximální cystometrické kapacity (V_{max}).

K nárůstu průměrné **maximální cystometrické kapacity (V_{max})** došlo u všech pacientů, s rozdíly podle počtu injekcí. Od 1. aplikace BoNT/A nejvíce po třech měsících jak ve skupině I (+55 %; p = 0,0067), tak ve skupině II (+40 %; p = 0,0010) (tab. 1, 3). Po reinjekcích, tj. aplikaci BoNT/A opakovaně po šesti měsících, došlo k vzestupu V_{max} ve skupině I opět nejvíce po třech měsících od reinjekce (+14 %), ve skupině II po 1 i 3 měsících (+37 %; p = 0,0382; +39 %; p = 0,022). Sumační efekt opakovaných aplikací BoNT/A pozorován nebyl (tab. 2, 4, graf 1, 2).

Ke snížení průměrného **maximálního detruzorového tlaku (P_{det})** došlo také u všech dětí. Ve skupině I nejvýrazněji 1. a 3. měsíc po 1. aplikaci (–49 %; p = 0,0126) a 6 měsíců po 2. aplikaci (–37 %).

Ve skupině II nejvíce tři měsíce od 1. aplikace (–58 %; p = 0,0015), po druhé aplikaci byly hodnoty stacionární od 1. do 6. měsíce, s nevýznamným minimem v 1. měsíci (–64 %; p = 0,0138). Dva pacienti, sledovaní doposud tři měsíce od 3. aplikace (tj. 15 měsíců od aplikace první), měli maximální pokles P_{det} tři měsíce po 3. aplikaci, o 58 %. Vzhledem

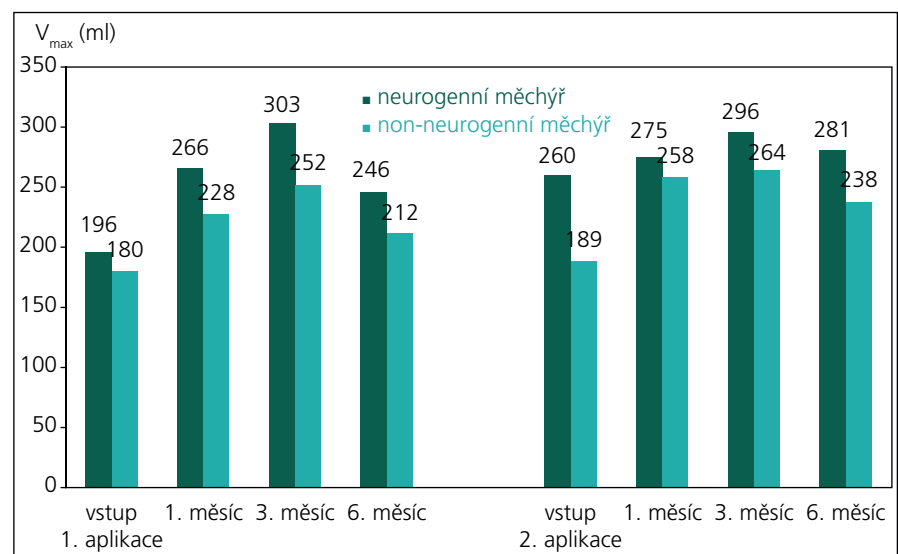
k jejich malému počtu nejsou uváděny v samostatných tabulkách.

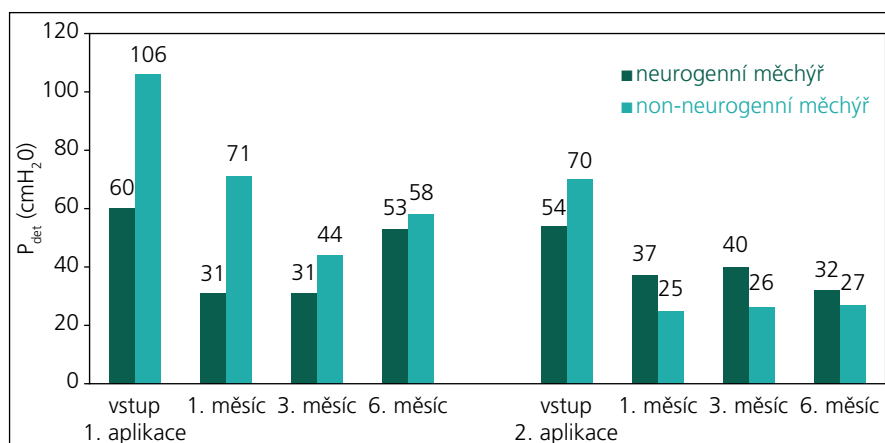
Vzestup průměrného cystometrického objemu při dosažení tlaku 20 cm H₂O (V_{20}) se výrazně zvýšil u obou skupin. U skupiny I s maximem po třech měsících od 1. aplikace (+187 %; p = 0,0015), po 2. aplikaci došlo ke zvýšení s maximem v 6. měsíci (+50 %; p = 0,297). Ve skupině II byla dosahovaná zlepšení časově posunuta, s maximálním navýše-

ním jeden měsíc od 2. aplikace (+136 %; p = 0,0125).

Zřetelné bylo vymizení nebo výrazné snížení **netlumených kontrakcí**, u většiny pacientů zřetelné nejvíce vždy kolem 3. měsíce po aplikaci BoNT/A.

Výskyt nežádoucích účinků systémových (malátnost, únava) ani lokálních (přetrvávající hematurie, bakteriurie u spontánně močících, pánevní bolesti) nebyl v našem souboru pozorován.


Graf 1. Cystometrická kapacita u pacientů před a po aplikacích BoNT/A.



Graf 2. Maximální detrusorový tlak u pacientů před a po aplikacích BoNT/A.

Diskuze

Jeden z neúčinnějších biologických toxinů – botulinumtoxin A (BoNT/A) – působí inhibicí acetylcholinu na presynaptických cholinergních zakončeních, s výsledným poklesem svalové kontraktility v místě aplikace. Chemická denervace je reverzibilní proces, trvající v laboratorních podmínkách 3–6 měsíců. Těchto vlastností je v urologii využíváno od konce 80. let minulého století, kdy byla poprvé popsána aplikace BoNT/A do svaloviny zevního svěrače [2].

První klinické pokusy s užitím BoNT/A k potlačení parasymptické aktivity detrusoru popsali Schurchová et al [3] u pacientů s poraněním míchy, Schulte-Baukloh et al [5] jej poprvé použili u dětí s hyperaktivitou detrusoru. V české literatuře popsali své zkušenosti s BoNT/A u dospělých jako první Krhut et al [4,6], první zkušenosti se souborem dětí má zatím naše pracoviště.

Načasování opakované aplikace BoNT/A po šesti měsících od aplikace předchozí má své opodstatnění ve zjištěné době účinku. Maximálních zlepšení jsme téměř vždy dosáhli mezi 1. a 3. měsícem od aplikace, po 6. měsíci se efekt již zmenšoval. Zajímavé je srovnání těchto údajů v literatuře. Zatímco Riccabona et al [7] popisují trvání dostatečného účinku 10,5 měsíce u dětí s meningomyelokélou a uvádějí nutnost re aplikace po jednom roce, Altaweel et al [8] jsou přesvědčeni o nutnosti reinjektáže po šesti měsících, stejně jako Chenet et al [9]. Naše dosavadní zkušenosti se tedy blíží spíše této kratší době účinku BoNT/A, s maximem tři měsíce od aplikace, a to jak u dětí s neurogenním postižením, tak u non-neurogenní indikace.

Zlepšení kontinence nastávalo u většiny pacientů již po 1. měsíci a přetrvávalo šest

měsíců od každé aplikace bez podstatných změn. Podobně příznivý efekt měl BoNT/A na ústup kontrakcí, bez ohledu na genezi hyperaktivity detrusoru.

Vzestup V_{max} měl u obou námi měřených skupin identický průběh. Maxima bylo dosaženo vždy 3. měsíc po výkonu, bez ohledu na původ hyperaktivity a počet aplikací. U neurogenního močového měchýře byl nárůst kapacity o 55 %, ve skupině non-neurogenní 40 % po první aplikaci, s následným poklesem po šesti měsících a opětovým nárůstem po re aplikaci. Opětný pokles 6 měsíců po re aplikaci byl poté méně markantní (graf 1). Obdobný sinusový průběh hodnot po re aplikacích uvádějí Do Ngoc Thanh et al [10], jeho soubor je ovšem o něco menší (sedm dětí) a týká se pouze dětí s transversální lézí míšni. Riccabona et al [7] v souboru 15 dětí s meningomyelokélou uvádějí vzestup kapacity o více než 200 %, trvající do 9. měsíce, po 2. aplikaci však již s podstatným poklesem po 3. měsíci. Námi zjištěné účinky měly tedy vyrovnanější charakter i po opakované aplikaci.

Pokles P_{det} vykazoval v celém souboru opět sinusový průběh (graf 2), přestože mezi oběma skupinami byly rozdíly v absolutních hodnotách, zejména na počátku studie (60, resp. 106 cm H₂O v první, resp. druhé skupině). Po třech měsících po 1. aplikaci a celou dobu sledování po aplikaci druhé byly již hodnoty vyrovnanější (tab. 1–4). Srovnatelná vyšetření u obou skupin pacientů po opakované aplikaci BoNT/A jsme v literatuře nenalezli.

Hoebecke et al [11] jako jedni z mála popisují vedlejší účinky léčby (vezikoureterální reflux, uroinfekt, postmikční reziduum), v našem souboru nebyly pozorovány.

Obdobně nedošlo k obávané změně režimu vyprazdňování – pacientům již dříve se cévkujícím se sice zvýšilo postmikční reziduum, u spontánně močících však nemusela být zahájena katetrizace.

Závěr

Intradetrusorová aplikace BoNT/A je bezpečná a efektivní léčba hyperaktivity detrusoru u dětí, bez ohledu na její původ. Vede k výraznému zvýšení kontinence, poklesu netlumených kontrakcí a zlepšení urodynamických ukazatelů funkce dolních močových cest. Opakovaná aplikace nemá stoupající efekt, podle dosavadních zkušeností má její načasování smysl v době ústupu účinku aplikace první, tj. po 6. měsíci od první injektáže. Standardizace léčby stejně jako dlouhodobé morfoloogicko-funkční sledování vyžaduje pokračování studií na větších počtech pacientů.

Literatura

1. Kaňovský P. Cervikální dystonie. *Cesk Slov Neurol N* 2007; 70/103(4): 358–370.
2. Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, Pagel JM, Goldish GD. Effects of botulinum A toxin on detrusor sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol* 1988; 139(5): 919–922.
3. Schurch R, Stöhrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients – a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 2000; 164(1): 692–697.
4. Krhut J, Zachoval R, Hradílek P, Havránek O, Zapletalová O. Botulotoxin v léčbě detrusorové hyperaktivity u pacientek s roztroušenou sklerózou. *Cesk Slov Neurol N* 2008; 71/104(4): 429–434.
5. Schulte-Baukloh H, Michael T, Schubert J, Stolze T, Knispel HH. Efficacy of botulinum-A toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: preliminary results. *Urology* 2002; 59(3): 325–328.
6. Krhut J, Kopecký J, Mainer K. Transuretrální injekce botulinumtoxinu v léčbě neurogenní hyperaktivity detrusoru. *Ces Urol* 2003; 7(1): 29–32.
7. Riccabona M, Koen M, Schindler M, Goedele B, Pycha A, Lusuardi L et al. Botulinum-A toxin injection into the detrusor: a safe alternative in the treatment of children with myelomeningocele with detrusor hyperreflexia. *J Urol* 2004; 171/2(1): 845–848.
8. Altaweel W, Jednack R, Bildeau C, Corcos J. Repeated intradetrusor botulinum toxin type A in children with neurogenic bladder due to myelomeningocele. *J Urol* 2006; 175/3(1): 1102–1105.
9. Chenet A, Perrouin-Verbe B, Le Normand L, Labat JJ, Brunel P, Lefort M et al. Efficacy of repeat injections of botulinum A toxin to the detrusor in neurogenic bladder overactivity. *Ann Readapt Med Phys* 2007; 50(8): 651–660.
10. Do Ngoc Thanh C, Audry G, Forin V. Botulinum toxin type A for neurogenic detrusor overactivity due to spinal cord lesions in children: a retrospective study of seven cases. *J Pediatr Urol* 2009; 5(6): 430–436.
11. Hoebecke P, De Caestecker K, Vande Walle J, Dehorne J, Raes A, Verleyen P et al. The effect of botulinum-A toxin in incontinent children with therapy resistant overactive detrusor. *J Urol* 2006; 176(1): 328–331.

Příloha č. 3

Zerhau P, Husár M. :

**Následky produkce hlenu u cystoplastik a náhrad močového měchýře u dětí –
dlouhodobé zkušenosti.**

Rozhl Chir 2006; 85(3):148-150

Následky produkce hlenu u cystoplastik a náhrad močového měchýře u dětí – dlouhodobé zkušenosti

Zerhau P., Husár M.

Klinika dětské chirurgie, ortopedie a traumatologie FN Brno, přednosta prof. MUDr. P. Gál, PhD.

Souhrn

Zerhau P., Husár M.: Následky produkce hlenu u cystoplastik a náhrad močového měchýře u dětí – dlouhodobé zkušenosti

Úvod: Rekonstrukční operace s použitím části střeva nebo žaludku jsou neoddělitelnou součástí chirurgické péče o děti s těžkým postižením dolních močových cest. Jednou z nevýhod těchto operací je přetrvávající sekrece sliznice gastrointestinálního traktu. Cílem studie je zhodnocení komplikací spojených s nadměrnou produkcí hlenu a současnou nedostatečnou spoluprací pacientů s různými typy cystoplastik a náhrad močového měchýře.

Soubor pacientů, metodika: V letech 1991–2005 bylo operováno 45 dětí ve věku 2–18 let, u kterých byla konstruována ileocekální neovezika (13), ileocystoplastika (25), sigmoideocystoplastika (2), gastroileocystoplastika (1) a gastrocystoplastika (4) s kontinentním stomatem ileálním (5) a apendikálním (24). U 16 dětí byla provedena pouze augmentace močového měchýře. Ve studii byly zhodnoceny výsledky operace se zvláštním zřetelem ke komplikacím v podobě tvorby hlenu, konkrémentů a ruptury močového měchýře. Sledovaná data byla získána ze zdravotní dokumentace a rozeslaných dotazníků.

Výsledky: Kontinence je dosaženo u 97 % pacientů s kontinentním stomatem a u 81 % pacientů s ponechanou močovou trubici. Nadměrná tvorba hlenu byla pozorována u 13 (29 %) pacientů, urolitiáza a ruptura neoveziky u 2 (4 %) dětí. Hlenem naplněný močový měchýř nebo jeho náhrada si vyžádala urgentní proplach u 3 (7 %) pacientů. Pravidelný proplach měchýře v současné době doma provádí 26 (58 %) dětí.

Závěr: Kontinentní derivace moči s použitím střevního nebo gastrického segmentu zvyšuje kvalitu života u těžce postižených pacientů, přesto je však řešením nedokonalým, provázeným metabolickými i mechanickými komplikacemi. Těm nelze zabránit pouze vhodnou operační technikou, nezbytná je i dostatečná spolupráce pacienta a jeho rodičů.

Klíčová slova: kontinentní derivace – cystoplastika – intermitentní katetrizace – produkce hlenu – komplikace

Summary

Zerhau P., Husár M.: Mucus Production Consequences in Cystoplasties and Continent Urinary Diversions in Children – Long Term Experiences

Introduction: Following transposition into the urinary tract, intestinal segments continue to produce mucus and problems related to excessive production do not diminish with time. The aim of the study is to assess complications connected with excessive mucous production in unsatisfactory cooperative patients with various types of cystoplasties and urinary bladder replacements.

Patients and methods: 45 children aged 2–18 years underwent surgery between 1991 and 2005 in our department. Ileocecocolic urinary reservoir (13), ileocystoplasty (25), sigmoideocystoplasty (2), gastroileocystoplasty (1) and gastrocystoplasty (4) with continent appendicovesicostomy (25) and ileovesicostomy (5) were created. Surgical results with a particular attention to the complications of mucous retention, calculus formation and ruptures of the neobladder were assessed on the basis of data from questionnaires mailed to relevant patients and from their medical documents.

Results: Full continence was achieved in 97% patients with catheterizable stoma and 81% children with patent urethra. Excessive mucous production occurred in 13 (29%) children, reservoir calculi and neobladder rupture in 2 (4%) patients. In this time, 26 (58%) children practise regular irrigation.

Conclusion: Although continent urinary diversion using intestinal or gastric segments may improve the quality of life in severely affected patients, it remains an imperfect solution requiring significant cooperation from patients. Many problems may be prevented by the use of suitable surgical techniques, the mucus production and lithiasis by regular catheterization and lavages of the urinary bladder only. The recommended procedures are, however, sometimes neglected even by properly instructed patients or their parents.

Key words: continent urinary diversion – cystoplasty – intermitent catheterization – mucus production – complications

Rozhl. Chir., 2006, roč. 85, č. 3, s. 148–150.

ÚVOD

Neodělitelnou součástí chirurgické péče o děti s těžkým postižením dolních močových cest jsou rekon-

strukční operace s použitím části střeva nebo žaludku. Detubulizací střevního segmentu při konstrukci rezervoáru je dosaženo snížení jeho intraluminálního tlaku a tím ochrany horních močových cest, přetrvávají však problémy související s vulnerabilitou a sekreční činností střev-

ní nebo žaludeční sliznice. Cílem práce je zhodnocení komplikací spojených s nadměrnou produkcí hlenu a současnou nedostatečnou spoluprací pacientů (nebo jejich rodičů) s různými typy cystoplastik a náhrad močového měchýře.

MATERIÁL A METODIKA

V letech 1991–2005 bylo na naší klinice operováno 45 dětí (28 chlapců, 17 dívek) ve věku 2–18 let (průměr 12,8) se základními diagnózami meningomyelokéla (25), exstrofie močového měchýře (13), anomálie pánevního dna (4), chlopeč zadní uretry (2) a dětská mozková obrna (1). U těchto pacientů byl zkonstruován ileocékální heterotopický rezervoár (13), dále provedena ileocystoplastika (25), sigmoideocystoplastika (2), gastroileocystoplastika (1), a gastrocystoplastika (4). Kontinentní stoma bylo vytvořeno u 29 dětí, z toho 23× apendikální (Mitrofanoff) a 6× ileální (Monti 4, Mráz 2). Doba sledování byla 9 měsíců – 14 let (průměr 9,5 roku), uvedená data byla získána studiem zdravotní dokumentace a rozeslaných dotazníků operovaným pacientům.

VÝSLEDKY

Kontinentním stomatem se cévkuje 29 (64 %) pacientů, uretrou se cévkuje nebo močí 16 (36 %) dětí. Plné kontinence vytvořeného stomatu je dosaženo u 28 dětí (97 %, resp. 62 % z celého souboru), úplné kontinence uretry u 13 nemocných (81 %, resp. 29 %), částečné kontinence (2 vložky denně) u 3 (19 %) z nich a jedna pacientka je inkontinentní. Pro zlepšení kontinence bylo stoma revidováno u 2 pacientů, u 4 dětí byla provedena Pippi-Sale plastika hrdla močového měchýře.

Sledovanými komplikacemi byla nadměrná tvorba hlenu, urolitiáza a ruptura rezervoáru (Tab. 1).

K nadměrné tvorbě hlenu docházelo u 13 pacientů (29 %), z toho 7× u ileální augmentace, 5× u ileocékálního rezervoáru a u 1 pacientky s gastrocystoplastikou. Tři (7 %) z těchto dětí si vyžádaly akutní lékařské ošetření – proplach stomatu, rodiče ostatních byli schopni vyřešit situaci doma. V současné době je nutný pravidelný proplach cystoplastiky 3× týdně u 5 dětí, 1× týdně

u 21 pacientů a 19 sledovaných pravidelné proplachy neprovádí.

Konkrement v močovém měchýři se vytvořil u jednoho pacienta s ileocystoplastikou při cévkování uretrou a u dalšího chlapce s ileocékálním rezervoárem, vyprazdňovaném kontinentním stomatem. U obou byla provedena mechanická extrakce konkrementu klíšťkami. U dvou (4 %) pacientů s ileocékálním rezervoárem došlo ke spontánní ruptuře jeho stěny, vyžadující operační revizi a suturu. U obou byla zpětně zjištěna nedostatečná frekvence cévkování a opomíjení proplachů měchýře, vedoucí k hromadění intraluminálního hlenu.

DISKUSE

Mechanické „provozní“ komplikace cystoplastik a kontinentních rezervoárů se ve srovnání s možnými metabolickými komplikacemi jeví jako méně závažné. Vedou-li však až k operační revizi, je nutno jim věnovat dostatečnou pozornost.

Tvorba hlenu, urolitiáza a eventuální ruptura náhradního nebo augmentovaného močového měchýře jsou komplikacemi vzájemně souvisejícími [1, 2]. Tvorba hlenu není závislá na době expozice, s délkou sledování neubývá. Doposud nebylo uspokojivě zvládnuto medikamentózní ovlivnění sekrece hlenu ze sliznice použité části trávicího traktu, v budoucnu by tento problém snad mohl být vyřešen na genové nebo proteinové úrovni [3]. Zatím je však nutné zdůrazňovat pacientům a jejich rodičům nutnost dostatečného přísunu tekutin i proplachů močového měchýře fyziologickým roztokem nebo alespoň převařenou vodou. U všech sledovaných dětí doporučujeme proplachy minimálně 2–3× týdně, zaručující trvalé bezproblémové vyprázdnění.

Obvyklá je zvýšená tvorba hlenu u cystoplastik nebo rezervoárů, kontruovaných ze střevních segmentů. V našem souboru máme zkušenosti i s nadměrnou mukózní sekrecí u pacientky po gastrocystoplastice, způsobené pravděpodobně malým přísunem tekutin a nedostatečnou diurézou.

Incidence konkrementů v augmentovaných nebo nově vytvořených měchýřích souvisí s nedostatečným odstraňováním hlenu, ať již přirozenou diurézou nebo prováděnými proplachy. V literatuře se udává až do 66 % případů [4, 5, 6], v porovnatelných souborech uvádějí

Tab. 1. Mechanické komplikace cystoplastik a kontinentních rezervoárů
Tab. 1. Mechanical complications of cytoplasties and continent reservoirs

	Ileocékální rezervoár	Ileocystoplastika	Sigmoideocystoplastika	Gastroileocystoplastika	Gastrocystoplastika	celkem	%
Hlen	5	7	–	–	1	13	29
Litiáza	1	1	–	–	–	2	4
Ruptura	2	–	–	–	–	2	4

Chulamorkodt nebo Stein 15 % případů [1, 2]. My jsme doposud zjistili konkrementy u dvou pacientů s kompletní náhradou močového měchýře (4 %). Toto nízké číslo si vysvětlujeme důrazným poučováním dětí a jejich rodičů o nutnosti preventivních opatření proti stagnaci moči a hleny v cystoplastice.

Obvyklá kombinace litiázy a rezervoáru s kontinentním apendikálním stomatem se vyskytla pouze u jednoho pacienta, ve druhém případě se jednalo o ileocystoplastiku, vyprazdňovanou cévkováním uretry. Vzhledem k poměrně dlouhé době našeho sledování lze říci, že pokud pacient a jeho rodiče spolupracují, dbají na dostatečné vyprazdňování močového měchýře nebo jeho náhrady, je možné se tvorbě konkrementů vyhnout. Odpovídající zkušenosti uvádí např. Hensle [6], který pozoroval snížení incidence konkrementů po zavedení irigačního protokolu o 50 %.

Ruptura neoveziky, v literatuře uváděná s incidencí až 13 % [4, 7, 8, 9], je komplikací nejzávažnější. V našem souboru se vyskytla u dvou pacientů (4 %) s ileocékálním rezervoárem. U obou se jednalo o chlapce, nedostatečně a málo často se cévkující. Rezervoár byl schopen zvýšit kapacitu v průběhu několika měsíců z 250–300 ml na 1000–1300 ml, v obou případech však došlo k enormní redukci tloušťky jeho stěny a pravděpodobně při razantnějším zavedení cévky nebo prudším pohybu pacienta k perforaci a ruptuře. Zpětně bylo zjištěno, že ani jeden z chlapců nedodržel doporučený režim péče o vyprazdňování a proplachování rezervoáru.

Navzdory výše uvedenému je převážná většina sledovaných pacientů zcela bez potíží a zjizvitelných komplikací. Jejich prevenci a v případě výskytu použitou terapii uvádí tabulka 2.

Tab. 2. Komplikace vyprazdňování náhrad močového měchýře, způsob jejich řešení a prevence

Table 2. Complications of the urinary bladder replacements emptying. Their management and prevention

Komplikace	Terapie	Prevence
Nadměrná produkce hlenu	Proplach měchýře nebo rezervoáru	Dostatečný příjem tekutin, pravidelné proplachy měchýře nebo rezervoáru
(Neo)cystolithiasa	Mechanická extrakce konkrementu	Dostatečný příjem tekutin, proplachy měchýře nebo rezervoáru
Ruptura stěny rezervoáru	Revize břišní dutiny, sutura rezervoáru	Frekvence cévkování přiměřená velikosti rezervoáru, prevence tvorby hlenu

ZÁVĚR

Kontinentní derivace moči s použitím střevního nebo gastrického segmentu zvyšuje kvalitu života u těžce postižených pacientů, přesto je však řešením nedokonalým, vyžadujícím dostatečnou spolupráci pacienta. Mnoha problémům je možno předcházet vhodnou operační technikou, tvorbě hlenů a konkrementů však jen dostatečným příjmem tekutin, pravidelným cévkováním a proplachováním měchýře. I řádně poučení pacienti nebo jejich rodiče však tuto doporučenou péči někdy zanedbávají a vystavují se riziku závažných komplikací.

LITERATURA

- Stein, R., Wiesner, C., Beetz, R., Pfitzenmeier, J., Schwarz, M., Thuroff, J. W. Urinary diversion in children and adolescents with neurogenic bladder: the Mainz experience. Part II: Continent cutaneous diversion using the Mainz pouch I. *Pediatr. Nephrol.*, 2005, roč. 20, č. 7, s. 926-931.
- Chulamorkodt, N. N., Estrada, C. R., Chaviano, A. H. Continent urinary diversion: 10-year experience of Shriners Hospital for children in Chicago. *J. Spinal Cord. Med.*, 2004, roč. 27, Suppl. 1, s. 84-87.
- N'Dow, J., Pearson, J., Neal, D. Mucus production after transposition of intestinal segments into the urinary tract. *World J. Urol.*, 2004, roč. 22, č. 3, s. 178-185.
- Shekarriz, B., Upadhyay, J., Demirbilek, S., Barthold, J. S., Gonzalez, R. Surgical complications of bladder augmentation: comparison between various enterocystoplasties in 133 patients. *Urology*, 2000, roč. 55, č. 1, s. 123-128.
- DeFoor, W., Tackett, L., Minevich, E., Wacksman, J., Sheldon, C. Risk factors for spontaneous bladder perforation after augmentation cystoplasty. *Urology*, 2003, roč. 62, č. 4, s. 737-741.
- Hensle, T. W., Bingham, J., Lam, J., Shabsigh, A. Preventing reservoir calculi after augmentation cystoplasty and continent urinary diversion: the influence of an irrigation protocol. *BJU Int.*, 2004, roč. 94, č. 4, s. 585-587.
- Singh, S., Choong, S. Rupture and perforation of urinary reservoir made from bowel. *World J. Urol.*, 2004, roč. 22, č. 3, s. 222-226.
- Takenaka, A., Yamada, Y., Tahala, K., Minami, R., Yamanaka, N. Lower abdominal phlegmon due to spontaneous rupture of an ileal neobladder. *Int. J. Urol.*, 2001, roč. 8, č. 2, s. 75-77.
- DeFoor, W., Minevich, E., Reddy, P., Sekhon, D., Polsky, E., Wacksman, J., Sheldon, C. Bladder calculi after augmentation cystoplasty: risk factors and prevention strategies. *J. Urol.*, 2004, roč. 172, č. 5, s. 1964-1966.

MUDr. P. Zerhau, CSc.

Vedoucí urologického úseku

Kliniky dětské chirurgie, traumatologie a ortopedie

Černopolní 9

639 00 Brno

e-mail: pavel.zerhau@worldonline.cz

Příloha č. 4

Zerhau P, Husár M, Tůma J. :

Kontinentní nálevové stoma u dětí s dysfunkcí pánevních orgánů.

Rozhl Chir 2008; 87(11):593-595

Kontinentní nálevové stoma u dětí s dysfunkcí pánevních orgánů

Zerhau P., Husár M., Tůma J.

Klinika dětské chirurgie, ortopedie a traumatologie FN, Brno, přednosta: prof. MUDr. P. Gál, Ph.D.

Souhrn

Zerhau P., Husár M., Tůma J.: Kontinentní nálevové stoma u dětí s dysfunkcí pánevních orgánů

Úvod: Pravidelné vyprazdňování tlustého střeva rektálními nálevy u pacientů s postižením pánevních orgánů je technicky obtížné a často nedostatečné. Použití kontinentního nálevového stomatu (MACE), jehož konstrukce je založena na stejných principech jako zhotovení kontinentní vezikostomie, defekaci usnadňuje.

Cíl: Zhodnocení dosavadních zkušeností s kontinentním nálevovým stomatem u dětí.

Materiál a metodika: V letech 2004–2007 bylo vytvořeno MACE stoma u 7 dětí s míšními dysrafismy a těžkou střevní dysfunkcí (meningomyelokéla 4x, DM0 1x, atrezie rekta 2x) ve věku 2–15 let. Ve všech případech byl ke konstrukci použit *in situ* upravený appendix, u dvou dětí byla vytvořena i kontinentní katetrizovatelná vezikostomie.

Výsledky: Sedm dětí je sledováno 10–48 měsíců. Objem nálevů se pohybuje mezi 100–600 ml, délka jejich podání 20–30 min. K vyprázdnění střeva dojde do 20–40 minut. Frekvence nálevů je u 6 pacientů 1x denně, u jedné dívky 1x za 2 dny. Kompletní kontinence stolice a vymizení obstipace bylo dosaženo u 5 dětí, u 2 nemocných přetrvává zanedbatelné špinění do vložkové pleny. Stenóza apendikálního stomatu u dvou dětí byla 3 a 5 měsíců po operaci řešena dilatací.

Závěr: Kontinentní nálevové stoma usnadňuje pravidelné vyprazdňování tlustého střeva a následné dosažení kontinence stolice jednak u pacientů s míšními dysrafismy, jednak u jakékoli střevní dysfunkce, vyžadující pravidelné podávání klyzmat. Bezpečně lze použít i u nemocných se současným kontinentním stomatem močového traktu.

Klíčová slova: obstipace – kontinence stolice – klyzma – stoma

Summary

Zerhau P., Husár M., Tůma J.: Malone Antegrade Continence Enema Stoma in Children with Dysfunctions of Pelvic Organs

Introduction: Regular large intestine cleansing using rectal enemas in patients with impairment of pelvic organs is technically demanding and, frequently insufficient. Defecation is made easier using Malone antegrade continence enema (MACE), which is based on the same principles as continent vesicostomy.

Aim: Assessment of up-to-date experience with the MACE in children.

Material and Methodology: During 2004–2007, the MACE stoma was completed in 7 child patients with spinal dysraphia and severe intestinal dysfunction (meningomyelocele 4x, cerebral palsy 1x, rectal atresia 2x) aged 2–15 y.o.a. In all the subjects, *in situ* adjusted appendix was used for the construction and, furthermore, continent vesicostomy was performed in two children.

Results: Seven children were followed up for a period of 10–48 months. The enema volume ranged from 100 to 600 ml and it was administered for 20–30 min. The intestine is cleansed within 20–40 minutes. Frequency of the enemas was once daily in 6 patients and every other day in one girl. Complete continence was achieved and obstipation resolved in 5 children, negligible soiling of a diaper lining persisted in 2 subjects. Stenosis of the appendix stoma in two children was managed by its dilation 3 and 5 months postoperatively.

Conclusion: MACE stoma facilitates regular cleansing of the large intestine and subsequent establishment of stool continence in patients with spinal dysraphia, as well as in patients with any intestinal dysfunction, requiring regular administration of enemas. It is safe to be used in patients with concomitant continent stoma of the urinary tract.

Key words: obstipation – stool continence – enema – stoma

Rozhl. Chir., 2008, roč. 87, č. 11, s. 593–595.

ÚVOD

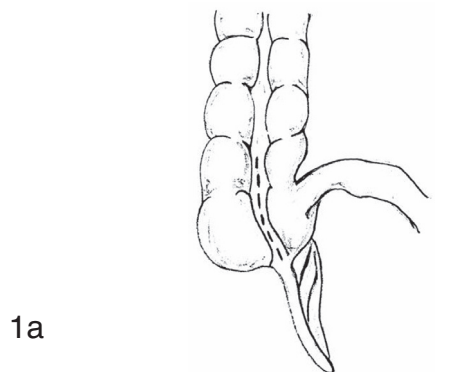
Úvod: Obstipace a inkontinence stolice je u dětí s funkčním postižením dolních močových cest a střeva závažným problémem. K pravidelnému vyprázdnění tlustého střeva a následné kontinenci jsou obvykle nutné objemné nálevy, podávané rektálně. Praktická aplikace je obtížná, nejen u paraplegiků. Použitím kontinentního nálevového stomatu (Malone antegrade con-

tinence enema, MACE) [1], jehož konstrukce je založena na stejných principech jako zhotovení kontinentní vezikostomie, lze techniku podávání nálevů zjednodušit a dosáhnout dokonalejšího vyprázdnění rektální ampuly. Nálevové stoma lze přitom u pacientů s neurogenním postižením močového měchýře kombinovat s kontinentní vezikostomií.

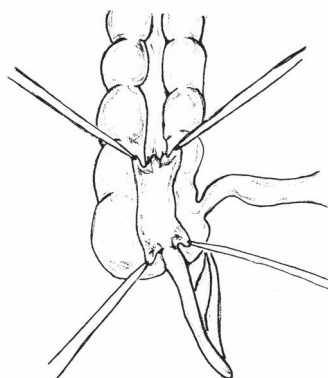
Cíl: Zhodnocení dosavadních zkušeností s kontinentním nálevovým stomatem u dětí.

MATERIÁL A METODA

V letech 2004–2007 bylo vytvořeno MACE stoma u 7 dětí s míšními dysrafismy a těžkou střevní dysfunkcí (meningomyelokéla 4x, DMO 1x, atrezie rekta 2x) ve věku

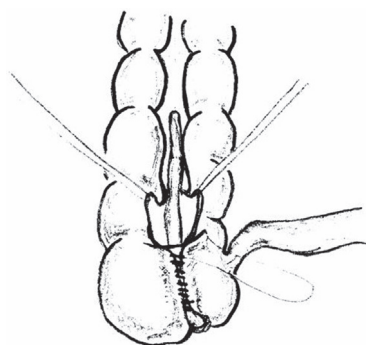


1a

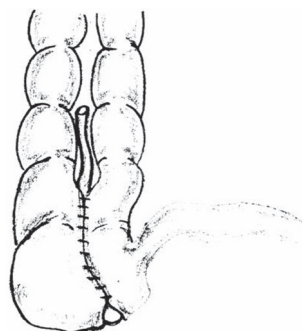


1b

Obr. 1a, b. Discise tenie céka, schéma
Fig. 1a, b. Discision of the cecal tenia, a scheme

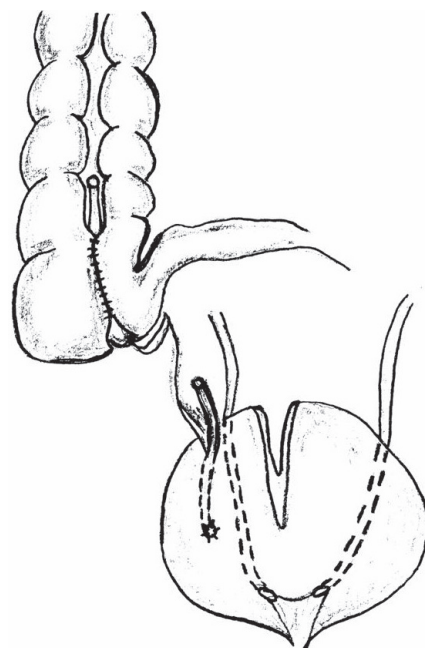


1c

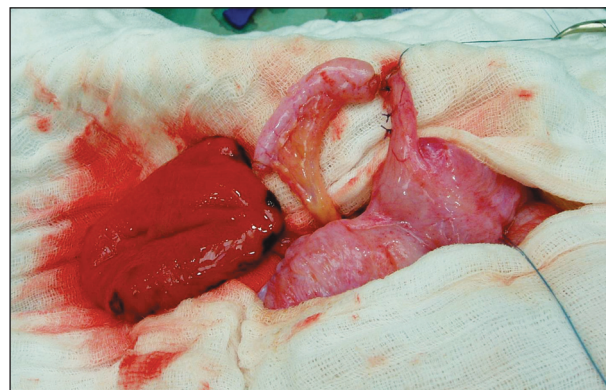


1d

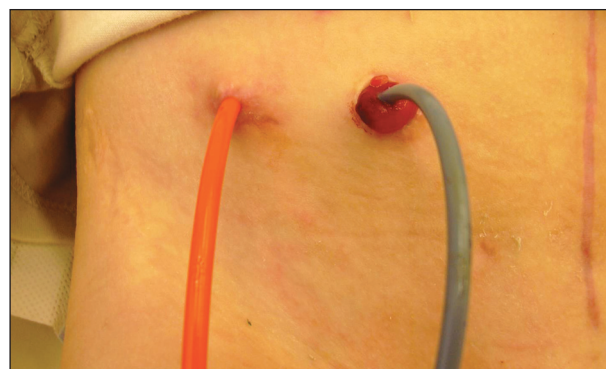
Obr. 1c, d. Submikózní zamorení báze appendixu, schéma
Fig. 1c, d. Submucous insertion of the appendix base, a scheme



Obr. 2a. Kontinentní nálevkové stoma + kontinentní apendikovezikostomie z jednoho appendixu, schéma
Fig. 2a. MACE stoma + continent appendico-vesicostomy from a single appendix, a scheme



Obr. 2b. Kontinentní nálevkové stoma + kontinentní apendikovezikostomie z jednoho appendixu, peroperační foto, vlevo resekát stěny žaludku ke gastrocystoplastice
Fig. 2b. MACE stoma + continent appendico-vesicostomy from a single appendix, peroperative view, a resectate of the gastric wall for gastrocystoplasty – on the left



Obr. 3. Obě stomata po zhojení
Fig. 3. Both stomas – healed

2–15 let. Ve všech případech byl ke konstrukci použit in situ upravený appendix, částečně zanořený do přední tenie céka (Obr.1 a-d). Postupováno bylo 4x otevřenou technikou, 1x laparoskopicky a 2x asistovaně laparoskopicky. U dvou z těchto dětí byla vytvořena i kontinentní katetrizovatelná vezikostomie (Obr. 2a, b), u jednoho dítěte současně, z druhé části téhož appendixu (Mitrofanoff) (Obr. 3), u druhého s časovým odstupem, z ilea (Monti).

VÝSLEDKY

Seďm dětí je sledováno 10–48 měsíců (průměr 25). Objem nálevů se pohybuje mezi 100–600 ml, délka jejich podání 20–30 min. K následnému vyprázdnění střeva dojde do 20–40 minut. Frekvence nálevů je u 6 pacientů 1x denně, u jedné dívky 1x za 2 dny. Kompletní kontinence stolice a vymizení obstipace bylo dosaženo u 5 dětí, u 2 nemocných přetrvává zanedbatelné špinění do vložkové pleny. Časné pooperační komplikace se nevyskytly. Stejná apendikální stomata u dvou dětí byla 3 a 5 měsíců po operaci řešena dilatací, u ostatních se problémy se zaváděním cévky zatím nevyskytly. Stoma je u všech dětí zcela kontinentní, u jednoho matka udává nepravidelnou, spíše hlenovitou sekreci.

DISKUSE

Velká část dětí s neurogenním postižením dolních močových cest trpí současně poruchou vyprazdňování stolice. Problémy jsou často přehlíženy, přitom dítě psychicky velmi zraňuje. Proto je nutné se starat nejen o „urologické“ problémy dítěte, ale dostupné chirurgické techniky využít i k řešení „neurologických“ problémů. Obdobná indikace k uvedenému výkonu je u dětí, léčených primárně pro vývojovou vadu tlustého střeva. Ne vždy je situace řešitelná chirurgickým zákrokem, rehabilitací a biofeedbackem. Podávání nálevů konečníkem je často obtížné a nedostatečné. Infuze roztoku do vyšších střevních partií daleko lépe rozmělní stagnující stolici a napomůže jednorázovému vyprázdnění.

Volba cílové části střeva není ale vždy jednoznačná. Ve snaze o zkrácení intervalu od podání nálevu do vyprázdnění střeva někteří autoři zanořují stomata do sestupného tračnicku [2, 3]. Jimi udávané časy do vyprázdnění pacientů (30–60 min.) jsou však srovnatelné s výsledky u stomat jdoucích do céka [1, 4, naše sledování]. U pacientů se současnou kontinentní vezikostomií a nálevovým stomatem může mít umístění stomatu do obou podbřišků logický podklad ve snaze o prevenci zavlečení infektu do močového traktu. Pokud je však dodržen základní předpoklad, tj. řádné poučení a výběr dostatečně inteli-

gentních pacientů (resp. jejich rodičů), jsou obě skupiny v počtu komplikací srovnatelné [5].

Volba střevního segmentu, použitého ke konstrukci vlastního stomatu, vychází většinou z aktuální pooperační situace. Podobně jako u vezikostomie je nejnadhší použití appendixu [1] s intaktní bází, submukózně zanořeného z extraluminální strany do tenie céka (cékoplíkace). Pokud je appendix příliš gracilní, krátký nebo není přítomen, přichází v úvahu rekonfigurace a přesun segmentu ilea [3, 6] nebo tubulizace části stěny tračnicku [2, 4]. Vždy je výhodné, pokud má pracoviště s konstrukcí kontinentních stomat zkušenosti – princip kontinentní chlopně nálevového stomatu a princip vezikostomie u augmentovaného močového měchýře nebo jeho heterotopické náhrady je shodný. V poslední době někteří autoři uvádějí možnost konstrukce nálevového stomatu z appendixu bez vytvoření chlopně [7], většina ostatních včetně našeho pracoviště cékoplíkaci provádí.

ZÁVĚR

Kontinentní nálevové stoma usnadňuje pravidelné vyprazdňování tlustého střeva a následné dosažení kontinence stolice jednak u pacientů s míšními dysrafismy, u nichž je podávání obvyklých rektálních nálevů technicky obtížné, jednak u jakékoli střevní dysfunkce, vyžadující pravidelné podávání klyzmat. Bezpečně ho lze použít i u nemocných se současným kontinentním stomatem močového traktu.

LITERATURA

1. **Malone, P. S., Ransley, P. G., Kiely, E. M.** Preliminary report: the antegrade continence enema. *Lancet*, 1990, 336: 1217.
2. **Calado, A. A., Macedo, A., Barroso, U., et al.** The Macedo-Malone antegrade continence enema procedure: early experience. *J. Urol.*, 2005, 173: 1340–1344.
3. **Liloku, R. B., Mure, P. Y., Braga, L., Basset, T., Mouriquand, P. D.** The left Monti-Malone procedure: Preliminary results in seven cases. *J. Pediatr. Surg.*, 2002, 37: 228–231.
4. **Herndon, C. D. A., Cain, M. P., Casale, A. J., Rink, R. C.** The colon flap/extension Malone antegrade continence enema: an alternative to the Monti-Malone antegrade continence enema. *J. Urol.*, 2005, 174: 299–302.
5. **Bargawi, A., de Valdenbro, M., Furness, P. D., Koyle, M. A.** Lessons learned from stomal complications in children with cutaneous catheterizable continent stomas. *BJU Int.*, 2004, 94: 1344–1347.
6. **Monti, P. R., Lara, R. C., Dutra, M. A., de Carvalho, J. R.** New techniques for construction of efferent conduits based on the Mitrofanoff principle. *Urology*, 1997, 49: 112.
7. **Nanigian, D. K., Kurzrock, E. A.** Intermediate-term outcome of the simplified laparoscopic antegrade continence enema procedure: less is better. *J. Urol.*, 2008, 179: 299–303.

MUDr. P. Zerhau

Měřičkova 15

621 00 Brno

e-mail: pavel.zerhau@tiscali.cz

Příloha č. 5

Zerhau P. :

**Obnovení funkčních schopností močového měchýře vytvořením somato-CNS-
autonomního reflexu – experimentální část.**

Závěrečná zpráva grantu IGA MZ ČR, NT 13871-4, 2015, 59s.

Hodnoceno v kategorii A

ZÁVĚREČNÁ ZPRÁVA

**o řešení projektu podpořeného Interní grantovou agenturou
Ministerstva zdravotnictví ČR**

Registrační číslo : NT 13871 – 4

Název projektu :

**Obnovení funkčních schopností močového měchýře vytvořením
somato-CNS-autonomního reflexu – experimentální část**

Nositel / příjemce projektu :

Fakultní nemocnice Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Hlavní řešitel :

Pavel Zerhau

Doba řešení : 2012 – 2015

Obsah :

1. Základní principy řízení aktivity močového měchýře	4
2. Současné možnosti léčby těžkých dysfunkcí močového měchýře	4
2.1. Elektro/neurostimulační metody	5
2.2. Elektro/neuromodulační metody	6
2.3. Neurální rekonstrukce	6
3. Remodelace mikčního reflexního oblouku (arteficiální somato-CNS-autonomní reflexní oblouk)	7
4. Vlastní práce	8
4.1. Cíl projektu	8
4.2. Zajištění projektu po stránce odborné, materiální a technické	8
4.3. Soubor a metodika	8
4.3.1. Výběr zvířat.....	8
4.3.2. Vlastní soubor.....	9
4.3.3. Metodika – neurochirurgická část.....	9
4.3.4. Metodologie ENMG – neurofyziologická část	10
4.3.5. Metodika anestezie králíka.....	12
4.3.6. Metodika anestezie prasete	13
4.4. Výsledky - králíci	13
4.4.1. Primární operace – vytvoření nového reflexního oblouku	14
4.4.2. Mechanická stimulace aferentní části vytvořeného reflexního oblouku	16
4.4.3. Elektrofyziologická stimulace aferentní části vytvořeného reflexního oblouku – periferní stimulace	16
4.4.4. Elektrofyziologická kořenová stimulace nad provedenou anastomosou – centrální stimulace	18
4.4.5. Kontrolní elektrofyziologická kořenová stimulace pod provedenou anastomosou	18
4.4.6. Komplikace	19
4.5. Výsledky - prasata.....	20
4.6. Diskuse.....	20
5. Shrnutí výsledků studie	24
6. Závěrečný souhrn	25
7. Obrazová příloha	26
8. Přednášková činnost s dedikací grantového projektu IGA MZ ČR NT 13871 – 4 :	34
9. Publikační činnost s dedikací grantového projektu IGA MZ ČR NT 13871 – 4 :	36

10. Literatura..... 38

1. Základní principy řízení aktivity močového měchýře

Základní jednotkou, řídicí činnost močového měchýře, je **sakrální mikční centrum** ve spinálních segmentech S2 – S3. Jeho úkolem je aktivace mikčního reflexu a udržování bazálního napětí svaloviny močového měchýře. Aferentní dráhy přivádějí impulsy z mechanoreceptorů močového měchýře s informací o jeho náplni. Jakmile je dosaženo nadprahového podráždění centra, dojde ke kontrakci detrusoru pomocí impulsů, vyslaných eferentními drahami přes přední kořeny míšni ke stěně močového měchýře a ke svěračům. Je zahájena mikce.

Ve fázi zadržování moči převažuje tonus sympatiku (receptory hlavně v hrdle měchýře), ve fázi močení tonus parasympatiku (receptory v ostatní svalovině měchýře mimo hrdlo). Poškozením struktur tohoto základního reflexního oblouku (léze dolního motoneuronu) dochází k vymizení základního mikčního reflexu. Nastává snížení tonu detrusoru s poruchou jeho kontraktility, popřípadě porucha relaxace hrdla močového měchýře a zevního sfinkteru. Sakrální mikční centrum a tím i činnost detrusoru je inhibována **mozkovou kůrou** (frontální lalok). Toto volní utlumení kontrakcí detrusoru umožňuje dosažení větší náplně močového měchýře a aktivaci mikce ve zvoleném okamžiku.

Další mikční centrum se nachází **v pontu**. Jeho úkolem je „přepínání“ systému z jímací do vyprazdňovací fáze. Zajišťuje koordinaci mezi činnostmi detrusoru a svěračů. Přerušením míchy mezi kůrou a pontem (supraspinální léze) je mikce a její koordinace zachována, není však dostatečný útlum sakrálního centra a pacient trpí urgentní inkontinencí z hyperaktivity detrusoru.

Přerušení míchy nad úrovní sakrálního centra (suprasakrální léze, léze horního motoneuronu) vede jak k odpojení inhibice z mozkové kůry, tak k poruše koordinace močení. Detrusor se zvýšeně kontrahuje a zároveň se kontrahují také svěrače, vzniká detrusoro-sfinkterická dyssynergie.

2. Současné možnosti léčby těžkých dysfunkcí močového měchýře

Základním cílem léčby dysfunkcí dolních močových cest jakéhokoli typu je ochrana horních cest močových a dosažení přijatelné kontinence moči.

Zcela kauzální terapie těžkého postižení funkce močového měchýře není v současné době ještě možná. Proto je pozornost zaměřena jednak na náhradní způsob derivace moči, jednak na medikamentosní či operační snížení intravesikálního tlaku pod kritickou hodnotu 40 cm H₂O.

Nejjednodušším a nejrozšířenějším způsobem arteficiálního vyprázdnění močového měchýře je intermitentní katetrizace (1). Další možností léčby, používanou většinou současně s katetrizací, je farmakoterapie (2), nejčastěji inhibiční, zaměřená na snížení aktivity detrusoru nebo sfinkterového aparátu. Na hranici farmakoterapie a miniinvazivní léčby je intradetrusorová nebo submukosní aplikace botulinumtoxinu (3,4). Při jakékoli léčbě je

nutností trvalé sledování urodynamických poměrů pacienta s případnými korekcemi aplikované medikace.

Chirurgické zákroky od sfinkterotomií přes augmentační plastiky až po kompletní náhrady močového měchýře s konstrukcí kontinentního stomatu jsou zatím běžně užívané, ale rozhodně nejsou prosty komplikací a vedlejších (např. metabolických) účinků.

Výzkum se proto stále více zaměřuje kauzálněji, na metody, umožňující spontánní mikci při zachování fyziologických tlaků v močových cestách, tj. na elektro/neurostimulace či elektro/neuromodulace. Cílem je ovlivnění funkce cílového orgánu pomocí změny jeho neurálního řízení, většinou s použitím elektrických impulsů (5). **Elektro/neurostimulací** se většinou rozumí přímé řízení funkce cílového orgánu stimulací eferentních nervových vláken, **elektro/neuromodulací** ovlivňování řídicího nervového centra stimulací aferentních nervových drah, které má za cíl obnovení normální nebo zmírnění patologické aktivity funkce cílového orgánu. V běžné klinické praxi i v literatuře se však zmíněné pojmy často vzájemně zaměňují.

2.1. Elektro/neurostimulační metody

Elektrostimulace míchy (6) nebo přímé stimulace svaloviny močového měchýře a pánevního nervu (7) nebyly dostatečně efektivní. Přímá stimulace svaloviny močového měchýře vyvolává nekoordinovanou kontrakci jak detrusoru, tak sfinkteru, tj. detrusoro-sfinkterickou dyssyngii (DSD) a není proto schopna vyvolat mikci.

Periferní stimulace cílových orgánů, např. transvaginální a transrektální stimulace (8) je uváděna v léčbě idiopatického hyperaktivního močového měchýře, v praxi však nemá zcela přesvědčivé výsledky.

Stimulace předních sakrálních míšních kořenů (SARS) má naproti tomu účinky prokazatelné. Brindley popsal tuto metodu u pacientů s míšním poraněním v roce 1986 (9), Tanagho (10) tuto techniku aplikoval na pacienty s neurogenním močovým měchýřem i jiné než traumatické etiologie. Principem je implantace elektrod na ventrální kořeny S2-S4. Přijímač impulsů je umístěn v podkoží, zařízení je ovládáno stimulatorem a zevní řídicí jednotkou. K dosažení plného účinku, tj. stimulované mikce, je nezbytné kombinovat implantaci stimulatoru s předchozím protětím zadních míšních kořenů segmentů S2-S5 (11) – sakrální deafferentace, SDAF. Ta vede ke snížení hyperaktivity detrusoru, vzestupu kapacity a poklesu intravesikálního tlaku. Evakuace moči je po tomto výkonu dosahováno buď intermitentní katetrisací (je-li proveden samostatně) nebo zmíněnou stimulací předních míšních kořenů (kombinace SARS+SDAF). V České republice zavedl SARS + SDAF do klinické praxe Doležel (12).

Přestože se kořenové elektrostimulace používají na několika pracovištích ve světě více než dvě desítky let, nejeví se tyto metody jako široce použitelné. Nevýhodou jsou velké nároky na provádějící pracoviště, vyšší cena stimulatorů, možnost poruchy implantovaných elektrod a trvalého elektromechanického poškození nervů. Nejvýznamnějším indikačním omezením je fakt, že přerušení zadních míšních kořenů u pacientů s inkompletní míšní lézí nenávratně likviduje všechny zbylé sensorické funkce, čímž dochází k vymizení reflexní erekce a defekace. SDAF je proto indikována u nemocných s úplnou transversální míšní lézí, ideálně proximálně od úrovně Th6. Zde současně řeší i problém tzv. autonomní dysreflexie – stavu,

kteřý je způsoben nadměrnou aktivací sympatiku v důsledku mechanického podráždění pod úrovní zachované senzitivity. Ataka je provázena maligní hypertenzí a bradykardií (13). Stimulátor nelze dále použít u dětí, které s věkem rostou a vyžadovaly by v budoucnu operační revizi s výměnou elektrody v pateřním kanále, což by bylo prakticky neproveditelné. Ze stejného důvodu je v případě poruchy elektrod či zánětlivé komplikace jedinou a trvalou možností řešení problému explantace celého systému. SARS jako taková zůstává alternativou především pro pacienty s kvadruparézou nebo pro vybrané pacienty s paraplegií.

2.2. Elektro/neuromodulační metody

Transkutánní elektrostimulace nervus pudendus využívá aferentní stimulaci n. pudendus nalepením povrchových elektrod na dorsum penisu (n.dorsalis penis) nebo labia minora (n.clitoridis). Účinnost této metody není jednoznačná (14,15).

Perkutánní stimulace n. tibialis – využívá aferentních drah tibiálního nervu, vedoucí do segmentů L4-S3 sakrální míchy (16). Mechanismus účinku je komplexního charakteru, působí jednak inhibici aktivity detrusoru přímým útlumem center v sakrální míše, jednak inhibici detrusorového reflexu na supraspinální úrovni. Nejlepší výsledky byly pozorovány u pacientů s neurogenním postižením netraumatické etiologie. U nás popsali zkušenosti s touto metodou především Krhut (17) a Rejchrt (18,19).

Proximálněji aplikovanou neuromodulační techniku představuje stimulace sakrálních kořenů (Sacral Nerve Stimulation, SNS) ve foramina sacralia, popsanou poprvé Tanaghem a Smidtem (20). Trvalá stimulace zadních míšních kořenů, zejména S3, vyvolává útlum parasympatiku (podpora jímací fáze), přerušení stimulace vede ke zvýšení tonu parasympatiku (podpora vypuzovací fáze). Je indikována u nemocných s pouze částečnou neurogenní lézí močového měchýře. V nás poprvé použil SNS Houdek (21).

2.3. Neurální rekonstrukce

Kromě stimulace či modulace stávajících neurálních struktur je možné využít i obnovení funkce míšních kořenů, pelvického či pudendálního nervu pomocí neporušených periferních nervů nebo jiných míšních kořenů. V urologické literatuře je pro tyto výkony používán termín reinervace (měchýře. dolních močových cest), v neurologickém/neurochirurgickém písemnictví spíše pojem neurotizace (angl. neurohaphy). Tento pojem je užíván i při popisu rekonstrukce jiných nervových struktur (22).

Rekonstrukce sakrálních nervových kořenů byla poprvé popsána v roce 1907 Kilvingtonem (23), který u psů propojil přední i zadní kořeny L7 a S2 resp. S3. Obdobné heterotopické i homotopické rekonstrukce popsali Carlsson a Sundin (24), nicméně všechny pokusy zůstaly na experimentální úrovni. Zdá se, že tyto rekonstrukční výkony by mohly být vhodné pro pacienty s poraněním sakrálních kořenů resp. cauda equina, ne však pro míšní poranění jako takové (25).

První práce o napojení periferních nervů na míšní kořeny se objevuje v roce 1912, kdy Frazier a Mills (26) zkoušejí extra-intradurální transfer L1 spinálních nervů na přední i zadní kořeny S3 a S4. Později Carlsson a Sundin (27) napojují interkostální nervy Th 12 intradurálně na přerušené kořeny S2-S3. Metoda byla rozvíjena i dalšími autory, nicméně vyprázdnění

močového měchýře nebylo nikdy dosaženo bez Valsalvova manévru, parestesíí dolních končetin a detrusoro-sfinkterické dyssynergie.

Náhrady a vzájemné transfery periferních nervů k obnovení funkce močového měchýře byly od počátku 20. století použity v experimentu mnohokrát. Trumble (28) přerušuje n. hypogastricus a napojuje na n. pelvicus, jako neurální donor pro n. pudendus je s úspěchem použit např. n. ilioinguinalis nebo n. intercostalis (29). Nevýhodou těchto výkonů je rozsáhlý operační výkon a velká technická náročnost, výhodou naopak velká pravděpodobnost nalezení funkčního dárcovského nervu i u pacientů s výše uloženou transversální lézí míšní nebo meningomyelokélou.

Byla vyzkoušena i přímá reinervace detrusoru. Rao (30) napojil n. femoralis a n. obturatorius přímo do stěny močového měchýře, při stimulaci však nebyly kontrakce detrusoru detekovány.

3. Remodelace mikčního reflexního oblouku (arteficiální somato-CNS-autonomní reflexní oblouk)

Remodelace mikčního reflexního oblouku (arteficial skin-CNS-bladder pathway), popsaná poprvé Xiaem (31) se jeví jako jedna z nadějných alternativ elektrostimulačních metod, tj. relativně levný výkon, bez nutnosti použití elektrostimulace aferentních či eferentních reflexních drah. Jako zdroj akčního potenciálu je použit ventrální míšní kořen (nejčastěji L5), jehož proximální pahýl je po přerušení napojen na distální pahýl přerušeno ventrálního kořene, nejčastěji S3. Tento kořen představuje eferentní část potenciálně porušeného mikčního centra (Obr.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 schopné se vhojit do autonomních preganglionárních nervů, reinervovat tím měchýřové parasympatické gangliové buňky a přenést somatickou reflexní aktivitu na hladkou svalovinu měchýře. Experimentálně bylo prokázáno, že impulsy eferentních neuronů somatického reflexního oblouku mohou iniciovat odpovědi autonomního efektoru (32). Literární výsledky prokázaly nejen detrusorové kontrakce po podráždění příslušného dermatomu, ale navíc možnost močení bez detrusoro-sfinkterické dyssynergie (33).

Laboratorní výsledky byly potvrzeny i v klinice. Pooperační urodynamické studie v renomovaných časopisech ukazují téměř normální hodnoty u pacientů s původní hyperaktivitou detrusoru a DSD jak u dospělých, tak u dětí (34). Povzbudivé jsou i pozitivní účinky na funkci střeva u dětí s míšními dysrafismy (35,36). Poslední publikovaná studie uvádí 87% úspěšnost metody u dětí se spina bifida, tj. pokles detrusorového tlaku, vzestup kapacity močového měchýře, vymizení DSD a snížení postmikčního residua. Četnost vedlejších nežádoucích účinků, tj. částečná ztráta motorické funkce L 4-5, poklesla z 25% na 5% a projevila se jen přechodnou svalovou slabostí.

Metoda zatím nemá pevně stanovenou indikaci, je dokumentováno její využití pro nemocné s traumatickou suprasakrální lézí míšní stejně jako pro děti se spinálními dysrafismy, 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 (37-40).

Předkládaný experiment představuje do značné míry vyslyšení požadavků výše zmíněných autorů na větší množství studií, které by posloužily k objektivizaci Xiaovy metody. Naše pracoviště slouží jako urologické a neurochirurgické centrum pro pacienty z (nejen) jižní Moravy s rozštěpovými vadami paterě a následným neurogenním postižením močového měchýře. Je jim poskytována konzervativní, miniinvazivní (aplikace botulinumtoxinu, grantový výzkum 2008 – 2010), i chirurgická péče (augmentační plastiky, kontinentní stomata). Motivace pracoviště pro posun k dokonalejší a kauzálnější léčbě těchto stavů je tedy zcela konkrétní.

4. Vlastní práce

4.1. Cíl projektu

Cílem projektu bylo experimentální vytvoření somato-CNS-autonomního reflexu a ověření jeho vlivu na funkci dolních močových cest králíků, konkrétně o možnost indukce mikčního reflexu. V případě potvrzení pozitivních literárních údajů (jinak spíše kontroverzních, viz výše), by měl experiment sloužit jako základ pro pozdější studie u nemocných s míšními dysrafismy a transversální lézí míšni.

4.2. Zajištění projektu po stránce odborné, materiální a technické

MUDr. Pavel Zerhau, CSc, ordinář dětské urologie KDCHOT FN Brno, urolog s 30 letou praxí, se dlouhodobě klinicky i experimentálně věnuje diagnostice a léčbě pacientů s neurogenním močovým měchýřem. MUDr. Zdeněk Mackerle, primář Neurochirurgické kliniky FN u sv. Anny Brno, a doc. MUDr. Eva Brichtová, PhD jsou neurochirurgové s 15 a 19 letou praxí, zabývající se dlouhodobě operační léčbou míšních dysrafismů. MUDr. Matej Husár je lékař s 10 letou praxí na klinickém pracovišti dětské urologie. MUDr. Eduard Göpfert, PhD je vedoucím lékařem experimentálního oddělení VÚVeL Brno s dlouhodobou klinickou a experimentální praxí na malých zvířatech. Pro pokus bylo k dispozici experimentální centrum VÚVeL s příslušným vybavením (anestezie, operační sály), byl zakoupen vysokorychlostní ENMG modul s elektrostimulací. Elektrofyzilogická měření prováděla MUDr. Daniela Sochůrková z Neurochirurgické kliniky FN u Sv. Anny v Brně.

4.3. Soubor a metodika

4.3.1. Výběr zvířat

Před zahájením experimentu probíhaly konzultace s pracovníky VÚVeL o vhodnosti jednotlivých druhů zvířat, byli vybráni experimentální králíci. Experimentální potkani byli

vyloučení pro nepoměr močového měchýře a dostupných stripových elektrod, nutných k měření evokovaných potenciálů z detrusoru močového měchýře. Kočky byly vyloučeny pro předpokládané obtíže se schválením etickou komisí, stejně jako psi, kde byla dalším negativním faktorem jejich cena. Optimální zvíře by byly opice, které by však byly cenově zcela nedostupné. V průběhu pokusu byla podána žádost o rozšíření projektu pokusu o experiment na prasatech při zachování původních nákladů projektu. Žádost byla 5.12.2012 poskytovatelem schválena, 8 prasat zoperováno, vzhledem k velké obtížnosti reoperace pateřního kanálu však bylo nutno vrátit se ke králíkům.

4.3.2. Vlastní soubor

Proti původně plánovanému počtu 25 králíků bylo celkově operováno 43 králíků o váze 2,6 – 5,9 kg (prům. 4,17, median 4,3) a 8 prasat o váze 15,1 – 29,0 kg (prům. 20,6, median 21,5). Králíků mužského pohlaví bylo 40, 3 ramlice. Ty byly operovány na začátku pokusu, pro potíže s cévkováním (komplikovaný vstup do uretry) byli poté do experimentu zařazováni pouze králíci - samci. Z osmi selat bylo naopak 6 pohlaví ženského a 2 pohlaví mužského, z obdobného, ale inverzního důvodu.

V souladu s časovým harmonogramem jsme původně plánované rozdělení na skupiny 20ti resp. 5 králíků, kteří měli být reoperováni a elektrofyziologicky proměřeni za 3 resp. 12 měsíců od první operace, byli nuceni modifikovat. Vzhledem k peri/pooperačnímu průběhu a nálezům při reoperaci byli do 3 měsíců reoperováni 3 králíci, ostatní co nejpozději tak, jak to dovozoval jejich nutriční a zdravotní stav. Jako kontrolní neoperovaná skupina sloužili vždy králíci, zakoupení společně s operovanými, ale použití k experimentu později, většinou po 2-3 měsících.

4.3.3. Metodika – neurochirurgická část

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 a uretrou zavedena cévka CH 10 k měření intravezikálního tlaku (Obr.2,3). 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 pateři, provedena laminektomie v rozsahu L5 – S3 a za elektromyografické (EMG) a urodynamické kontroly identifikovány levostranné přední míšní kořeny (Obr.4,5). Výběr kořenů byl v souladu s metodikou experimentu modifikován - 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 (EMG, CTM) detrusoru (obvykle S2-S3). Po přerušení kořenů byla provedena intradurální anastomóza (Obr.6) dárcovského kořene (nejsilnější fasciál ventrálního motorického kořene) na distální pahýl kořene – příjemce (většinou celá ventrální motorická porce). Použito bylo nevstřebatelné syntetické monofilamentozní vlákno 8/0 (fa Ethicon). 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.

Funkčnost vytvořené anastomózy byla prověřována jednak stimulací dárcovského kořene nad anastomosou, jednak stimulací muskulokutánních segmentů (Obr.7) v dermatomech L5 – S1 (spouštěcí bod vytvořeného reflexního oblouku). Nad rámec zadání grantu bylo přidáno kontrolní měření při stimulaci kořene pod vytvořenou anastomosou. Monitorovány byly evokované potenciály na detrusoru a sfinkteru močového měchýře za současné kontroly intravesikálního tlaku (Obr.8,9). Snímání evokovaných potenciálů na detrusoru bylo zvoleno jako přesnější než původně plánované snímání potenciálů na kořeni za anastomosou. Reoperace byla provedena identickým způsobem jako operace první. U zvířat, kde to lokální nález na míše resp. anastomosovaném kořeni (Obr.10) dovozoval, byl odebrán vzorek k histologickému vyšetření (Obr.11-13). Histologické vyšetření i měření evokovaných potenciálů sfinkteru bylo přidáno v průběhu experimentu, nad rámec původního zadání grantu. Stimulace a snímání potenciálů je podrobněji uvedeno v neurofyzilogické části metodologie.

Popsaným způsobem byl nově vytvořený reflexní oblouk proměřen u tří králíků do 3 měsíců od operace, vzhledem k negativním výsledkům byl u ostatních zvířat interval mezi operacemi prodloužen na 3 - 16 měsíců (průměr 8,7, medián 9), v závislosti na jejich zdravotním stavu. 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).

4.3.4. Metodologie ENMG – neurofyzilogická část

Vstupní operace : cílem bylo vytvoření nového reflexního okruhu, jehož **afferentní část** zajišťují informace z dermatomu L5 resp. L6 (u králíka), nebo S1, tedy příslušné dorzální kořeny odpovídajících míšních segmentů. **Eferentní část** pak ventrální kořeny S2 nebo S3, obsahující největší množství *eferentních vegetativních drah* pro močový měchýř (dle Wanga (41) je to kořen S2 u krys, v humánní medicíně je uváděn kořen S3), dále pak obsahující i *eferentní somatické nervy* zajišťující volní inervaci sfinkteru močové trubice a sfinkteru konečníku.

Periferní stimulací ve výše uvedených dermatomech formou „scratching“, nebo stimulací n. tibialis (inervace L5 i S1) po uplynutí doby potřebné k reinervaci motorické části nově vytvořeného reflexního oblouku (cca 1mm/den) mělo být dosaženo odezvy na močovém měchýři resp. sfinkteru uretry, a to ve formě navýšení intravezikálního tlaku, EMG odpovědi při kontrakci stěny močového měchýře a eventuální EMG relaxaci zevního sfinkteru uretry pro možnost mikce.

Fyziologicky u králíka, stejně jako u člověka, se kořen S1 spolupodílí na inervaci močového měchýře, čehož se využívá v humánní praxi pro potenciaci funkce m. detrusor v klinicky určitých situacích. Kořen L5 (resp. i L6 u králíka) tuto funkci nemá: opakovaně nulové odpovědi na m. detrusor či m. sfinkter ani při stimulaci n. peroneus profundus za hlavičkou

fibuly na operované i na zdravé neoperované straně (stimulační parametry 3.1-15.5 Hz, intenzita do viditelné dorzální flexe nohy nebo prstů králíka). Použitím ventrálního kořene z myotomu L5 nebo S1 a jeho našitím na ventrální kořen S2 nebo S3 při zachování dorzálních částí obou kořenů se přepokládala potenciace motorické odpovědi na svalovině v myotomu S2 nebo S3 coby reflexní odpověď na stimulaci v dermatomu L5 nebo S1, se zlepšenou schopností mikce.

V celkové anestezii, bez myorelaxace, byl našit na zevní stěnu močového měchýře do oblasti fundu vlevo (předpokládaná lateralizovaná inervace, jiná teorie uspořádání svaloviny je „kopací míč“) 4-6ti kontaktní strip (Obr.2), standardně používaný pro elektrokortikografii (ECoG). Platinové kontakty, šířka stripu 8 mm, vzdálenost mezi středy kontaktů 10 mm (kruhový průměr kontaktu), AURAGEN™ STRIP ELEKTRODE, Integra, ev. totéž od firmy Cardion. Externí kontakty byly vedeny přes propojku do ENMG přístroje (Deymed diagnostic - dříve Alien, True Trace EMG, Version 7) v bipolárním zapojení, standardně voleny dva sousední kontakty (opakovaně vyzkoušena varianta ob jeden kontakt, bez efektu na výsledný sumační akční potenciál svalu).

Následně do levé peroneální skupiny svalů (L5 myotom) a do levého m. gastrocnemius medialis (S1 myotom) zaveden vždy pár monopolárních 20mm jehlových elektrod. Zemní monopolární stejná elektroda zavedena subkutánně do místa mezi následnou kořenovou stimulací v durálním vaku a registrací ve svalech LDK, m. detrusor event i m. sfinkter ani. Zapojení elektrod pro snímání motorické evokované odpovědi opět bipolárně, 20mm dlouhé jehlové monopolární elektrody.

Neurochirurgický zákrok - ozřejmil poměry v durálním vaku v oblasti dolní bederní páteře (výška uložení míchy, vizuální direnciace mezi předními (tenší, šedé) a zadními (silnější, bílé) porcemi míšních kořenů. Následovala neurofyziologická identifikace kořenů L5 (L6), S1, S2 (S3), při ní použita jemná bipolární háčkovitá stimulační elektroda (fa Viasys), intenzita stimulace 0.5-2.0 mA, šíře stimulu 0.05-0.200 us, standardně train (31) 5Hz po dobu 4s. Byla maximalisována snaha dosáhnout co nejvíce izolovanou stimulací pouze jediného míšního kořene a zvláště jeho přední, motorické porce. Vizuální kontrola neurochirurgem resp. elektrofyziologická - šířkou stimulačního podnětu buď 0.200 us pro získání motorického evokovaného potenciálu (ať již stimulací dorzálního nebo ventrálního kořene), resp. šířkou stimulačního podnětu 0.050 us pro získání motorického evokovaného podnětu stimulací pouze ventrálního kořene. Pokud nebylo možno docílit izolované MEP odpovědi z každého jednoho míšního kořene, identifikace kořene byla provedena dle nejvyšší dosažené amplitudy motorické odpovědi. Součástí monitorace odpovědí na stimulaci míšních kořenů bylo měření intravesikálního tlaku. Následně byla provedena mikrochirurgicky sutura předního kořene L5 (L6), nebo S1 s předním kořenem (většinou ob jeden míšní kořen) S2, nebo S3 (Tab.1). Po co nejlepším označení místa sutury (kromě vlastní sutury kořene barevným stehem na m.dura) byla provedena plastika tvrdé pleny a uzavření operační rány po vrstvách.

Reoperace : Po uplynutí minimální doby pro předpokládanou neurotizaci (minimálně 3 měsíce) proběhla elektrofyziologická a urodynamická kontrola a klinické zhodnocení provedení tzv. Xiao procedury.

Ověření funkčnosti anastomózy periferní stimulací

V celkové anestezii, bez myorelaxace, byl opět našit kontaktní strip na zevní stranu močového měchýře. Z jeho 4-6 možných kontaktů vybrány dva a tyto zapojeny bipolárně do EMG přístroje. Dalším snímaným svalem byl m. sfinkter ani, do něhož byla zavedena jehlová elektroda.

Následně byla prováděna elektrická stimulace n. tibialis za vnitřním kotníkem, oboustranně, na straně levé (operované) i na straně pravé (neoperované) pro kontrolu. Dalším stimulovaným periferním nervem byl v určitém množství případů i n. peroneus communis za hlavičkou fibuly, taktéž oboustranně. Jako poslední stimulace bylo prováděno dráždění kůže na malíkové hraně nohy králíka (škrábání, „scratching“ frekvencí cca 5-10 Hz opakovaně po dobu cca 20 s). Během stimulace probíhala EMG monitorace detrusoru, sfinkteru a intravesikálního tlaku.

Parametry elektrické stimulace periferních nervů odpovídaly zvyklým parametrům stimulace n. tibialis používaným pro potenciaci funkce neurogenního močového měchýře se sníženou funkcí detrusoru, tedy 10-14 Hz. Zohledňovány byly ovšem i možnosti stimulace specifické buď pro m. detrusor, nebo pro m. sfinkter urethrae (v našem případě nahrazen m. sfinkter ani) (12,13) k dosažení žádoucí detrusoro-sfinkterické synergie. Intenzita stimulace byla dána minimální viditelnou motorickou odpovědí; buď plantární flexí nohy resp. flexí prstců pro n. tibialis, nebo dorzální flexí nohy resp. extensí prstců pro n. peroneus communis. Opakovaně byla pozorována habituace periferních odpovědí a bylo nutné zvyšovat intenzitu stimulačního podnětu.

Ověření funkčnosti anastomózy (neurotizace ventrálních míšních kořenů) centrální stimulací

Podmínkou pro toto vyšetření bylo nalezení anastomózy (Obr.10-12). Po otevření subdurálního prostoru následovala stimulace nad a pod anastomózou. Byla prováděna jemnou háčkovou bipolární elektrodou, registrace potenciálů bipolárně z kontaktů na stripu (m. detrusor), z m. sfinkter ani a popřípadě ještě z m. gastrocnemius medialis při použití kořene S1 pro neurotizaci. Parametry stimulace byly : intenzita 0.5-2mA, paradigma SSEP (paradigma pro vyšetřování somatosenzorických evokovaných potenciálů), jež umožňovalo zprůměrnění snímaných odpovědí a měnění frekvenčních parametrů pro zjišťování detrusoro-sfinkterické synergie či dyssynergie.

4.3.5. Metodika anestezie králíka

Úvod : Ketamin 25mg/kg ž.hm v kombinaci s xylazinem 0.4 mg/kg ž.hm (i.m.). Narketan 100 mg/ml injekční roztok. Disociativní anestetikum. Maximální koncentrace v plazmě po intramuskulární aplikaci dosahuje za 5 až 19,4 min. Poločas rozpadu je kolem 60 až 80 minut. Ketamin nepůsobí na periferní vegetativní nervový systém a nemá vliv na dýchání a činnost trávicí soustavy. Xylazin Ecuphar 20 mg/ml inj. ad us. vet. Xylazin je thiazinový derivát se sedativním, hypnotickým, lokálně anestetickým, hypotenzivním jakož i u různých druhů zvířat různě silně vyjádřeným analgetickým a centrálním myorelaxačním účinkem. Z tohoto důvodu je podán jednorázově při úvodu do anestézie. Maximální plazmatické koncentrace jsou dosaženy u všech druhů během 12-14 minut po i.m. podání. Eliminace po i.m. nebo i.v.

aplikaci probíhá rozdílně v závislosti na druhu s plazmatickým poločasem mezi 23-60 minutami. Vzhledem k tomu, že měření předchází příprava k chirurgickému zákroku (holení těla, kanylace, přiložení a fixace elektrody, otevření páteřního kanálu vše v trvání 120 minut). Nemohou myorelaxační účinky xylazinu ovlivnit měření.

Analgézie : Butophanolum: dávka 0.3 mg/kg ž. hm., im. (jednorázově při začátku operace).

Anestézie : Propofol 1% inj. Nitrožilní nebarbiturátové krátkodobě působící celkové anestetikum asociativního typu. V dávce 15mg/kg ž.hm/hod. i.v. pocelou dobu zákroku.

4.3.6. Metodika anestezie prasete

Úvod : Směs TKX (Zoletil 100 inj. sicc. ad us. vet.,Ketamin a Xylazin) v dávce 1ml/10 kg ž. hm. podáno (i. m.). Směs TKX je používána k anestézii prasat pro velmi rychlý nástup anestézie a její bezpečný průběh. Vzhledem k tomu, že měření předchází příprava k chirurgickému zákroku (holení těla, kanylace, přiložení a fixace elektrody, ověření a kalibrace elektrod, otevření páteřního kanálu vše v trvání cca 120 minut), nemohou myorelaxační účinky zolazepamu a xylazinu ovlivnit měření.

Analgézie : Butophanolum (centrálně působící analgetikum) : aplikace dávce 0.2 mg/kg ž. hm., im. jednorázově při začátku operace, v případě delšího trvání chirurgického zákroku je možné dávku opakovat po 4 hodinách.

Anestézie : Propofol 1% inj.+inf. eml. Nitrožilní nebarbiturátové krátkodobě působící celkové anestetikum asociativního typu. V dávce 15-20mg/kg ž.hm/hod. i.v. po celou dobu zákroku.

4.3.7. Použité zkratky a vysvětlivky

EMG – elektromyografie

ENMG – elektroneuromyografie (přesněji)

CTM – cystometrie

Pves. – intravesikální tlak

DSD – detrusoro-sfinkterická dyssynergie

train – repetitivní stimulace (zde 4s/15Hz nebo 4s/5 Hz)

burst and gaps – pauzou přerušované salvy stimulací

SEP – senzorický evokovaný potenciál

SSEP – somatosenzorický evokovaný potenciál

MEP – motorický evokovaný potenciál

sludge urine – hustá, blátivá moč, častá u experimentálních zvířat, krmených pouze granulemi

4.4. Výsledky - králíci

Z celkového počtu přežilo první operaci 37 králíků, všichni mužského pohlaví. Reoperováno bylo celkově 22 králíků, 15 se druhé operace nedožilo (infekční komplikace, parézy dolních končetin, trofické komplikace). Reoperace se tak nedožili 3 králíci, u nichž byla provedena

anastomosa end to side. Hodnocená zvířata jsou tedy všechna s end to end kořenovou anastomosou.

4.4.1. Primární operace – vytvoření nového reflexního oblouku

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

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

anastomóza	počet	%
L5 na S2	11	29,7
S1 na S3	4	10,8
L6 na S2	15	40,5
L6 na S3	1	2,7
S1 na S2	6	16,2
celkem	37	100

anastomóza	počet	%
L5 na S2	5	29,4
S1 na S3	1	5,88
L6 na S2	6	35,2
L6 na S3	1	5,88
S1 na S2	4	23,5
celkem	17	100

průměr	7,4	19,98
median	6	16,2
max.	15	40,5
min.	1	2,7

průměr	3,4	19,972
median	4	23,5
max.	6	35,2
min.	1	5,88

U všech 37 operovaných a proměřených králíků (Tab.2) došlo k EMG pozitivní odpovědi na stimulaci kořene – příjemce, na který byl kořen – dárce našit. Výška detekované amplitudy odpovědi detrusoru byla 25 – 1000 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 Pves byla velmi variabilní, jak mezi jednotlivými zvířaty, tak při opakovaných měřeních u téhož jedince. Nebyla závislá na stimulačních parametrech (zkoušeny různé variace, viz metodologie), ale zpočátku spíše na charakteru náplně močového měchýře. Králíci s močovým měchýřem naplněným fyziologickým roztokem měli signifikantně vyšší elevace Pves. než ti, u kterých byla ponechána původní moč, typická pro experimentální zvířata („sludge urine“). Obě tyto skupiny králíků byly porovnány a výsledky publikovány, viz příloha č.9. Histologická vyšetření stěny močového měchýře neprokázala mezi oběma skupinami králíků žádné rozdíly. Porovnání se stěnou lidského močového měchýře však ukázalo podstatný rozdíl v tloušťce detrusoru (Obr. 14,15). Zde je pravděpodobně důvod malé elevace Pves. experimentálních zvířat i při pozitivních nálezech na EMG. Podrobněji rozvedeno v diskusi.

První tři králíci (původně plánovaná první skupina) byli elektrofyzilogicky proměřeni a reoperováni do tří měsíců od první operace, s kompletně negativními výsledky.

Z tohoto důvodu bylo od takto plánovaného rozdělení upuštěno a další zvířata reoperována a měřena co nejpozději (podle zdravotního a nutričního stavu) a to 3 – 16 měsíců od operace první. Při těchto výkonech došlo z blíže nespecifikovaných důvodů k úmrtí dalších dvou králíků, reoperováno a současně proměřeno bylo tedy 17 zvířat.

Tab.2 : První operace – stimulační parametry a odpověď detrusoru přeživších králíků

králík č.	detrusor	amplituda	intenzita	elevace P ves.
6	+	200 uV	1.5mA	-
7	+	150 uV	1.5mA	-
8	+	1000 uV	2.0mA	-
9	+	50 uV	1.5mA	+
10	+	50 uV	1.5mA	-
11	+	250 uV	0.5mA	-
12	+	50 uV	1.5mA	-
13	+	25 uV	1.5mA	+
14	+	50 uV	1.0mA	+
15	+	25 uV	1.5mA	+
16	+	50 uV	1.5mA	+
17	+	150 uV	1.0mA	+
18	+	25 uV	0.5mA	+
19	+	300 uV	0.5mA	+
20	+	25 uV	1.5mA	+
21	+	50 uV	1.0mA	+
22	+	25 uV	1.0mA	+
23	+	300 uV	1.0mA	+
24	+	50 uV	1.5mA	+
25	+	50 uV	1.0mA	+
26	+	25 uV	1.0mA	+
27	+	250 uV	1.0mA	+
28	+	50 uV	1.0mA	-
29	+	50 uV	1.0mA	+
30	+	50 uV	1.0mA	+
31	+	100 uV	1.0mA	+
32	+	200 uV	1.0mA	+
33	+	50 uV	1.0mA	+
34	+	50 uV	1.5mA	-
35	+	100 uV	1.0mA	+
36	+	50 uV	1.0mA	-
37	+	50 uV	1.0mA	-
38	+	100 uV	1.0mA	-
39	+	50 uV	1.0mA	-
41	+	50 uV	1.0mA	+
42	+	50 uV	0.5mA	-
43	+	50 uV	1.0mA	+

průměr		113,513514	1,1216216	64,80%
medián		50	1	-
max.		1000	2	-
min.		25	0,5	-

4.4.2. 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.

4.4.3. Elektrofyziologická stimulace aferentní části vytvořeného reflexního oblouku – periferní stimulace

K měřitelné detekci evokovaných potenciálů při periferní stimulaci na operované straně (vlevo) došlo na detrusoru močového měchýře celkově u 8 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 Pves. došlo u 5 králíků (29,4%), s amplitudou 5 – 15 cm H₂O (průměr 8,4, medián 7).

Tab.3 : periferní stimulace vlevo, odpověď detrusoru a sfinkteru

králík č.	anastomóza	interval od 1. operace	EMG detrusor	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 H2O
16	L6 na S3	9 měs.	+ 5uV	+ 1uV	-
19	L6 na S2	14 měs.	+ 2uV	+ 2uV	5 cm H2O
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 H2O
26	S1 na S2	10 měs.	-	-	-
29	S1 na S2	10 měs.	-	-	-
33	L6 na S2	9 měs.	-	+ 20uV	7 cm H2O
34	S1 na S2	8 měs.	-	+ 2uV	-
36	S1 na S2	9 měs.	-	+ 1uV	-
37	L5 na S2	6 měs.	+ 1uV	+ 1uV	8 cm H2O
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

U žádného zvířete nedošlo k vyvolání mikce, při potvrzené kontrakci detrusoru (EMG, elevace Pves.) nikdy nedošlo k inhibici aktivity zevního sfinkteru. Při kontrolní periferní stimulaci pravé strany (Tab.4) bylo možno detekovat evokované potenciály na detrusoru u 10 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 Pves. došlo 1x, u žádného zvířete nedošlo k vyvolání mikce, při kontrakci detrusoru a současné elevaci Pves. k inhibici aktivity zevního sfinkteru nedošlo. Porovnání amplitudy evokovaných potenciálů detrusoru resp. sfinkteru při stimulaci levé a pravé strany Wilcoxonovým testem je statisticky nevýznamné, $p = 0,229$ resp. $p = 0,497$.

Tab.4 : periferní stimulace vpravo, odpověď detrusoru a sfinkteru

králík č.	anastomóza	interval od 1. operace	EMG detrusor	EMG sfinkter	Elevace P ves.
8	L5 na S2	5 měs.	+ 4uV	-	-
11	S1 na S3	8 měs.	-	-	-
14	L6 na S2	14 měs.	+ 2uV	-	-
15	L6 na S2	3 měs.	+ 0.5uV	-	-
16	L6 na S3	9 měs.	+ 2uV	-	-
19	L6 na S2	14 měs.	+ 1uV	+ 2uV	-
20	L5 na S2	16 měs.	+ 10uV	+ 5uV	25 cm H2O
23	L5 na S2	6 měs.	-	-	-
24	L5 na S2	11 měs.	+ 2uV	+200uV	-
26	S1 na S2	10 měs.	+ 3uV	-	-
29	S1 na S2	10 měs.	-	+ 3uV	-
33	L6 na S2	9 měs.	+10uV	+150uV	-
34	S1 na S2	8 měs.	-	+ 7uV	-
36	S1 na S2	9 měs.	-	-	-
37	L5 na S2	6 měs.	+10uV	-	-
41	L6 na S2	4 měs.	-	-	-
42	L6 na S2	5 měs.	-	+2uV	-

průměr	8,647058824	4,45	52,71428571	
medián	9	2,5	5	
max.	16	10	200	
min.	3	0,5	2	

4.4.4. Elektrofyziologická kořenová stimulace nad provedenou anastomosou – centrální stimulace

Při stimulaci reflexního oblouku nad provedenou anastomosou (Tab.5) došlo k odpovědi detrusoru močového měchýře celkově u 9 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 7 zvířat s amplitudou 5-1500 uV (41%), u dalších 2 (3%) byla odpověď minimální nebo objektivně nehodnotitelná. K elevaci Pves. došlo u 4 králíků (24%), s amplitudou 3 – 15 cm H₂O (průměr 9, medián 9). U žádného zvířete nedošlo k indukci močení, při potvrzené kontrakci detrusoru (EMG, elevace Pves.) nikdy nedošlo k inhibici aktivity zevního sfinkteru. Naopak, aktivita sfinkteru byla v 5 případech velmi výrazná (300 – 1500 uV, prům. 1000 uV).

Tab.5 : kořenová stimulace nad anastomosou, odpověď detrusoru a sfinkteru

králík č.	anastomóza	interval od 1. operace	EMG detrusor	EMG sfinkter	Elevace Pves.
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	+ 1500uV	15 cm H2O
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	+ 1500uV	10 cm H2O
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	+ 1250uV	8 cm H2O
41	L6 na S2	4 měs.	-	-	-
42	L6 na S2	5 měs.	+ 10uV	+ 500uV	3 cm H2O

průměr	8,647058824	12,22222222	563,1111111	9
medián	9	10	300	9
max.	16	50	1500	15
min.	3	1	1	3

4.4.5. Kontrolní elektrofyziologická kořenová stimulace pod provedenou anastomosou

Při stimulaci reflexního oblouku pod provedenou anastomosou (Tab.6) došlo k odpovědi detrusoru močového měchýře celkově u 7 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 5 (29%) zvířat s amplitudou 3-1000 uV (průměr 362, medián 300) , u

zbývajících k odpovědi nedošlo nebo nebyla jednoznačně hodnotitelná. K elevaci Pves. došlo u 4 králíků (24%), s amplitudou 3 – 13 cm H20 (průměr 7,75, medián 7,5). U žádného zvířete nedošlo k indukci močení ani k inhibici aktivity zevního sfinkteru při potvrzené aktivitě detrusoru. Aktivita sfinkteru byla velmi výrazná u tří zvířat (300 – 1000 uV, prům. 600 uV).

Porovnání amplitudy evokovaných potenciálů detrusoru 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.

Tab.6 : kořenová stimulace pod anastomosou, odpověď detrusoru a sfinkteru

králík č.	anastomóza	interval od 1. operace	EMG detrusor	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 H20
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 H20
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 H20
41	L6 na S2	4 měs.	-	-	-
42	L6 na S2	5 měs.	+ 5uV	+ 1000 uV	3 cm H20

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

4.4.6. Komplikace

První operaci nepřežilo 6 králíků, důvodem byl pravděpodobně peroperační stres a anesteziologické komplikace při zpočátku dlouhých výkonech. Dalších 15 zvířat se nedožilo druhé operace následkem trofických a infekčních komplikací, někdy nebyla příčina zjištělná. U přeživších reoperovaných zvířat byla zjištělná jednostranná paresa dolních končetin 3x, oboustranná 2x, vyhřezlé varle 5x, ztráta tělesné hmotnosti 3x, zánět paterního kanálu 1x, vyhřez konečníku 1x, inkontinence moči 4x, léze conus medullaris 1x a v 6ti případech bylo makroskopicky zřetelné ztlustění stěny močového měchýře se zvětšením jeho objemu.

Po všech stránkách (klinika, močový měchýř, paterní kanál) bylo zcela v pořádku 5 zvířat (č. 14,16,33,34,36), korelace s pozitivními výsledky experimentálního reflexního oblouku zde však není.

4.5. Výsledky - prasata

Primární operaci s detekcí ventrálních kořenů podstoupilo 8 selat, z nichž 5 operaci přežilo. Jako donor byl vždy vybrán levostranný ventrální kořen S1, jako příjemce 3x ventrální kořen S2, 2x kořen S3. Reoperace byla provedena u 4 zvířat, v odstupu 10 (1x) a 12 (3x) měsíců od operace první. Váha zvířat při reoperaci byla 140 – 220 kg (prům. 181, medián 183) proti 21 – 29 kg (prům. 24, medián 23) při operaci první.

Anastomosu tak bylo možno s velkými obtížemi ozřejmit 2x, u prasat reoperovaných po 12 měsících, stimulací nad i pod anastomosou bylo možno vyvolat evokované potenciály do 2 uV na detrusoru. U jednoho bylo možno odpovědi na detrusoru s amplitudou do 7 uV vyvolat i periferní stimulací a 1x kontrakce i cystometricky detekovat. Vzhledem k obtížnosti terénu při reoperaci (velmi silná vrstva tuku, velmi silný kostěný svalek dorsální části paterě nad anastomou) bylo od dalších pokusů s prasaty upuštěno. Alternativa dřívějšího proměření a reoperace při nižší tělesné hmotnosti nebyla vzhledem k předpokládané rychlosti prorůstání axonů k močovému měchýři zvažována.

4.6. Diskuse

První přirozenou otázkou je výběr zvířat k experimentu. Pomineme-li jednoznačnost výběru po konzultaci s experimentálním oddělením VÚVeL, z tabulky č.2 vyplývá, že při primoooperaci a detekci ventrálních míšních kořenů králíků bylo pomocí evokovaných potenciálů dosaženo dostatečně silných odpovědí detrusoru, detekovatelných EMG přístrojem. Samotná detekce potenciálů přímo na efektoru (detrusoru) stripovou elektrodou je ojedinelá, v dostupné literatuře jsme obdobné měření nezaznamenali.

Elevace intravezikálního tlaku je detekovatelná již obtížněji, podle našich zkušeností (příloha č.9) záleží především na hustotě intravesikální náplně. Zatímco na počátku pokusu bylo ve skupině králíků s hustou močí (sludge urine) zvýšení intravezikálního tlaku monitorováno pouze u 38% zvířat, ve skupině s náplní fyziologickým roztokem byla elevace tlaku zaznamenána u 83% králíků. Dále - při experimentálním měření je nutno počítat s rozdílnou absolutní hodnotou intravezikálního tlaku u králíků a u lidí. Zatímco síla kontrakce lidského detrusoru, hodnocená velikostí P_{ves} , dosahuje při srovnatelných parametrech stimulačních potenciálů hodnot 50 – 90 cm H₂O (12), u králíka 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 mikčném intravesikálním tlaku u králíků podílí vlastní kontrakce detrusoru a jakou úlohu hraje břišní lis. V humánní medicíně je mikční fáze

a úloha jednotlivých svalových systémů podrobně popsána (5,42), 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.

Na menší tlakový podíl detruzoru při mikci králíka ve srovnání s člověkem lze nepřímo usuzovat i z makroskopické (Obr.2,3) a histologické stavby stěny močového měchýře (obr.14,15). U králíka je měchýř tenkostěnný, v naplněném stavu připomínající žlučník u člověka. Šířka svaloviny při histologickém vyšetření tento fakt podporuje, jakkoli lze namítnout, že obraz je ovlivnitelný úhlem řezu preparátu. Nicméně, pro studium evokovaných potenciálů a tlakových odpovědí detruzoru nemá úloha břišního lisu zásadní význam. Obdobný charakter stěny má podle pozorování při uvedených pokusech i močový měchýř prasete a z pozorování v rámci jiného experimentu také měchýř experimentálního potkana. Lze tedy shrnout, že pro experimentální studium aktivity detrusoru močového měchýře elektrostimulací míšních kořenů lze králičí model použít. Je však nutné znát uvedené limity – menší kontraktilitu stěny močového měchýře a nutnost kvalitativní kontroly jeho náplně.

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

Technické provedení samotné anastomózy ventrálních kořenů v pateřním kanále je v současnosti již vypracovanou metodou (Obr. 1,6). V příslušném zvětšení a s použitím EMG přístroje lze intradurálně vyhledat příslušný nervový kořen, rozdělit jej na dorzální a ventrální část, kterou lze většinou dále rozdělit na několik fasciкул. Odlišení dorzálního a ventrálního kořene je možné orientačně dle barvy a průsvitu, kdy slabší šedá vlákna jsou eferentní, silnější bílá aferentní. Verifikace dále napomáhá i anatomická poloha kořene ve foramen intervertebrale, je vhodné ověřit výši odstupujícího kořene i extradurálně. Rozhodující je však vždy průkaz evokovaných potenciálů na periférii. Vzdálenost mezi 2-3 segmenty v sakrálním kanále (viz Tab.1) je téměř vždy překonatelná bez nutnosti použití štěpu. Horní kořen je nutno protnout co nejdál, dolní co nejvíce proximálně k umožnění sutury bez tahu. Fascikly mají tendenci se dále dělit, což při absenci nervového obalu provedení sutury znesnadňuje.

Výběr kořenů k vytvoření nového reflexního oblouku považujeme v naší práci za exaktnější, než uvádí Xiao. Inervace detrusoru nikdy nepochází jen z jednoho kořene, z některého je ale nejlepší odpověď. Zatímco my jsme díky přímému snímání potenciálů z detrusoru použili (tímto výběrem) jako příjemce kořeny S2-S3 (Tab.1), Xiao u krysu uvádí striktně L6 (32), u koček S1 (33), aniž by odpovědi na detrusoru měřil. Positivní výsledky však jak u krysu, 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 (33) uvádí jen lehkou atrofii končetinových svalů v prvních 5 měsících od operace, která po roce vymizela. V pozdější práci (35) již uvádí

manifestní parézu u 5% pacientů. V našem souboru byla zjištělná jednostranná paresa dolních končetin 3x (18%), paraparesa 2x (12%). Teoreticky se nabízí možnost využití sutury end to side, jako například při reinervaci plexus brachialis. Vzhledem k tomu, že tato anastomosa přináší obecně nižší míru obnovení funkce, bylo by ji třeba nejprve potvrdit v samostatném experimentu. Naše 3 zvířata s tímto typem anastomosis nebylo možno pro jejich předčasný úhyn proměřit, u dalších jsme vzhledem k průběhu studie vždy zvolili spolehlivější end to end variantu.

Při stimulaci aferentní (periferní) části nového reflexního oblouku jsme detekovali pozitivní reakci detrusoru u 47% zvířat, s výškou amplitudy 0,5 – 6 uV při zpracování signálu metodou SSEP. Xiao provádí periferní stimulaci v oblasti sedacího nervu (32), s pozitivní odpovědí detrusoru u 13/15 operovaných kryš. Na neoperované pravé straně aktivitu detrusoru 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 elektrofyziologicky prokázat, že stimulací n. tibialis dochází k přímému ovlivnění detrusoru, tedy fungování Stollerovy neuromodulační metody (16-19). Stimulací aferentní dráhy dochází k přepojení v CNS a zpětně k ovlivnění efektoru - detrusoru. V okamžiku stimulace ke zvýšení jeho elektrofyziologické 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 anastomosou došlo k detekovatelné odpovědi detrusoru u 53% proměřených zvířat. Spolu s histologickým vyšetřením (obr.11-13) lze tento výsledek považovat jednoznačně za průkaz průchodnosti anastomosis a funkčnosti nového reflexního oblouku. Amplituda evokovaných potenciálů na detrusoru je však podstatně nižší, než při stimulaci původního kořene – akceptoru. Pokud jde o jeho výběr (eferentní část oblouku), byly nejlepší výsledky dosaženy při použití kořene S2 (Tab.1,7). U 7/9 pozitivních odpovědí detrusoru došlo i k elevaci potenciálu sfinkteru, u 2/9 zvířat nebylo možno sfinkter hodnotit, nelze zde tedy mluvit o jeho útlumu resp. vytvořené synergii detrusoru a sfinkteru. Zde je opět obtížné srovnávat s literaturou. Xiao snímá potenciály pouze na kořeni za anastomosou. U jeho 13 z 15 kryš bylo dosaženo potenciálů o amplitudě 0,5 – 1 mV (32), stejný autor popisuje později (33) u 6 koček evokované potenciály opět o amplitudě 0,5 – 1mV. Naše kontrolní detekce aktivity detrusoru 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 podstatně výše uložen.

Tab.7 : četnost anastomóz jednotlivých kořenů a jejich úspěšnost přenosu evokovaných potenciálů při periferní a kořenové simulaci

anastomóza	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	
median		3		2,5	
max.		5		3	
min.		1		1	

V našem souboru resp. souborech došlo jen v několika případech k elevaci intravesikálního tlaku, nedostatečného k vyvolání mikce, stejně tak nedošlo k poklesu aktivity sfinkteru během stimulace detrusoru (Obr.8). 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 (39) uvádí určitý úspěch operace u 7 (54%) pacientů, z nichž pouze jediný nemusí použít k mikci Valsalvův manévr. Tuite (37) popisuje u jednoho pacienta jen nekonstantní vymočení malého množství moči 6-12 měsíců po operaci, s minimálním zvýšením intravesikálního tlaku kolem 15 cm H₂O. Po této době dochází k návratu k výchozímu stavu, při reoperaci a následné stimulaci nad a pod anastomosou nejsou zaznamenány žádné detrusorové kontrakce. Rasmussen (40) uvádí u 10 pacientů (anastomosa 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.

5. Shrnutí výsledků studie

Jaké jsou technické možnosti přerušení předních míšních kořenů na lumbární úrovni u králíků a jejich end to end napojení na přední míšní kořeny L-S etáže

Za elektrofyziologické kontroly se snímáním evokovaných potenciálů z příslušných muskulokutánních segmentů a detrusoru močového měchýře je možno příslušné míšní kořeny detekovat, přerušit a provést mikrochirurgickou anastomózu. Bez elektrofyziologického měření v průběhu operace není možno dopředu přesně určit, který kořen bude použit jako donor a který jako akceptor. Vybrán musí být vždy kořen s největší odpovědní amplitudou cílového orgánu. Riziko poškození nervových struktur je u králíka vzhledem k nízké zasahujícímu conus medullaris vyšší než u člověka.

Lze-li po provedeném operačním výkonu vyvolat mikční reflex perkutánní elektrostimulací a mechanickým podrážděním příslušného dermatomu

Elektrofyziologicky detekovatelnou reakci detrusoru močového měchýře u části experimentálních zvířat (v našem souboru 47%) vyvolat lze, je možno tedy vytvořit popisovaný somato-CNS-autonomní reflex. Tento reflex však nevede k dostatečné kontrakci detrusoru a relaxaci sfinkteru. K mikci ani k útlumu detrusoro-sfinkterické dyssynergie tedy nedochází.

V jakém časovém intervalu od operace lze tento reflex vyvolat

Jako minimální doba nutná k vyvolání popsaného reflexu jsou u králíka 3 měsíce, v našem souboru jsme při periferní stimulaci detekovali reakci detrusoru ještě po 16 měsících. Nelze vyloučit i déleodobější přetrvávání reflexu, to však nebylo smyslem předkládané práce.

Do jaké míry ovlivní arteficiální reflex plnicí intravesikální a mikční tlak

V našem souboru došlo k elevaci intravesikálního tlaku ve 24% - 29%, podle druhu stimulace. Tento tlak však spolu s přetrvávající nebo se zvýšenou aktivitou sfinkteru během stimulace nebyl dostatečný k vyvolání mikce.

Jaká je technická možnost dosud v literatuře nepopsaného end to side napojení předního míšního kořene somatického oblouku na přední kořen oblouku autonomního

Po technické stránce je end to side propojení míšních kořenů proveditelné, obdobně obtížné jako napojení end to end. Vzhledem k tomu, že end to side anastomosa přináší obecně nižší

míru obnovení funkce, byla v našem experimentu použita pouze 3x. Efektivitu anastomozy u těchto zvířat však nebylo možno pro jejich předčasný úhyn proměřit.

Další, původně neplánované výstupy studie

Z makroskopické a histologické stavby stěny močového měchýře králíka a z cystometrického měření lze usuzovat, že ve srovnání s člověkem má pro mikci kontrakce detrusoru králíka menší význam. Velkou úlohu hraje pravděpodobně použití břišního lisu a konzistence moči (viz příloha č.9, v literatuře doposud nepopsáno).

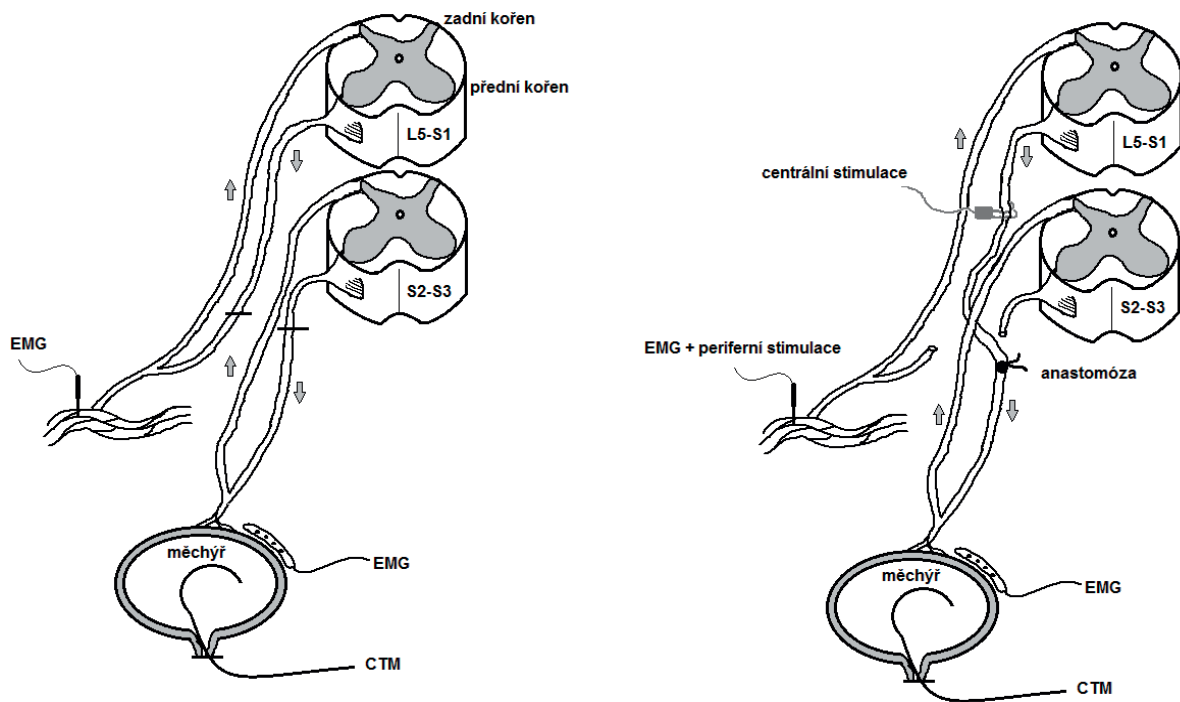
6. Závěrečný souhrn

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 elektrofyziologicky, a to pouze u části jedinců. Indukci mikčního reflexu s/nebo bez průvodní detrusoro-sfinkterické dyssynergie není schopna vyvolat. Z tohoto hlediska není možno metodu doporučit ke klinickému využití.

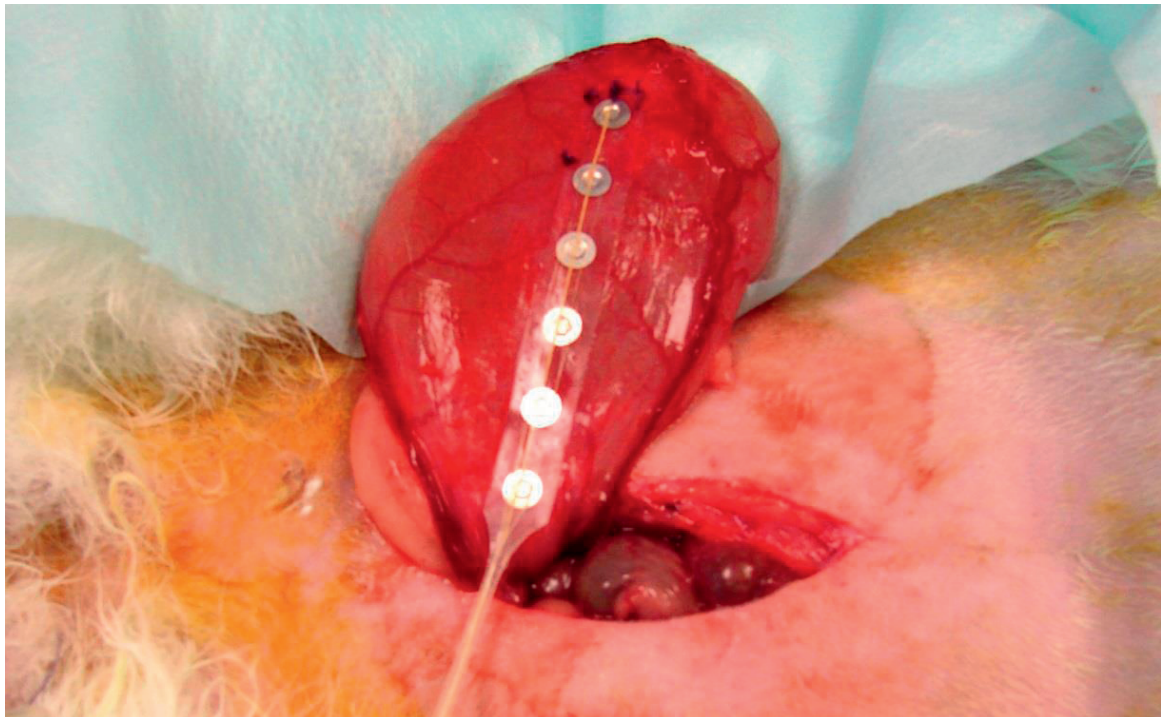
Experimentální vytvoření somato-CNS-autonomního reflexního oblouku je technicky možné. Reflexní aktivita tohoto oblouku je však detekovatelná téměř výhradně jen elektrofyziologicky, a to pouze u části jedinců. Indukovaný mikční reflex není schopna vyvolat.

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.

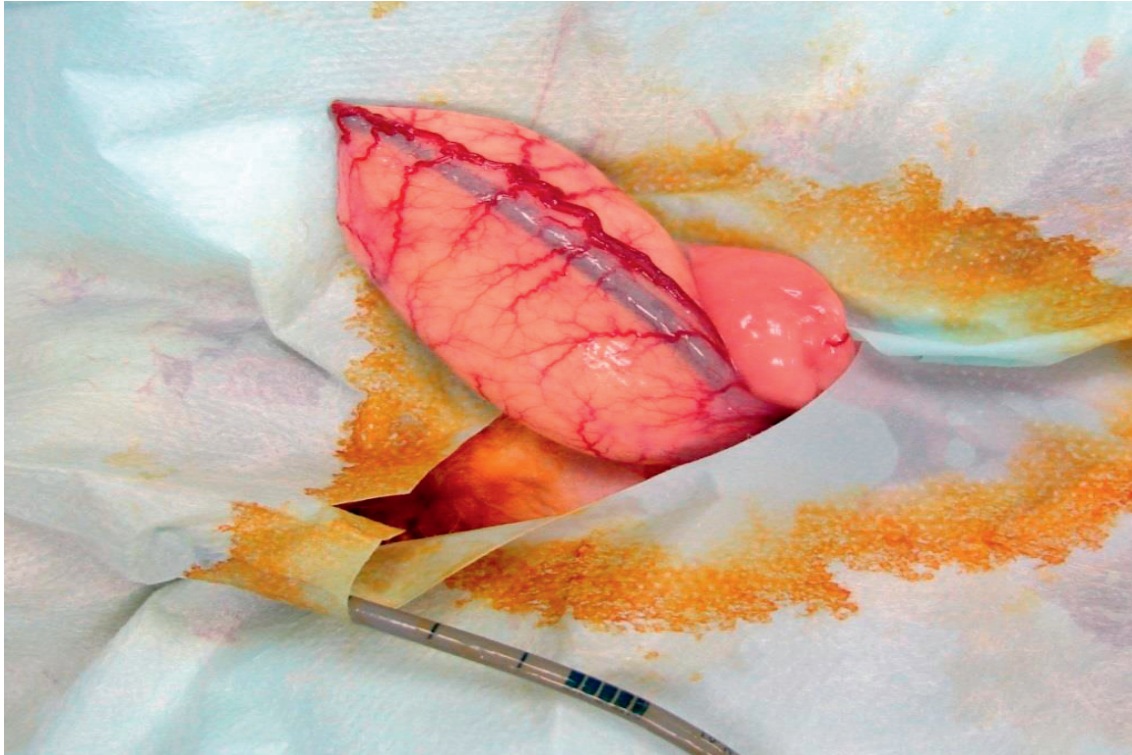
7. Obrazová příloha



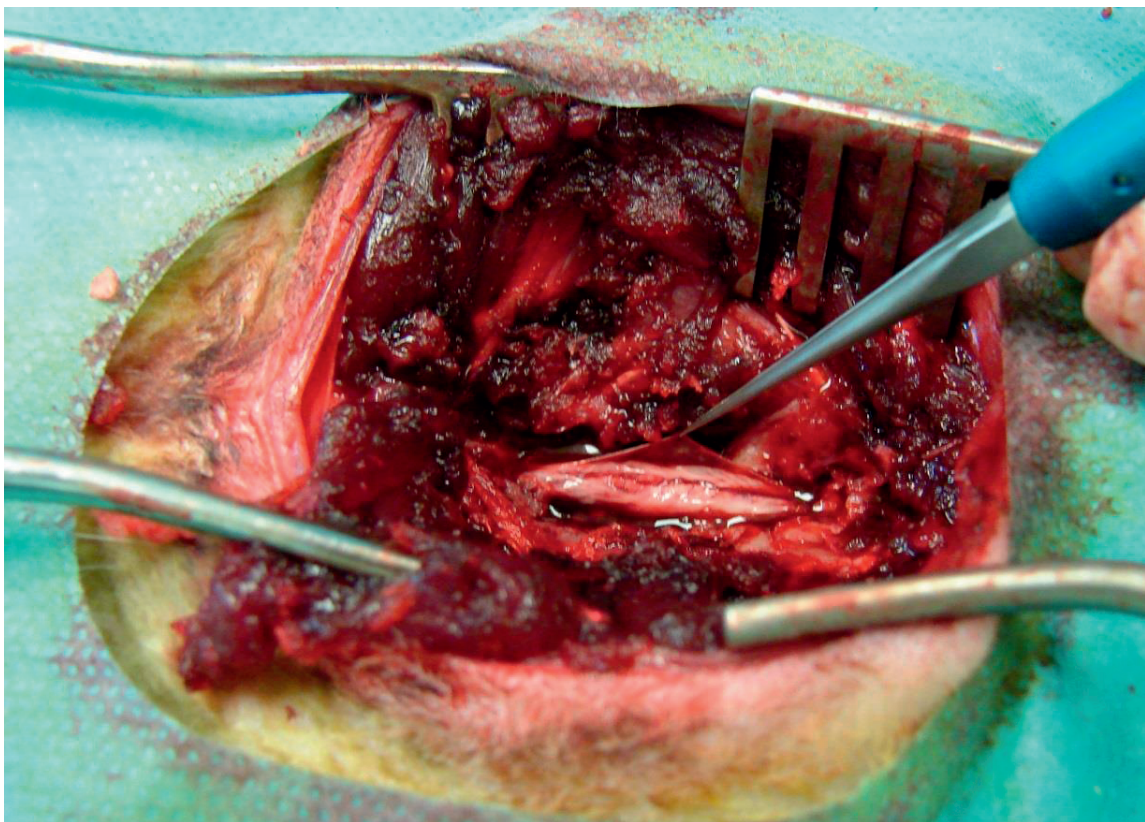
Obr. 1 : Schéma arteficiálního mikčního reflexního oblouku. Vlevo výchozí stav, vpravo po anastomóze předních kořenů.



Obr. 2 : Peroperační foto – stripová elektroda na močovém měchýři králíka



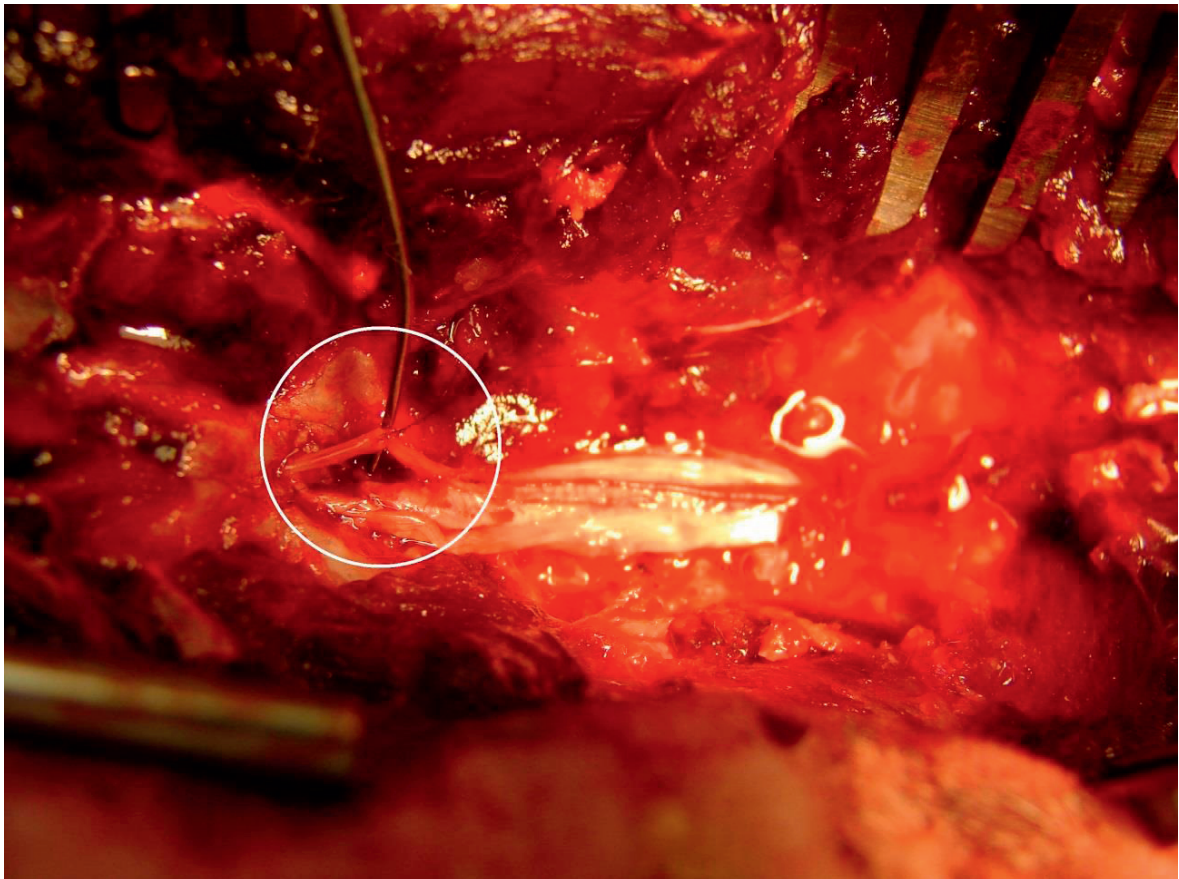
Obr. 3 : Peroperační snímek močového měchýře králíka. Zde prosvítající obsah „blátivé moči“, zaveden cystometrický katetr



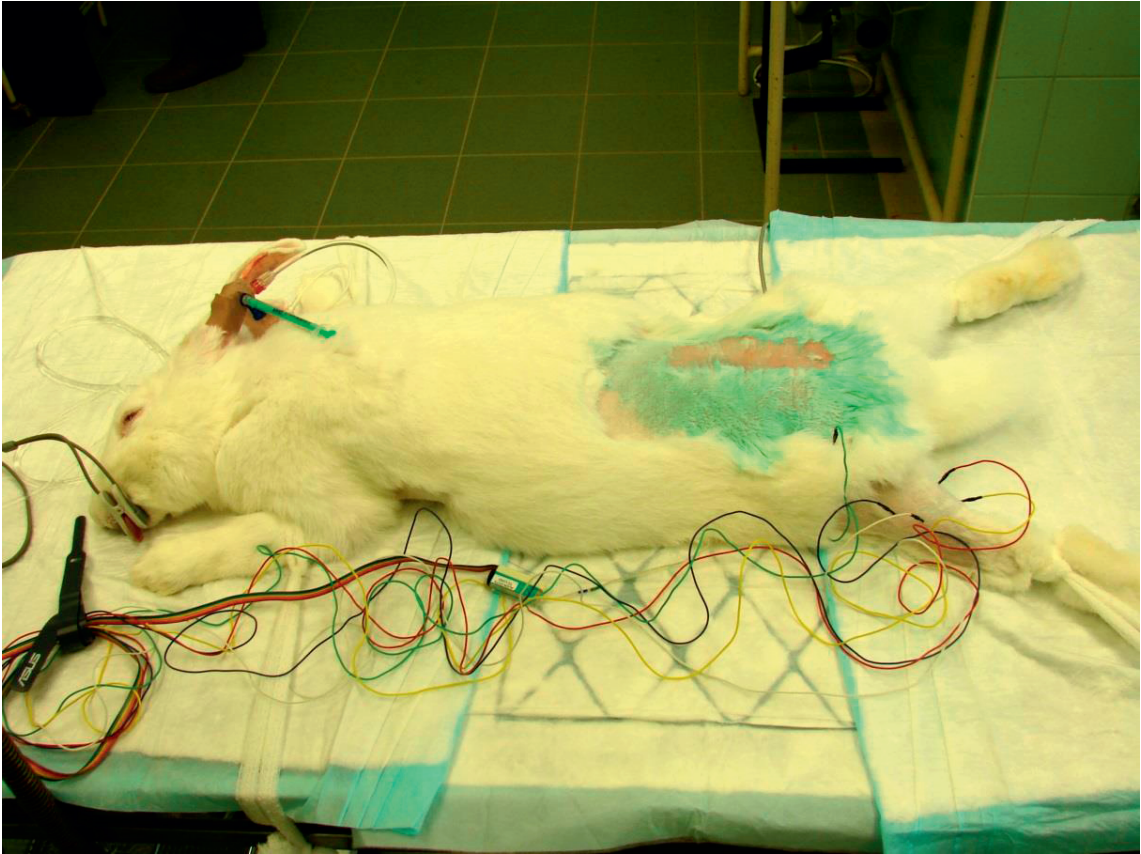
Obr. 4 : Peroperační foto – po laminektomii otevřen míšný kanál, otevřena a odklopena dura mater



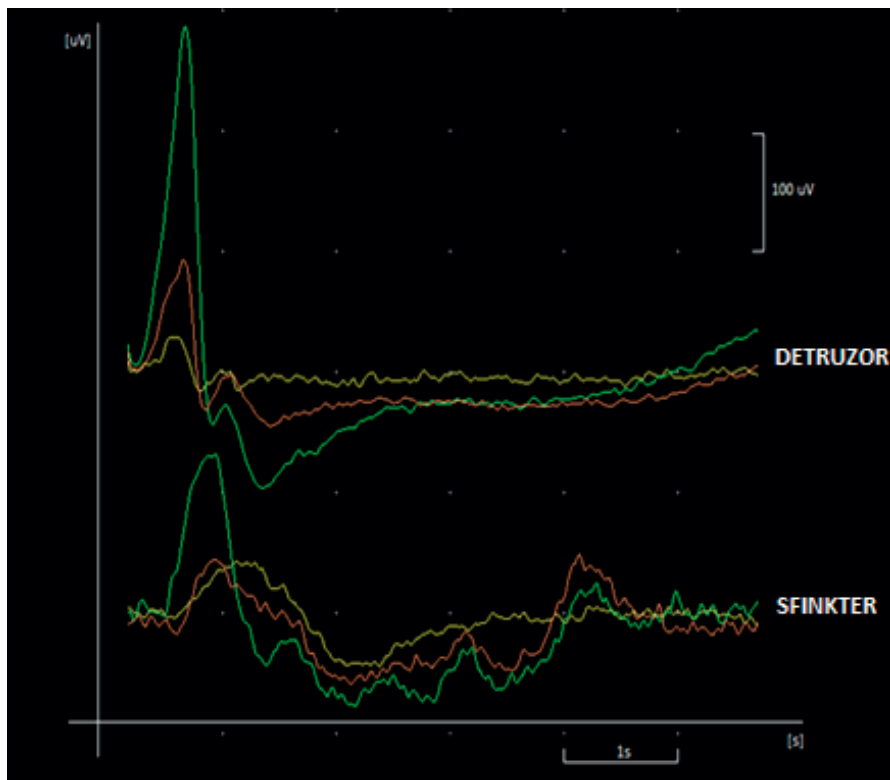
Obr. 5 : Peroperační foto – stimulace míšního kořene háčkovou elektrodou



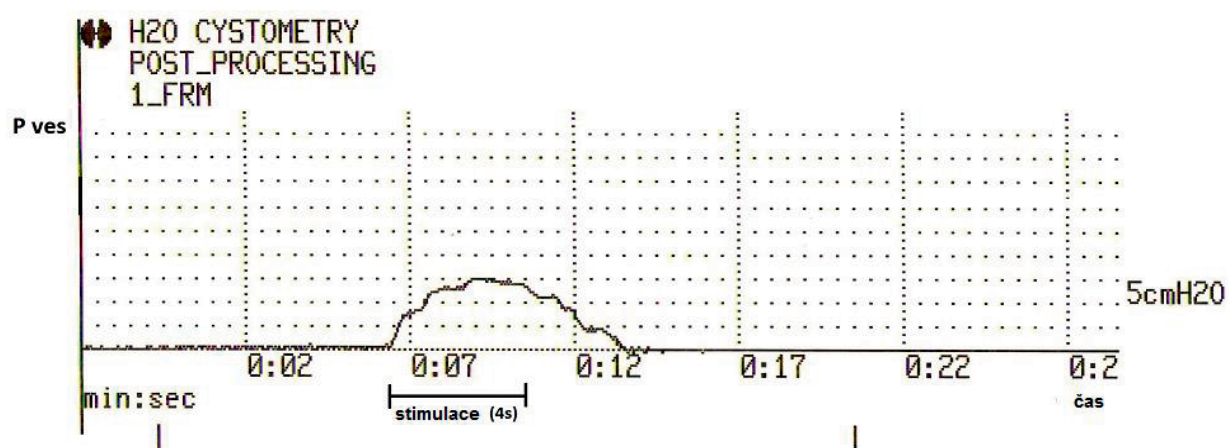
Obr. 6 : Peroperační foto – sutura míšního kořene



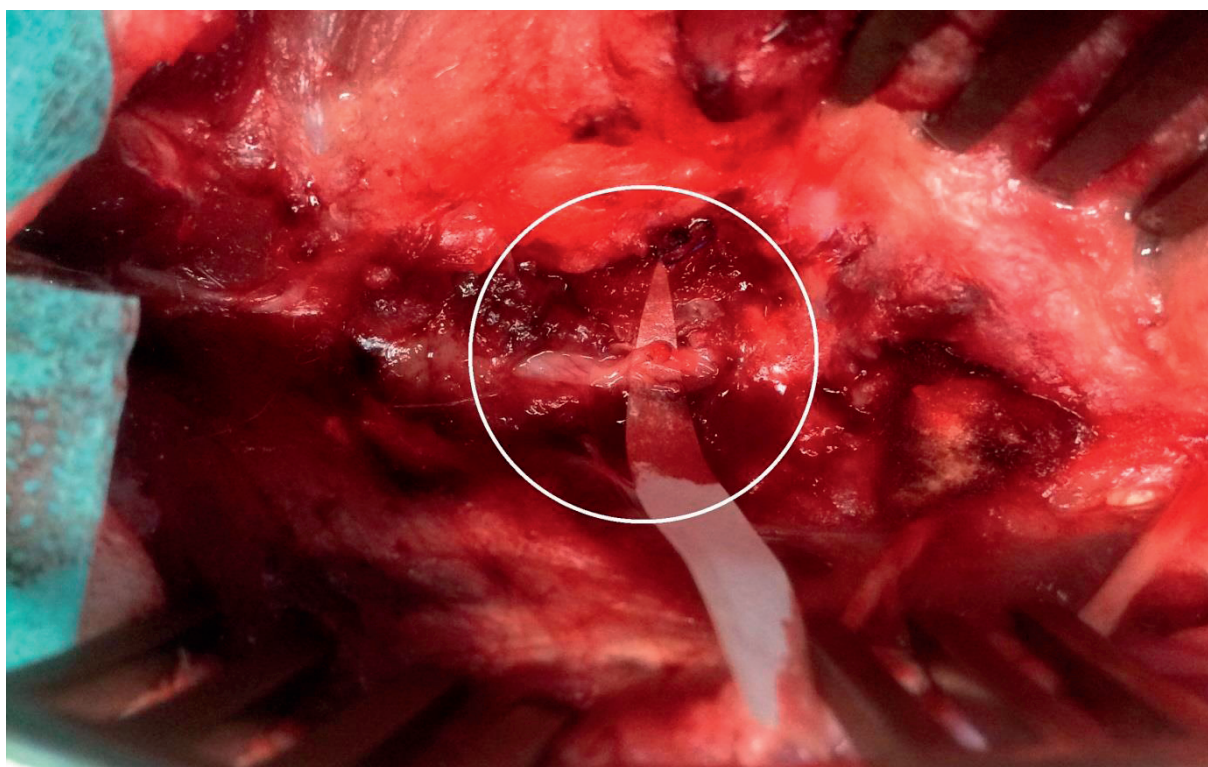
Obr. 7 : Peroperační foto – naložení elektrod k periferní stimulaci



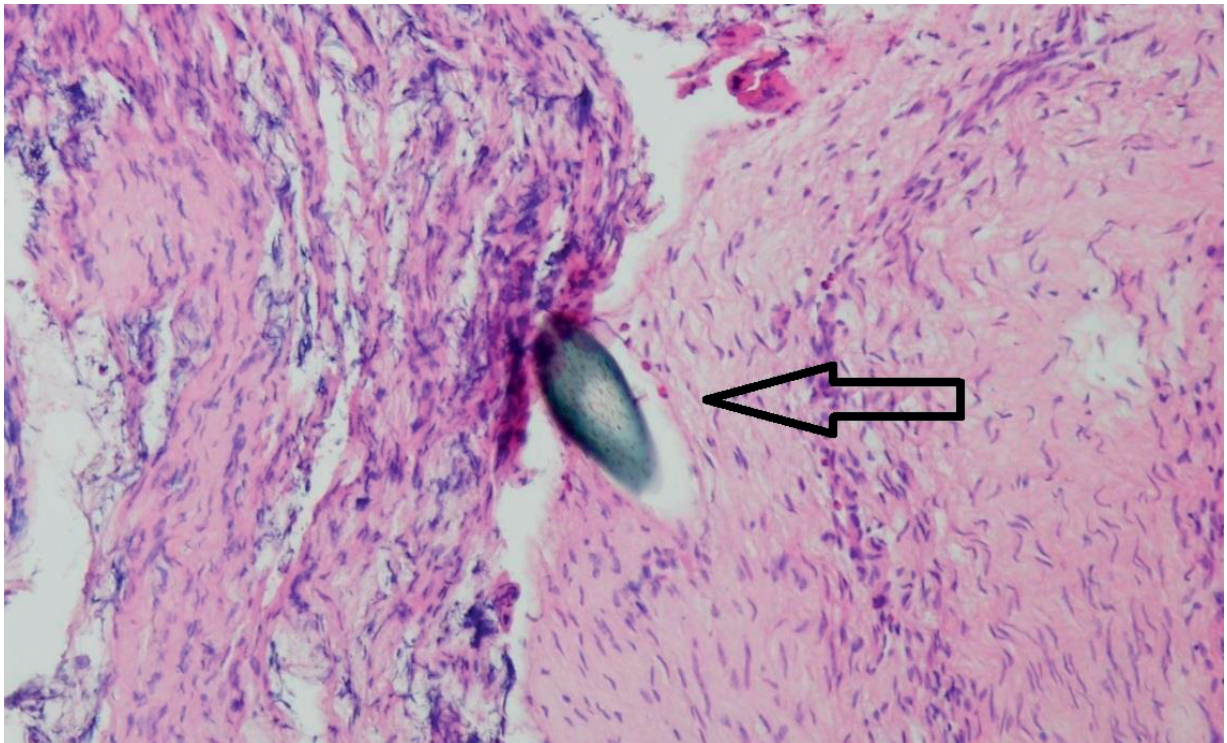
Obr. 8 : EMG odpověď detrusoru a sfinkteru, stimulace nad anastomosou



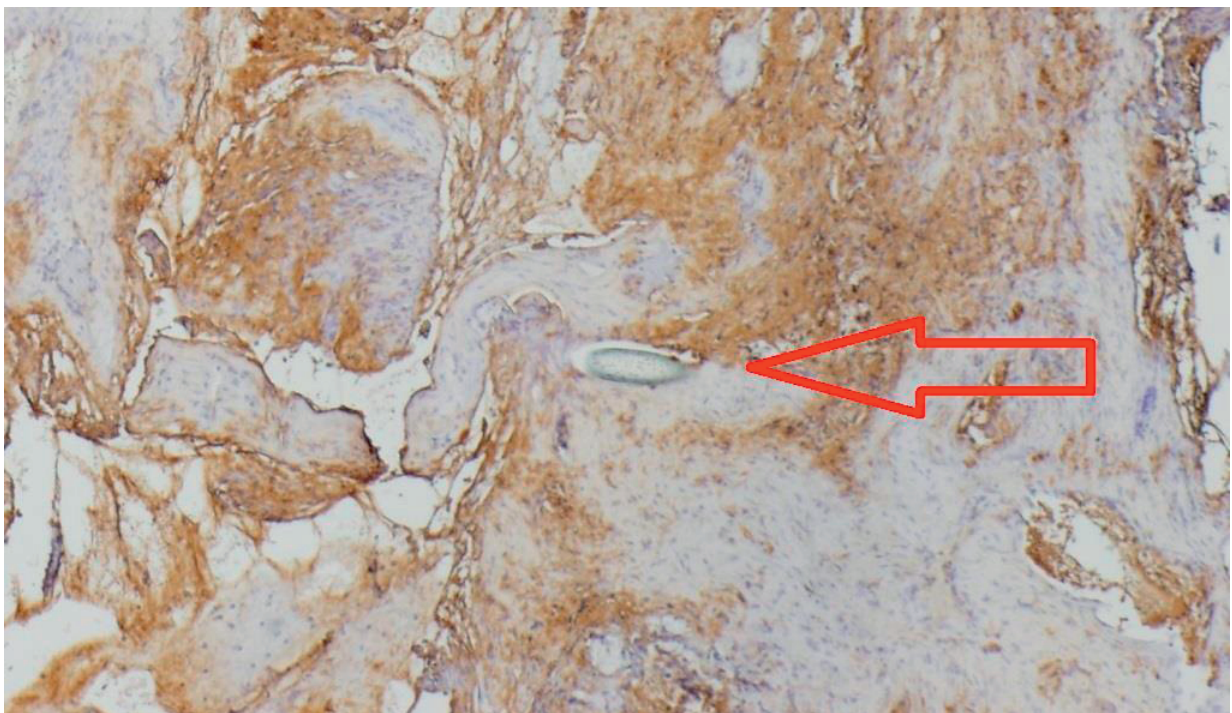
Obr. 9 : Záznam cystometrie - zvýšení intravesikálního tlaku (Pves) v průběhu stimulace



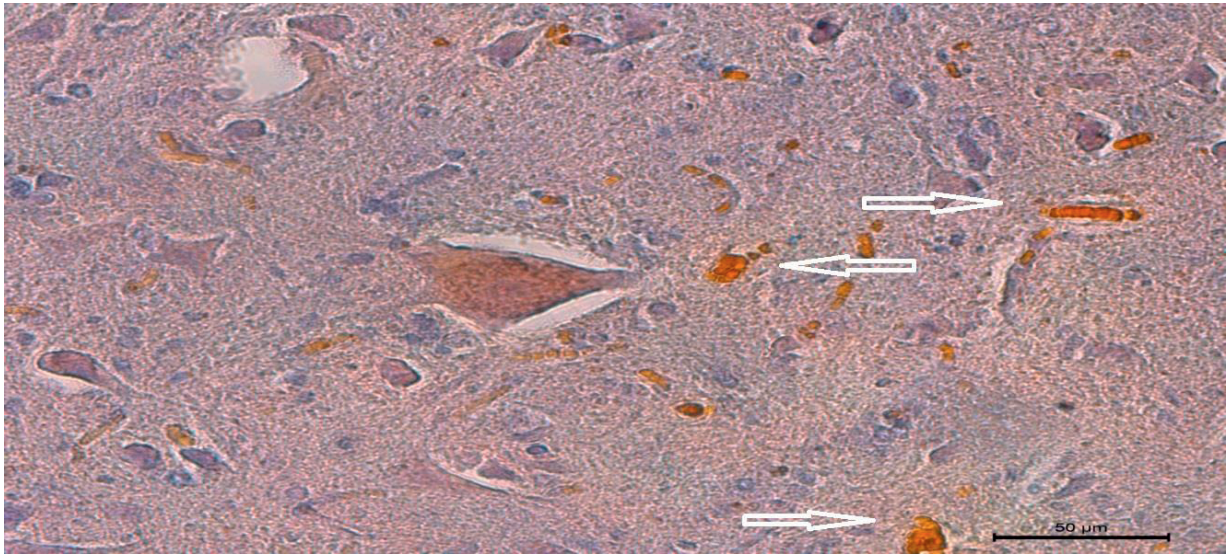
Obr. 10 : Peroperační foto – reoperace, anastomosa míšního kořene



Obr. 11 : Histologie - kořenová anastomosa s viditelným stehem, barvení HE



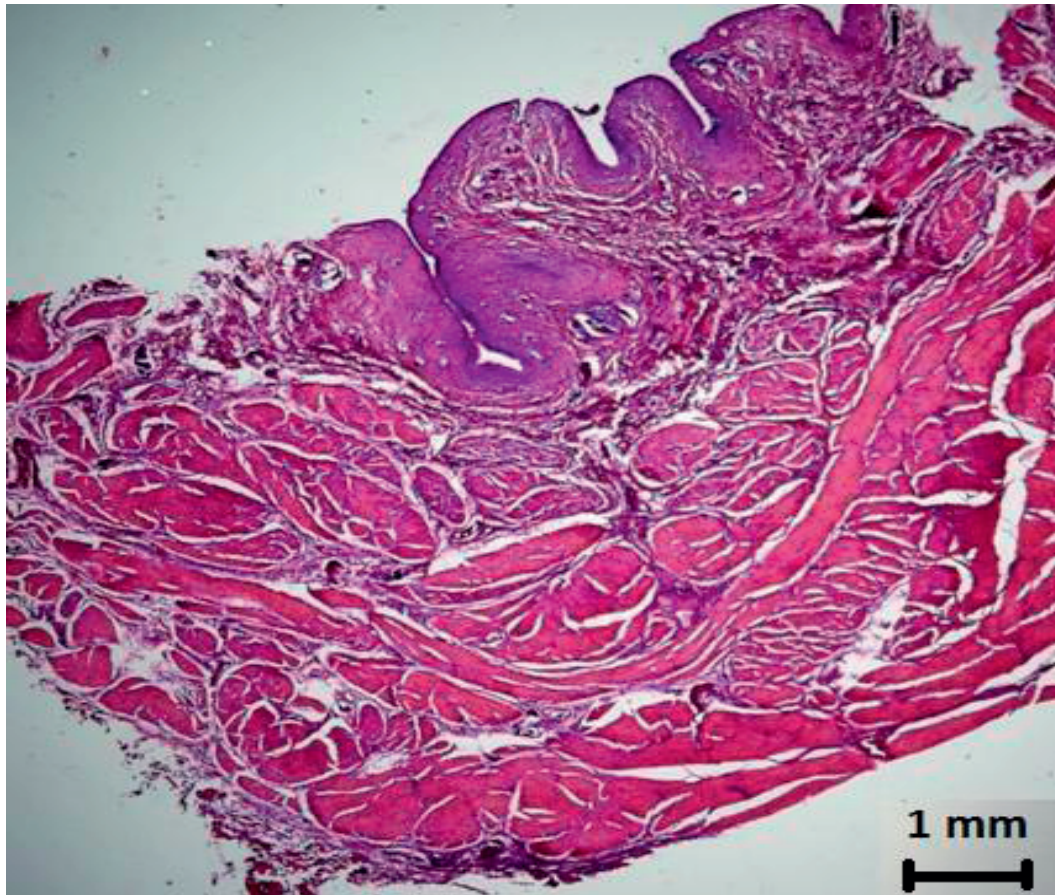
Obr. 12 : Histologie - kořenová anastomosa s viditelným stehem, pozitivní barvení S100



Obr. 13 : Histologická verifikace prorůstání axonů anastomosou – přítomnost křenové peroxidázy (HRP, rezavé částčky) v modifikovaném ventrálním míšním kořeni



Obr. 14 : Histologie - stěna močového měchýře králíka, peroperační biopsie. Barvení H-E.



Obr. 15 : Histologie - stěna lidského močového měchýře, peroperační biopsie. Archiv FN Brno, barvení H-E.



Obr.16 : Základní instrumentárium pokusu

8. Přednášková činnost s dedikací grantového projektu IGA MZ ČR NT 13871 – 4 :

Zerhau P., Husár M., Mackerle Z., Brichtová E.: Obnovení funkčních schopností močového měchýře – přehled současných možností, představení experimentální práce. 19. výroční konference Slovenskej urologické společnosti SLS, Martin, 6.- 8.6.2012

Zerhau P., Husár M., Mackerle Z., Brichtová E., Sochůrková D.: Somato - CNS – autonomní reflex jako možná alternativa léčby těžkých neurogenních poruch mikce. 58. výroční konference České urologické společnosti ČLS JEP, Ostrava, 31.10.-2.11.2012

Zerhau P., Husár M.: Posuny v diagnostice a léčbě neurogenních dysfunkcí dolních močových cest u dětí. XVIII. Moravskoslezské pediatrické dny s mezinárodní účastí, Ostrava, 23.-24.11.2012

Zerhau P.: Neurogenní dysfunkce – použití botulotoxinu, neuromodulace a neurostimulace, Vzdělávací kurz IPVZ, Subkatedra dětské urologie, 23.3.2013, Praha

Zerhau P., Mackerle Z., Husár M., Brichtová E., Sochůrková D., Göpfert E., Faldyna M.: Remodelace mikčního reflexního oblouku – realita nebo fikce? Setkání dětských urologů, nefrologů a pediatriků věnované 70. narozeninám doc.MUDr.Josefa Bašeho CSc., Deštné, 13.-14.9.2013

Mackerle Z., Brichtová E., Zerhau P.: Neurosurgical aspects of urinary bladder reinnervation in spina bifida patients, 41. Annual Meeting, ISPN 2013, 29.9.-3.10.2013, Mainz, Germany

Zerhau P., Mackerle Z., Husár M., Brichtová E., Sochůrková D., Göpfert E., Faldyna M.: Současné možnosti neurostimulací / neuromodulací dolních močových cest, 59. Kongres českých a slovenských dětských chirurgů, Kurdějov, 25.-27.9.2013

Zerhau P., Mackerle Z., Husár M., Brichtová E., Sochůrková D., Göpfert E., Faldyna M., Kubát M.: Experimentální využití močového měchýře králíka – co lze a nelze očekávat, Konference dětských urologů, nefrologů a pediatriků, Kurdějov, 29.-31.5.2014

Brichtová E., Sochůrková D., Mackerle Z., Zerhau P.: Neurosurgical aspects of urinary bladder reinnervation in spina bifida patients, 42nd Annual Meeting of the International Society for Pediatric Neurosurgery, Rio De Janeiro, Nov 9-13, 2014

Mackerle Z., Zerhau P., Brichtová E., Göpfert E., Sochůrková D., Husár M.: „Lumbar to sacral nerve rerouting“ (animal experiment results), Annual Meeting EANS 2015, Technical Advances in Neurosurgery, Madrid, Spain, 18.-21.10.2015,

Zerhau P., Mackerle Z., Husár M., Brichtová E., Sochůrková D., Göpfert E., Faldyna M., Kubát M.: Experimentální reinnervace močového měchýře vytvořením somato-autonomního reflexního oblouku – předběžné výsledky studie, 61. Výroční konference České urologické společnosti ČLS JEP, Olomouc, 21.-23.10.2015

Zerhau P., Husár M., Mackerle Z., Sochůrková D., Brichtová E., Göpfert E., Faldyna M., Kubát M.: Urinary bladder reinnervation with creation of a „Somato-Autonomic“ reflex pathway in rabbits, 35th Congress of the Societe Internationale d’Urologie, Melbourne, 15.-18.10.2015

Zerhau P., Husár M., Mackerle Z., Brichtová E., Sochůrková D., Kubát M., Göpfert E., Faldyna M.: The creation of the skin-CNS-bladder reflex arc – an experimental verification, 26th congress of the European Society for Paediatric Urology, Prague, 14.-17.10.2015

Mackerle Z., Zerhau P., Brichtová E., Sochůrková D.: „Lumbar to sacral nerve rerouting“ (Výsledky animálního experimentu), Výroční Kongres České Neurochirurgické Společnosti, Olomouc 10.-12.6.2015

Mackerle Z., Zerhau P., Brichtová E.: Neurosurgical alternatives to neuromodulation in neurogenic bladder, Jubilee World Congress to the 80th Anniversary of the Founding of the ICS in Prague and in Pilsen in conjunction with 29th European Federation Congress of the Interantional College of Surgeon, Plzeň, 9.-12.9. 2015

9. Publikační činnost s dedikací grantového projektu IGA MZ ČR NT 13871 – 4 :

Zerhau P., Husár M., Mackerle Z., Brichtová E.: Obnovení funkčních schopností močového měchýře – přehled současných možností, představení experimentální práce. Abstrakta konference. Klinická urológia 2012, 8 : 24-25, ISSN 1336-7579

Zerhau P., Husár M., Mackerle Z., Brichtová E., Sochůrková D.: Somato - CNS – autonomní reflex jako možná alternativa léčby těžkých neurogenních poruch mikce. Abstrakta konference. Ces Urol 2012, 16 (Suppl 1) : 54, ISSN 1211-8729

Zerhau P., Husár M.: Posuny v diagnostice a léčbě neurogenních dysfunkcí dolních močových cest u dětí. In : Aktuality v dětské urologii, ortopedii, otorinolaryngologii a onkologii, s. 21-23. Zlín, 2012, ISBN 978-80-87735-02-2

Zerhau P., Mackerle Z., Husár M., Brichtová E., Sochůrková D., Göpfert E., Faldyna M.: Remodelace mikčního reflexního oblouku – realita nebo fikce? In : Aktuality v dětské urologii, Tribun EU, Brno, 2013, 94s., ISBN 978-80-263-0507-1.

Mackerle Z., Brichtová E., Zerhau P.: Neurosurgical aspects of urinary bladder reinnervation in spina bifida patients, Conference abstracts, Childs Nerv Syst, 2013, 29, s.1745, **IF 1,114**

Zerhau P., Mackerle Z., Husár M., Brichtová E., Sochůrková D., Göpfert E., Faldyna M.: Současné možnosti neurostimulací / neuromodulací dolních močových cest, 59. Kongres českých a slovenských dětských chirurgů, Kurdějov, abstrakta konference, s.94, 2013, ISBN 978-80-85825-73-2

Zerhau P., Mackerle Z., Husár M., Brichtová E., Sochůrková D., Göpfert E., Faldyna M., Kubát M.: Experimentální využití močového měchýře králíka – co lze a nelze očekávat, Abstrakta konference. Čes Urol 2014, 18(2):172 ISSN 1211-8729

Zerhau P., Mackerle Z., Husár M., Brichtová E., Sochůrková D., Göpfert E., Faldyna M., Kubát M.: Experimentální využití močového měchýře králíka – co lze a nelze očekávat, In: Zerhau P., Kočvara R.: Aktuality v dětské urologii 2014, s.54, ISBN 978-80-85825-74-9

Zerhau P., Mackerle Z., Husár M., Brichtová E., Sochůrková D., Göpfert E., Faldyna M.: Limitations in using rabbit bladders in electrophysiological and urodynamic experiments. Veterinární medicína, 2014, 59, 8: 376-381. ISSN 0375-8427. **IF 0,756, 1. cena ČUS za nejlepší vědeckou publikaci za rok 2014**, kategorie Původní vědecká práce publikovaná v časopisu s IF

Zerhau P., Mackerle Z., Husár M., Brichtová E., Sochůrková D., Göpfert E., Faldyna M., Kubát M.: Experimentální reinnervace močového měchýře vytvořením somato-CNS-autonomního reflexního oblouku – předběžné výsledky studie, Abstrakta konference. Čes Urol 2015, 19(3, Suppl.B), ISBN 978-80-7471-123-7

Zerhau P., Husár M., Mackerle Z., Brichtová E., Sochůrková D., Kubát M., Göpfert E., Faldyna M.: The creation of the skin-CNS-bladder reflex arc – an experimental verification,

Abstracts book of the 26th congress of the European Society for Paediatric Urology in Prague, oct.2015

Brichtová E., Sochůrková D., Mackerle Z., Zerhau P.: Neurosurgical aspects of urinary bladder reinnervation in spina bifida patients, 42nd Annual Meeting of the International Society for Pediatric Neurosurgery, Rio de Janeiro, Nov 9-13, 2014, Abstracts in Childs Nerv Syst, 2014, 30, 1944, **IF 1,114**

Zerhau P., Husár M., Mackerle Z., Sochůrková D., Brichtová E., Göpfert E., Faldyna M., Kubát M.: Urinary bladder reinnervation with creation of a „Somato-Autonomic“ reflex pathway in rabbits, SIU 2015, World Journal of Urology, vol 33, issue 1, suppl., print ISSN 0724-4983, online ISSN 1433-8726, **IF 2,666**

Mackerle Z., Brichtová E., Zerhau P., Göpfert E., Sochůrková D., Husár M., Jančálek R.: Neurostimulace, neuromodulace a neurotizace v terapii neurogenního močového měchýře, Česk Slov Neurol, 2015; 78/111(1): 83-87, **IF 0,165**

Mackerle Z., Zerhau P., Göpfert E., Sochůrkova D, Husár M., Brichtová E.: Lumbar to sacral nerve root anastomosis in the treatment of neurogenic bladder (animal experiment), European Surg, 2016, v recenzním řízení, **IF 0,274**

10. Literatura :

1. Hanuš T. Intermitentní katetrizace močového měchýře. Čas Lék Čes. 1983,122:1135 – 1137.
2. Hanuš T. Farmakologické ovlivnění dynamiky dolních cest močových. Rozhl Chir. 1982,1: 42-46.
3. Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB et al. Effects of botulinum-A toxin on detrusor sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. J Urol.1988,139:919-922.
4. Krhut J, Kopecký J, Mainer K. Transuretrální injekce botulinumtoxinu v léčbě neurogenní hyperaktivity detrusoru. Čes Urol. 2003,1:29-32.
5. Krhut J. Terapie neurogenních mikčních poruch. In: Krhut J et al. Neuroulogie, Galén,2005,1.vyd.,35-48.
6. Jonas U, Heine JP, Tanagho EA. Studies on the feasibility of urinary bladder evacuation by direct spinal cord stimulation I. Parameters of most effective stimulation. Invest Urol 1975; 13(2):142– 150.
7. Hald T, Agrawal G, Kantrowitz A. Studies in stimulation of the bladder and its motor nerves. Surgery 1966; 60(4):848– 856.
8. Godec C, Cass AS, Ayala GF. Bladder inhibition with functional electrical stimulation. Urology. 1975,6:663-666.
9. Brindley GS, Polkey CE, Rushton DN, Cardozo L. Sacral anterior root stimulator for bladder kontrol in paraplegia: the first 50 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986; 49(10):1004–1014.
10. Tanagho EA, Schmidt RA, Orvis BR. Neural stimulation for kontrol of voiding dysfunction: a preliminary report in 22 patients with serious neuropathic voiding disorders. J Urol 1989; 142(2):340– 345.
11. Sauerwein D, Bersch U. Operative therapy of the spastic bladder: sacral deafferentation (SDAF) and anterior root stimulation (SARS). J Urol. 1990,143:357.
12. Doležel J, Cejpek P, Miklánek D. Sakralni deaferentace a neurostimulace předních kořenů míšních v léčbě neuropatického močového měchýře u pacientů s kompletní transverzální míšní lézí – první klinické zkušenosti. Rozhl Chir. 2002;81:203–209.
13. Doležel J. Implementace sakrální deaferentace a neurostimulace sakrálních předních kořenů míšních do systému zdravotní péče o pacienty s transverzálními míšními lézemi v České republice. Habilitační práce. Brno, Masarykova univerzita, 2009.
14. Madersbacher H, Kiss G, Mair D. Wertigkeit der peripheren Elektrostimulation bei neurogener blasenentleerungsstörung. Urologe (B). 1996,36:172-176.
15. Previnaire JG, Soler JM, Perrigot M. Is there a place for pudendal nerve maximal electrical stimulation for the treatment of detrusor hyperreflexia in spinal cord injury patients? Spinal Cord. 1998,36:100-103.
16. Stoller M. Needle stimulation (through the skin) for the treatment of incontinence. Quality Care. 1998,16:1-4.
17. Krhut J, Mainer K. Roční zkušenosti s využitím aferentní neurostimulace v léčbě hyperaktivního měchýře a syndromu pánevní bolesti. Praktická gynekologie. 2001,3:44-48.

18. Rejchrt M., Binek B., Schmidt M. Zhodnocení výsledků léčby hyperaktivity detrusoru perkutánní rezonanční elektromagnetickou neurostimulací (PRENS) a periferní neurostimulací nervus tibialis posterior (PTNS). *Ces Urol.* 2013;17(Suppl 1):39.
19. Rejchrt M. Využití neuromodulace v léčbě dysfunkcí dolních močových cest. *Ces Urol.* 2012, 16(1):5-12.
20. Tanagho EA, Schmidt RA. Electrical Stimulation in the clinical management of the neurogenic bladder. *J Urol.*1988,144:1331-1339.
21. Houdek M. Neuromodulace. Praha: Grada Publishing 2007, 27-28
22. Haninec P, Kaiser R. Operační léčba poranění plexus brachialis. *Cesk Slov Neurol N* 2011; 74/107(6):619–630.
23. Kilvington B, Report C. An investigation on the regeneration of nerves, with regard to surgical treatment of certain paralysis. *British Medical Journal.* 1907;1:988.
24. Carlsson CA, Sundin T. Reconstruction of afferent and efferent nervous pathways to the urinary bladder in two paraplegic patients. *Spine.* 1980; 5:37–41.
25. Gomez-Amaya SM, Barbe MF, de Groat WC, Brown JM et al. Neural reconstruction methods of restoring bladder function. *Nat Rev Urol.* 2015;12(2):100–118.
26. Frazier CH, Mills CK. Intradural root anastomosis for the relief of paralysis of the bladder. *Journal of the American Medical Association.* 1912; 59:2202–2206.
27. Carlsson CA, Sundin T. Reconstruction of afferent and efferent nervous pathways to the urinary bladder in two paraplegic patients. *Spine.*1980;5:37–41.
28. Trumble H. Experimental reinnervation of the paralyzed bladder. *Med J Aust.* 1935;1
29. Brown JM, Barbe MF, Albo ME, Lai HH, Ruggieri MR sr. Anatomical feasibility of performing intercostal and ilioinguinal nerve to pelvic nerve transfer: a possible technique to restore lower urinary tract innervation. *J Neurosurg Spine* 2012;17(4):357– 362.
30. Rao CR, Bruce AW, Lywood DW, Robertson DM. Reinnervation of the neurogenic bladder with somatic motor nerves. *Investigative urology.*1971;9:59–63.
31. Xiao CG, Schlossberg SM, Morgan CW, Kodama R. A possible new reflex pathway for micturition after spinal cord injury. *J Urol.* 143,1990:356A
32. Xiao CG, Godec C. A possible new reflex pathway for micturition after spinal cord injury. *Spinal Cord.* 1994; 32:300–307.
33. 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.
34. Xiao CG, et al. An artificial somatic-central nervous system-autonomic reflex pathway for controllable micturition after spinal cord injury: preliminary results in 15 patients. *J Urol.* 2003;170:1237–1241.
35. Xiao CG, et al. An artificial somatic-autonomic reflex pathway procedure for bladder control in children with spina bifida. *J Urol.* 2005;173:2112.
36. Xiao C-G. Reinnervation for neurogenic bladder: historic review and introduction of a somatic-autonomic reflex pathway procedure for patients with spinal cord injury or spina bifida. *Eur Urol.* 2006;49:22–29.

37. 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.
38. Peters KM, et al. Outcomes of lumbar to sacral nerve rerouting for spina bifida. *J Urol*. 2010;184:702–708.
39. 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.
40. 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.
41. Wang J, Hou Ch, Jiang J, Li Qi et al. Selection of the sacral nerve posterior roots to establish skin-CNS-bladder reflex pathway : an experimental study in rats. *Microsurg* 2007,27:118-124.
42. Yoshimura N, Chancellor MB (2012). Physiology and pharmacology of the bladder and urethra. In: *Campbell-Walsh Urology*, 10th ed, vol 3, Elsevier Saunders, Philadelphia, 1786-1834

Příloha č. 6

Zerhau P, Husár M, Brichtová E, Mackerle Z, Šmakal O, Vrána J. :

Experimental Electrophysiological and Pressure Responses of Urinary Bladder Detrusor to Lumbar to Sacral Nerve Rerouting - An Animal Study with Negative Results.

Urol Int 2016;97(4):421-428 Epub 2016 Oct 28.

Experimental Electrophysiological and Pressure Responses of Urinary Bladder Detrusor to Lumbar to Sacral Nerve Rerouting – An Animal Study with Negative Results

Pavel Zerhau^a Zdeněk Mackerle^b Matej Husár^a Daniela Sochůrková^b
Eva Brichtová^b Eduard Gopfert^c Martin Faldyna^c Martin Kubát^a Ladislav Plánka^a

^aDepartment of Pediatric Urology, Clinic of Paediatric Surgery, Orthopaedics and Traumatology, University Hospital and Masaryk University, ^bClinic of Neurosurgery, University Hospital of St. Anna and Masaryk University Brno, and ^cVeterinary Research Institute, Brno, Czech Republic

Key Words

Neurostimulation · Nerve rerouting · Micturition reflex arc · Ventral spinal roots · Detrusor response

Abstract

Background/Aims/Objectives: To verify the transfer of evoked potentials through anastomosis of an experimentally created micturition reflex arc and to detect said potentials directly on the detrusor and sphincter of rabbit urinary bladder. **Methods:** During 2013–2015, 17 rabbits were operated upon and measurement followed during reoperation 3–16 months later. Suitable ventral spinal roots were electrophysiologically detected following laminectomy, and a somatic-central nervous system-autonomic micturition reflex arc was created. During reoperation, the ventral root was stimulated above and below the anastomosis, the evoked potentials on the bladder detrusor and sphincter were measured, and intravesical pressure was monitored. **Results:** With stimulation above the anastomosis, 9 animals (53%) displayed a urinary bladder detrusor response and 7 (41%) a sphincter response. Four rabbits (24%) had elevated intravesical pressure. During the control stimulation below the anastomosis, we detected a detrusor response in 7 animals (41%), a sphincter response in 5 (29%), and elevated pressure in 4 (24%). Nei-

ther induction of micturition nor decrease in external sphincter activity occurred. **Conclusions:** Creation of a somatic-CNS-autonomic reflex arc is technically possible. However reflex activity transferring through the anastomosis is detectable on the detrusor only in some individuals, and is unable to induce a micturition reflex with or without accompanying detrusor-sphincter dyssynergia.

© 2016 S. Karger AG, Basel

Introduction

Possible treatments for neurogenic conditions of the urinary bladder range widely from medication with intermittent catheterization to urinary bladder augmentation. In addition to these classical approaches, efforts are being made to intervene closer to the cause by influencing the damaged innervation of the lower urinary tract [1]. Neurostimulation is understood as directly affecting the target organ, neuromodulation as affecting the nerve center by stimulating its afferent pathways and reinnervation as restoring nerve function with the aid of another, undamaged nerve. However, all of these methods have their limits and are still being developed [2].

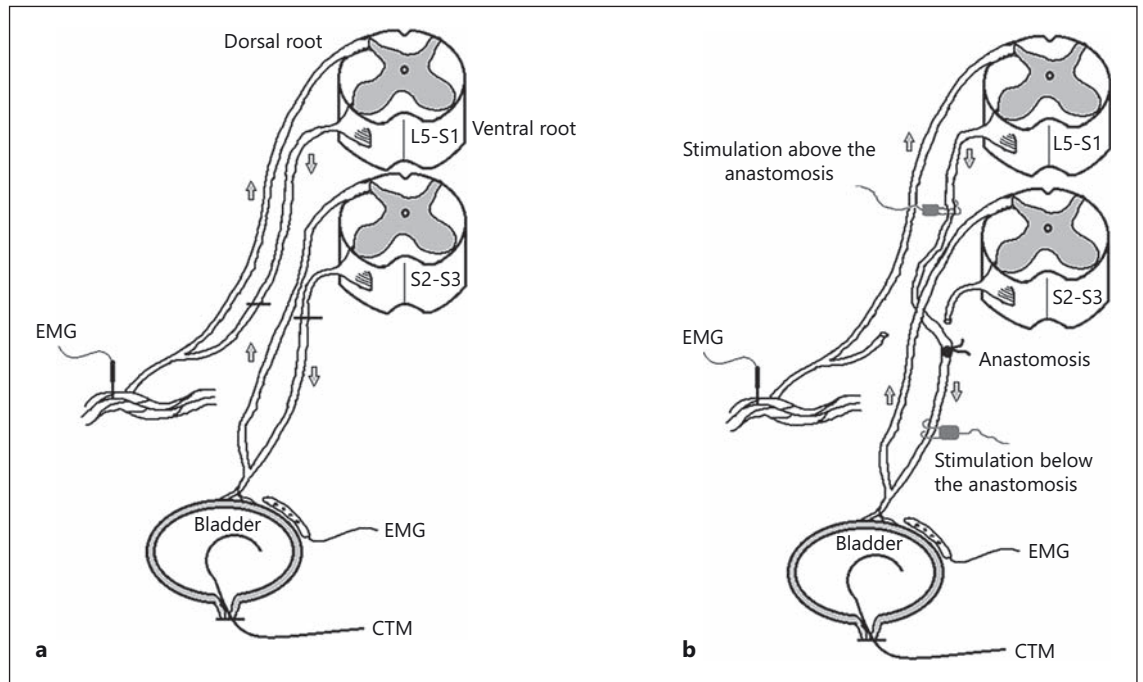


Fig. 1. Diagram of artificial micturition reflex arc, before (a) and after surgery (b).

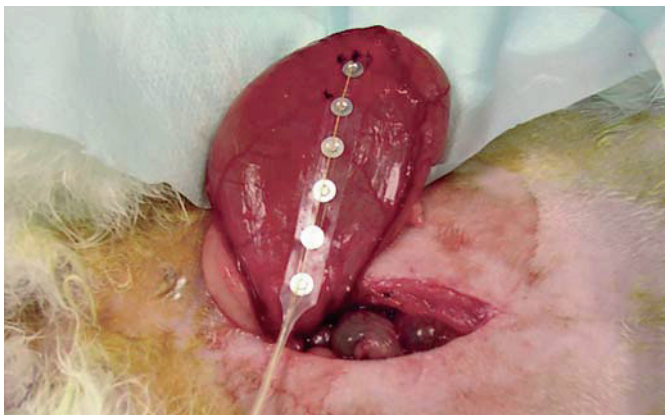


Fig. 2. Perioperative photo – strip electrode on rabbit urinary bladder.

The most discussed and controversial method is lumbar to sacral nerve rerouting, an artificial skin–central nervous system–bladder reflex pathway [3]. The main premise for establishing such a neural arc is that the somatic axons are able to regenerate on the preganglionic autonomic nerve and thus convey the somatic reflex activity to the smooth muscle of the bladder. A ventral spinal root (most frequently L5) is used as the source of action potential, and after transection, its proximal stump

is connected to the distal stump of another transected ventral root, most frequently S3. This root constitutes the efferent part of the potentially damaged micturition center (fig. 1).

This method's greatest shortcoming is that it has been carried out successfully by only a single research team associated with Professor Xiao [4, 5], while experiments to apply it at other laboratories have fallen well short of achieving similar results [6–8] and sometimes have even resulted in negative effects for the patient [9].

The objective of the present study is to experimentally verify the transfer of evoked potentials across the anastomosis of a newly created micturition arc and to detect them directly on the urinary bladder detrusor. Heretofore, this has not been described in the literature (fig. 2).

Methods

During 2013–2015, 17 male rabbits weighing 3.2–4.8 kg (mean 4.21 kg) were operated upon and measurements were taken during reoperation. Under general anesthesia (induced first with xylazine 20 mg/ml + butorphanol 0.3 mg/kg, followed by ketamine 25 mg/kg and propofol 15 mg/kg), the rabbits underwent laparotomy first in the supine position, had a bipolar strip electrode (Cardion, Brno, Czech Republic) positioned and fixed to the urinary bladder (fig. 2), had a needle electrode inserted into the anal sphincter and had a 10-Fr catheter inserted through the urethra to

measure intravesical pressure (P_{ves}). After the abdominal wall was closed, in the prone position, the spine was reached by a sagittal incision above the lumbosacral junction, laminectomy was performed covering L5–S3 and left ventral spinal roots were identified through electromyography (EMG, TruTrace EMG, Alien technic, Hronov, Czech Republic; fig. 3) and cystometry (CTM, UD 5500 unit, Dantec, Skovlunde, Denmark). As donor roots, we always selected those (usually L5–S1) whose stimulation resulted in the largest response of suitable muscle segments of the left hind limb. Recipient roots were then those (usually S2–S3) whose stimulation resulted in the largest detrusor response. A fine bipolar hook stimulating electrode (Renix International, Sialkot, Pakistan) was used for stimulation with stimulus intensity 0.5–2.0 mA, pulse width 0.05–0.200 μ s and standard train 5 Hz for 4 s. After root transection, the donor root was anastomosed intradurally and end-to-end to the distal stump of the recipient root (fig. 4) using a synthetic non-absorbable 8/0 monofilament thread. The suture location was marked with a colored stitch, the dura mater underwent plastic surgery and the surgical wound was closed layer by layer.

After 3–16 months (mean 8.7, median 9), the rabbits underwent reoperation in a manner identical to that of the initial operation and the created anastomosis's functionality was verified by stimulating the donor root above and below the anastomosis. Evoked potentials on the detrusor and sphincter of the urinary bladder as well as P_{ves} were monitored (fig. 5, 6).

The largest evoked potentials and P_{ves} in repeated measurements were always recorded in the result tables. Statistical processing was selected as appropriate to the number of positive results (mean, median, non-parametric Wilcoxon test).

In animals where local findings on the spine, specifically the anastomosed root, permitted, a sample was collected for histological examination (fig. 7).

Animal experiments complied with Act No. 246/92 Sb. and were approved by the Branch Commission for Animal Welfare of the Ministry of Agriculture of the Czech Republic (No. 22-2012; register No. 1400).

Results

Primary Operation – Creation of a New Reflex Arc

During the first operation, L5–S1 roots were used as donors and sutured to S2–S3 roots to form anastomoses with the root one position distant. Table 1 presents individual roots and their anastomoses. All 17 rabbits having undergone surgery and measurement (table 2) showed positive EMG detrusor response to stimulation of the recipient root to which the donor root had been sutured. The detected amplitudes were 25–1,000 μ V (mean 142.6, median 50) at current intensity 0.5–2.0 mA (mean 1.1, median 1). A response detectable by CTM occurred in 11 animals, but never at a level sufficient to cause micturition. P_{ves} elevation was highly variable both among animals and among repeated measurements of a single individual and did not depend on the stimulation parameters.



Fig. 3. Perioperative photo – hook electrode stimulation of spinal root.

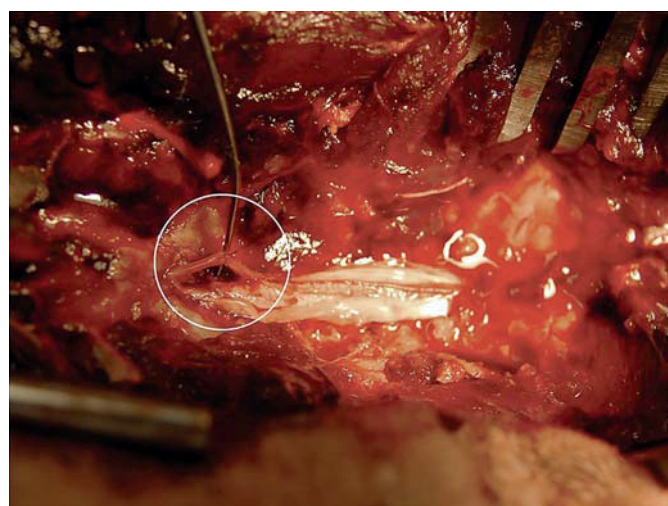


Fig. 4. Perioperative photo – spinal root suture.

Electrophysiological Root Stimulation above the Anastomosis (Table 3)

During reflex arc stimulation above the anastomosis, a response was measured in the urinary bladder detrusor of 9 animals (53%) in total. The detected amplitude range was 1.0–15 μ V (mean 12, median 10). Seven animals had reliably detectable and electrophysiologically valid sphincter responses with amplitudes of 5–1,500 μ V (41%), while a further 2 (3%) had responses that were minimal or not objectively assessable. Elevated P_{ves} occurred in 4 rabbits (24%) with amplitudes of 3–15 cm H₂O (mean 9, median 9). Micturition was not induced in any animal nor was external sphincter activity ever inhibited during a confirmed detrusor contraction

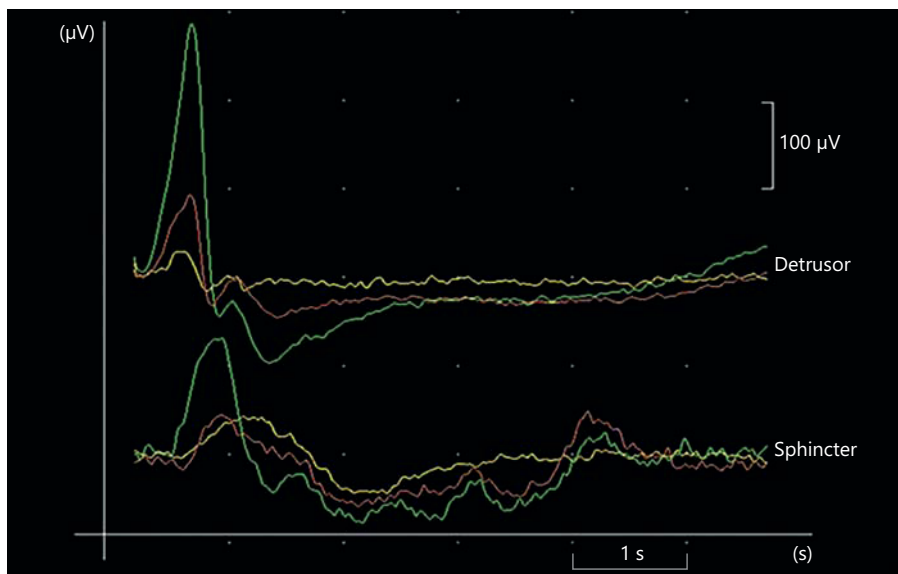


Fig. 5. EMG detrusor and sphincter responses, stimulation above anastomosis.

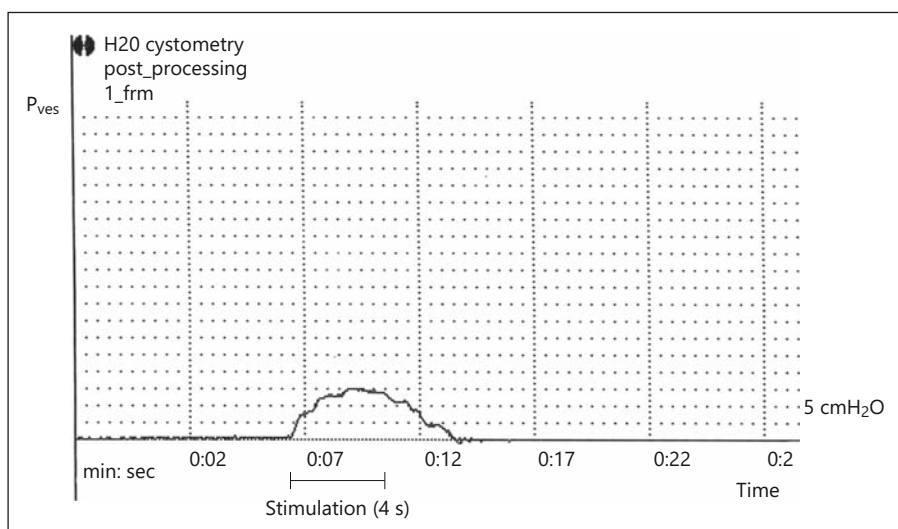


Fig. 6. Cystometry record – elevated intravesical pressure (P_{ves}) during stimulation.

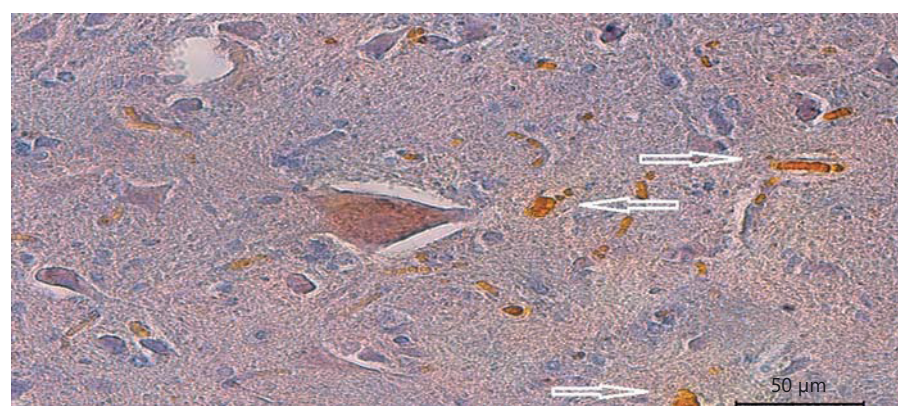


Fig. 7. Histologic verification of axon growth through anastomosis – presence of horseradish peroxidase (rust particles) in modified ventral spinal root.

(EMG, elevated P_{ves}). Conversely, sphincter activity was rather substantial in 5 cases (300–1,500 μV , mean 1,000 μV).

Control Electrophysiological Root Stimulation below Anastomosis (Table 4)

During reflex arc stimulation below the anastomosis, a response was measured in the urinary bladder detrusor of a total of 7 animals (41%). The detected amplitude range was 4.0–12 μV (mean 5.9, median 5). Five (29%) animals displayed unambiguous sphincter responses with amplitudes of 3–1,000 μV (mean 362, median 300) and the remaining animals either had no response or did not have unambiguously discernible responses. Elevated P_{ves} occurred in 4 rabbits (24%) with amplitudes of 3–13 cm H_2O (mean 7.75, median 7.5). Micturition was not induced in any animal nor was external sphincter activity ever inhibited during confirmed detrusor activity. Sphincter activity was rather substantial in 3 animals (300–1,000 μV , mean 600 μV).

Differences in amplitude of evoked detrusor potentials and sphincter potentials between root stimulation above and below the anastomosis were not statistically significant as evaluated by the Wilcoxon test ($p = 0.066$ and $p = 0.208$, respectively), demonstrating that signals could easily pass through the anastomosis.

Complications

Among animals that had undergone reoperation, there were instances of unilateral (3 animals) and bilateral (2) hind limb paresis, testicular hernia (5), decreased body weight (3), spinal canal inflammation (1), rectal prolapse (1), urinary incontinence (4), conus medullaris lesion (1) and macroscopically apparent thickening of the urinary bladder wall with increased volume (6). Five animals had no complications (clinically, urinary bladder, spinal canal), but this did not correlate with positive experimental reflex arc results.

Discussion

It is clear from table 2 that during the first operation, ventral root stimulation resulted in sufficiently strong evoked potentials at the detrusor. In no similar experiment within the available literature did we find detection of potentials directly on the effector (detrusor).

We consider our method for selecting roots to create a new reflex arc to be more exacting than that stated by the original authors [3, 4]. Detrusor innervation never originates from just a single root, but some roots have the

Table 1. Frequency of used root anastomoses

Anastomosis	Count	%
L5–S2	5	29.4
S1–S3	1	5.88
L6–S2	6	35.2
L6–S3	1	5.88
S1–S2	4	23.5
Total	17	100
Mean	3.4	19,972
Median	4	23.5
Maximum	6	35.2
Minimum	1	5.88

Table 2. First operation – stimulation parameters and detrusor response of rabbits

Rabbit number	Detrusor	Amplitude	Intensity	P_{ves} elevation
8	+	1,000	2	–
11	+	250	0.5	–
14	+	50	1	+
15	+	25	1.5	+
16	+	50	1.5	+
19	+	300	0.5	+
20	+	25	1.5	+
23	+	300	1	+
24	+	50	1.5	+
26	+	25	1	+
29	+	50	1	+
33	+	50	1	+
34	+	50	1.5	–
36	+	50	1	–
37	+	50	1	–
41	+	50	1	+
42	+	50	0.5	–
Mean		142.647059	1.1176471	
Median		50	1	
Maximum		1,000	2	
Minimum		25	0.5	

strongest responses. Although direct detection of potentials on the detrusor enabled us to use (by this selection) S2–S3 as recipient roots (table 1), Xiao and Godec [3] strictly stated L6 for rats and S1 for cats [10] without measuring detrusor responses. Nevertheless, he reported 100% positive results for both rats and cats (!).

Ventral root transection, used physiologically also for motor innervation, results in partial paresis in the corresponding myotome among animals having undergone surgery. Xiao et al. [10] did not mention any complications in his first study, while for cats he reported only light

Table 3. Root stimulation above the anastomosis; detrusor and sphincter response

Rabbit number	Anastomosis	Months since 1st surgery	EMG detrusor	EMG sphincter	P _{ves.} elevation
8	L5-S2	5	+2 µV	–	–
11	S1-S3	8	+10 µV	–	–
14	L6-S2	14	+1 µV	+1 µV	–
15	L6-S2	3	–	–	–
16	L6-S3	9	–	+2 µV	–
19	L6-S2	14	+15 µV	+1,500 µV	15 cm H ₂ O
20	L5-S2	16	–	+10 µV	–
23	L5-S2	6	–	–	–
24	L5-S2	11	–	–	–
26	S1-S2	10	+50 µV	+5 µV	–
29	S1-S2	10	+15 µV	+1,500 µV	10 cm H ₂ O
33	L6-S2	9	–	–	–
34	S1-S2	8	–	–	–
36	S1-S2	9	+2 µV	+300 µV	–
37	L5-S2	6	+5 µV	+1250 µV	8 cm H ₂ O
41	L6-S2	4	–	–	–
42	L6-S2	5	+10 µV	+500 µV	3 cm H ₂ O
	Mean	8.647058824	12.22222222	563.1111111	9
	Median	9	10	300	9
	Maximum	16	50	1,500	15
	Minimum	3	1	1	3

Table 4. Root stimulation below the anastomosis; detrusor and sphincter response

Rabbit number	Anastomosis	Months since 1st surgery	EMG detrusor	EMG sphincter	P _{ves.} elevation
8	L5-S2	5	+5 µV	–	–
11	S1-S3	8	+5 µV	–	–
14	L6-S2	14	–	–	–
15	L6-S2	3	–	–	–
16	L6-S3	9	–	–	–
19	L6-S2	14	+5 µV	+3 µV	13 cm H ₂ O
20	L5-S2	16	–	–	–
23	L5-S2	6	–	–	–
24	L5-S2	11	–	–	–
26	S1-S2	10	+12 µV	+5 µV	–
29	S1-S2	10	–	–	8 cm H ₂ O
33	L6-S2	9	–	–	–
34	S1-S2	8	–	–	–
36	S1-S2	9	+5 µV	+500 µV	–
37	L5-S2	6	+4 µV	+300 µV	7 cm H ₂ O
41	L6-S2	4	–	–	–
42	L6-S2	5	+5 µV	+1,000 µV	3 cm H ₂ O
	Mean	8.647058824	5.857142857	361.6	7.75
	Median	9	5	300	7.5
	Maximum	16	12	1,000	13
	Minimum	3	4	3	3

Table 5. Frequency of individual root anastomoses and their ability to transfer evoked potentials to the detrusor

Anastomosis	Number	Root stimulation	%
L5–S2	5	2	11.7
S1–S3	1	1	5.8
L6–S2	6	3	17.5
L6–S3	1	–	–
S1–S2	4	3	17.5
Mean		2.25	
Median		2.5	
Maximum		3	
Minimum		1	

limb muscle atrophy during the first 5 months after surgery that disappeared after a year. In a later study, he reported manifest paresis in 5% of patients [4]. In our study, unilateral hind limb paresis was found 3 times (18%) and paraparesis twice (12%).

Stimulating the new reflex arc above the ventral root anastomosis resulted in a detectable detrusor response in 53% of measured animals. Together with histological examinations (fig. 7), this result can be considered unambiguous evidence that signals could easily pass through the anastomosis and the new reflex arc. In this case, however, the amplitude of evoked potentials on the detrusor was considerably lower than when the original recipient root was stimulated. Considering selection of this recipient root (the efferent part of the arc), the largest responses were recorded when the S2 root was used (table 5). Seven of the 9 positive detrusor responses were accompanied by elevated sphincter amplitude, while the sphincter could not be assessed in the other 2 animals and so we cannot discuss its inhibition or potentially created detrusor–sphincter synergia. It is again difficult to compare this with the literature. Xiao and Godec [3] detected potentials only on the root behind the anastomosis. He recorded potentials with amplitudes of 0.5–1 mV in 13 of 15 rats and later described evoked potentials again with amplitudes of 0.5–1 mV in 6 cats [10]. Our control detection of detrusor activity during stimulation below the anastomosis brought similar results as were found for stimulation above it, which is again evidence as to its functionality and that signals can pass through it. The reason some anastomoses were nonfunctional probably relates to perioperative damage to the root or spinal cord. Rabbits are certainly more susceptible to such damage than are humans, in whom the conus medullaris is positioned much higher.

Our study found elevated P_{ves} in only a few cases, and in no case was this sufficient to induce micturition. There also

was no decrease in sphincter activity during detrusor stimulation (fig. 5). This is an essential difference from the data of the methodology's originators. However, our results are in harmony with the results of studies carried out in parallel with our experiment at other laboratories. Peters et al. [8] reported somewhat successful surgery in 7 (54%) patients, of which only 1 did not require the Valsalva maneuver for micturition. Tuite et al. [6] described in 1 patient only non-constant micturition of a small amount of urine 6–12 months after surgery, with a minimal increase in P_{ves} of around 15 cm H_2O . After this time, the patient returned to his initial state, and no detrusor contractions were recorded during the reoperation and subsequent stimulation above and below the anastomosis. Rasmussen et al. [9] reported the inability to initiate artificial micturition and no improvement in bladder capacity or compliance in 10 patients (with anastomosis between L5–S1 roots and S2), but postsurgical ipsilateral muscular denervation in L5 (S1) regions and partial or total denervation in ipsilateral S2–S3 segments in all patients. In light of these clinical experiments showing little success, we consider our data and experimental approach, in which operations bore no risk of harming patients, to be very useful.

Conclusions

Experimental creation of a somatic–central nervous system–autonomic reflex arc is technically possible. The motor axons of the somatic reflex arc are capable of transferring reflex activity across the autonomic part of the newly created arc to the smooth muscle of the urinary bladder. This activity is detectable in particular by electrophysiological methods, albeit with lower response amplitude than is found in the physiological state, and also only in some individuals. This activity is not capable of inducing the micturition reflex with or without accompanying detrusor–sphincter dyssynergia. From this perspective, the method cannot be recommended for clinical use.

Acknowledgment

We are very grateful to the University Hospital Brno, Veterinary Research Institute Brno and the Internal Grant Agency of the Ministry of Health of the Czech Republic (grant No. NT 13871-4) for providing the necessary facilities and financial support.

Disclosure Statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

References

- 1 Ren J, Chew DJ, Thiruchelvam N: Electrical stimulation of the spinal dorsal root inhibits reflex bladder contraction and external urethra sphincter activity: is this how sacral neuromodulation works? *Urol Int* 2016;96:360–366.
- 2 Korzeniecka-Kozerska A, Porowski T, Bagińska J, Wasilewska A: Urodynamic findings and renal function in children with neurogenic bladder after myelomeningocele. *Urol Int* 2015;95:146–152.
- 3 Xiao CG, Godec CJ: A possible new reflex pathway for micturition after spinal cord injury. *Paraplegia* 1994;32:300–307.
- 4 Xiao CG, Du MX, Li B, Liu Z, Chen M, Chen ZH, Cheng P, Xue XN, Shapiro E, Lepor H: An artificial somatic-autonomic reflex pathway procedure for bladder control in children with spina bifida. *J Urol* 2005;173:2112–2116.
- 5 Xiao CG: Reinnervation for neurogenic bladder: historic review and introduction of a somatic-autonomic reflex pathway procedure for patients with spinal cord injury or spina bifida. *Eur Urol* 2006;49:22–28; discussion 28–29.
- 6 Tuite GF, Storrs BB, Homsy YL, Gaskill SJ, Polsky EG, Reilly MA, Gonzalez-Gomez I, Winesett SP, Rodriguez LF, Carey CM, Perlman SA, Tetreault L: Attempted bladder reinnervation and creation of a scratch reflex for bladder emptying through a somatic-to-autonomic intradural anastomosis. *J Neurosurg Pediatr* 2013;12:80–86.
- 7 Peters KM, Girdler B, Turzewski C, Trock G, Feber K, Nantau W, Bush B, Gonzalez J, Kass E, de Benito J, Diokno A: Outcomes of lumbar to sacral nerve rerouting for spina bifida. *J Urol* 2010;184:702–708.
- 8 Peters KM, Gilmer H, Feber K, Girdler BJ, Nantau W, Trock G, Killinger KA, Boura JA: 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.
- 9 Rasmussen MM, Rawashdeh YF, Clemmensen D, Tankisi H, Fuglsang-Frederiksen A, Krogh K, Christensen P: 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.
- 10 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(3 pt 1):936–942.

Příloha č. 7

**Zerhau P, Mackerle Z, Husár M., Brichtová E, Sochůrková D, Göpfert E, Faldyna M.:
Limitations in using rabbit bladders in electrophysiological and urodynamic
experiments.**

Veterinarni medicina 2014; 59, 8: 376-381. ISSN 0375-8427.

**1. cena ČUS za nejlepší vědeckou publikaci za rok 2014, kategorie Původní vědecká
práce publikovaná v časopisu s IF**

Cena ČUS za nejlepší vědeckou publikaci
za rok 2014

1. místo

Zerhau P., Mackerle Z., Husar M., Brichtova E., Sochurkova D., Göpfert E., Faldyna M.

**Limitations in using rabbit bladders in electrophysiological and
urodynamic experiments, Veterinarni Medicina,
59, 2014 (8): 376–381, IF 0,756**

V kategorii Původní vědecká práce publikovaná v časopisu s IF



Olomouc 23. října 2015

A handwritten signature in red ink, which appears to read 'Babjuk', is written over a horizontal line.

Prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc.
předseda ČUS ČLS JEP

Limitations in using rabbit bladders in electrophysiological and urodynamic experiments

P. ZERHAU¹, Z. MACKERLE¹, M. HUSAR¹, E. BRICHTOVA¹, D. SOCHURKOVA², E. GÖPFERT³, M. FALDYNA³

¹Clinic of Paediatric Surgery, Orthopaedics and Traumatology, University Hospital and Masaryk University Brno, Czech Republic

²Clinic of Neurosurgery, University Hospital of St. Anna and Masaryk University Brno, Czech Republic

³Veterinary Research Institute Brno, Czech Republic

ABSTRACT: The aim of this study was to explore the possibility of using rabbit bladder as a model for experimental detrusor electrostimulation research. In a study of urinary bladder activity induced through electrostimulation of the ventral roots, the functional and morphological parameters of the rabbit detrusor were investigated. Under general anaesthesia, open electrostimulation of ventral spinal roots leading towards the detrusor (usually S₂, S₃) was performed in 20 rabbits. Detrusor response was recorded by repeated electromyography and cystometry in two groups: animals with naturally concentrated urine content (Group A, eight rabbits) and animals after flushing and filling the bladder with saline (Group B, 12 rabbits). Histological examination of bladder wall was performed in both groups. The measured values were compared to one another as well as with data from the veterinary and human literature. The histological specimens were compared with histological specimens of human bladder. The reaction of detrusor fibres was detectable by electromyography in all cases. Elevation of intravesical pressure as a consequence of detrusor contraction was more difficult to detect, as this depends more on the density of the intravesical content. The pressure rise in Group B had a higher amplitude – up to 15 cm H₂O versus 5 cm H₂O in the first group ($P = 0.00046$). Histological examination of bladder wall from the two groups of rabbits showed no differences. In comparison with the bladder wall in humans, the only differences found were significantly thinner detrusor layers relative to the overall thickness of bladder wall. It is possible to use rabbit bladder for research into experimentally electrostimulation-induced activity of the detrusor or for experimental detrusor reinnervation research. It is necessary, however, to take into account certain limits – the lower contractility of the bladder wall and the need for qualitative control of bladder content. The present results also suggest that the physiological micturition of rabbits is probably more dependent on abdominal pressure than in humans.

Keywords: electrostimulation; rabbit detrusor; intravesical pressure; micturition; abdominal pressure

The lower urinary tract consists of the bladder and urethra. The shape, size and position of the bladder depend upon the amount of urine it contains. The bladder's volume increases several fold while filling. The histological structure of the bladder wall in rabbits and humans has been described as identical. Its external surface is mostly covered

by the peritoneum. The bladder's muscle is divided into three layers with different fibre orientations: the external layer with a longitudinal arrangement, the middle layer with a circular arrangement, and the internal layer with a longitudinal arrangement. The internal surface consists of irregularly folded mucosa (Konig and Liebich 2005, Maxie 2008).

Supported by the Ministry of Education, Youth and Sports of the Czech Republic (AdmireVet; Grant No. CZ 1.05/2.1.00/01.0006-ED0006/01/01) and the Internal Grant Agency of the Ministry of Health of the Czech Republic (Grant No. NT 13871-4).

The detrusor muscle is relaxed during the filling phase, is contracted during the voiding phase, and ensures evacuation of the bladder in conjunction with the sphincter mechanism. Abdominal pressure is not involved in micturition in healthy humans. In animals, the function of abdominal pressure is not adequately described in the available literature. Innervation of the bladder is partly sympathetic, facilitated by transmissions from the hypogastric nerves relaxing the bladder muscle, and partly parasympathetic, mediated by transmissions from the pelvic plexus contracting the detrusor. In humans, sympathetic nerve fibres originate from spinal cord segments Th₁₀–L₂. Parasympathetic innervation in humans originates from the sacral spinal cord segments (segments S₂–S₄) and in rabbits mostly from segments S₂–S₃ (Pikov and McCreery 2004).

Urine composition and density is greatly influenced by the composition of the diet (especially by the calcium and phosphorus contents), type of housing and overall condition (Harcourt-Brown 2002). If calcium carbonate deposits are present, so-called “sludgy urine” is formed and urination becomes difficult. This situation is commonly encountered in laboratory animals kept in cages. In humans this phenomenon does not occur under physiological circumstances.

The aim of the present work is to summarise the experience to date with experimentally induced electrophysiological and contractile activity of the rabbit detrusor and simultaneously to examine the suitability of a rabbit model at two qualitatively different bladder loads.

MATERIAL AND METHODS

Between February 2013 and January 2014, under general anaesthesia (introduction of ketamine 25 mg/kg *i.m.* + xylazine 0.4mg/kg *i.m.*, analgesic butorphanol 0.3 mg/kg *i.m.* in a single injection at the start of the surgery and anaesthetic propofol 15mg/kg *i.v.* continuously throughout the operation), a group of 20 rabbits (17 males, three females) weighing between 2.8 and 4.9 kg was operated on. First, the bladder was entered through a lower midline laparotomy with the rabbits in a supine position. A bipolar stripped electrode (AU1X4P, Cardion, Brno, Czech Republic) was positioned in the bladder and a CH 10 catheter (Porges, AH 5010, Paris, France) was inserted through the urethra to measure intravesical pressure (P_{ves}). At the same

time, a small specimen of the bladder wall was resected for histological examination (H&E staining, zoom 2.5×). After the abdominal wall was closed, a sagittal incision over the lumbosacral trunk exposed the spine with the rabbits in a prone position. Laminectomy and identification of anterior roots in L₄–S₃ segments were performed.

After EMG detection of the ventral roots leading towards the detrusor, electrostimulation with a bipolar hook electrode (Renix International, Sialkot, Pakistan) was performed (amperage 0.5–3.0 mA, 0.05–0.200 ms pulse width, 5 or 15 Hz frequency of repetitive stimulation, 4 s duration of stimulation).

In each animal, all the ventral (motor) roots that provide innervation to the detrusor were probed. The root whose stimulation evoked the largest response was selected for recordings (usually S₂).

Two groups of animals were stimulated: animals with naturally concentrated urine content (30–40 ml of “sludgy urine”, Group A, eight rabbits) and animals after flushing and filling the bladder with 30–40 ml of saline heated to 35 °C (Group B, 12 rabbits). The urinary bladder volume was chosen partly based on the determined mean amount of natural content and partly based on data in the literature (Kontani et al. 2006; Chou et al. 2007; Gomez et al. 2011). No substance was used that could affect the muscle response during root stimulation.

The response of the detrusor was monitored by electromyography (TruTrace EMG, Alien technic, Hronov, Czech Republic), using a bipolar stripped electrode (AU1X4P, Cardion, Brno, Czech Republic), and by cystometric (CTM) measurement of intravesical pressure (UD 5500 unit from Dantec, Skovlunde, Denmark) (Figure 1). The total

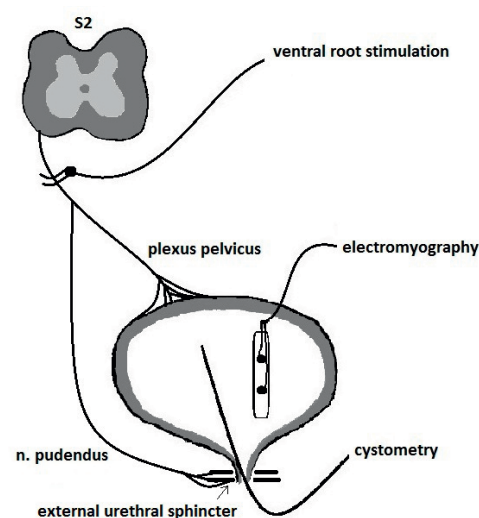


Figure 1. Scheme of electrodes and catheter placement

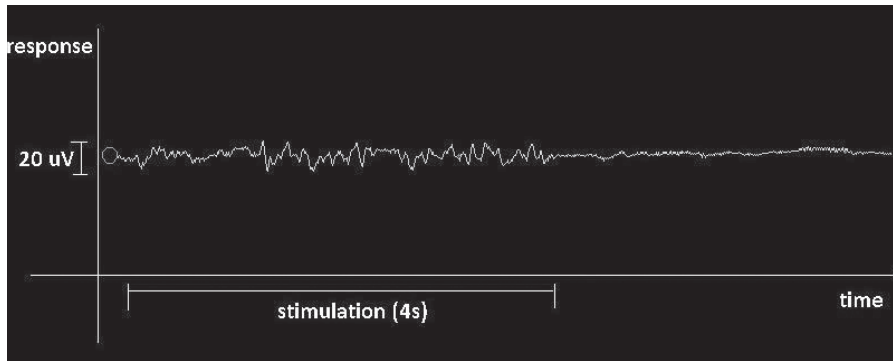


Figure 2. Group A: Electromyography of detrusor after anterior spinal root (S2) stimulation (0.5 mA current intensity, 0.05 ms pulse width, 5 Hz frequency of repetitive stimulation, 4 s duration of stimulation, response to amplitude up to 20 uV)

duration of the experiment (anaesthesia + surgery) ranged from 75–155 min (mean 110 min). Detrusor stimulation was performed repeatedly for 4 s. The measured EMG and CTM values were compared to one another (using mean, median, Student's *t*-test) and compared with data in the literature on experiments performed in animal and human subjects. The histological specimens of rabbit bladder (four from each group) were compared with histological biopsy specimens of human bladder (Institute of Pathology and Anatomy, the University Hospital Brno).

Animal experiments complied with Act No. 246/92 Sb. and were approved by the Branch Commission for Animal Welfare of the Ministry of Agriculture of the Czech Republic (No. 22-2012; Reg. No. 1400).

RESULTS

The reaction of detrusor fibres was detectable by electromyography in both animal groups with com-

parable values. However, intravesical pressure values differed between the two groups. During stimulation, significantly higher P_{ves} values were measured in group B, which contained physiological saline. In animals with natural bladder content (“sludgy urine”), the reaction was absent or only minimal.

Group A

Figure 2 presents EMG records under stimulation for all eight animals (filled with 30–40 ml of sludgy urine) with amplitude of evoked potentials up to 20 uV. Figure 3 and Table 1 show the CTM record in stimulation without elevation of P_{ves} in five cases (62.5%) and with minimal elevation of P_{ves} up to 5 cm H₂O (mean 1.5, median 0) in three cases (37.5%).

Group B

Figure 4 shows EMG records under stimulation for all 12 rabbits (filled with 30–40 ml of physiologi-

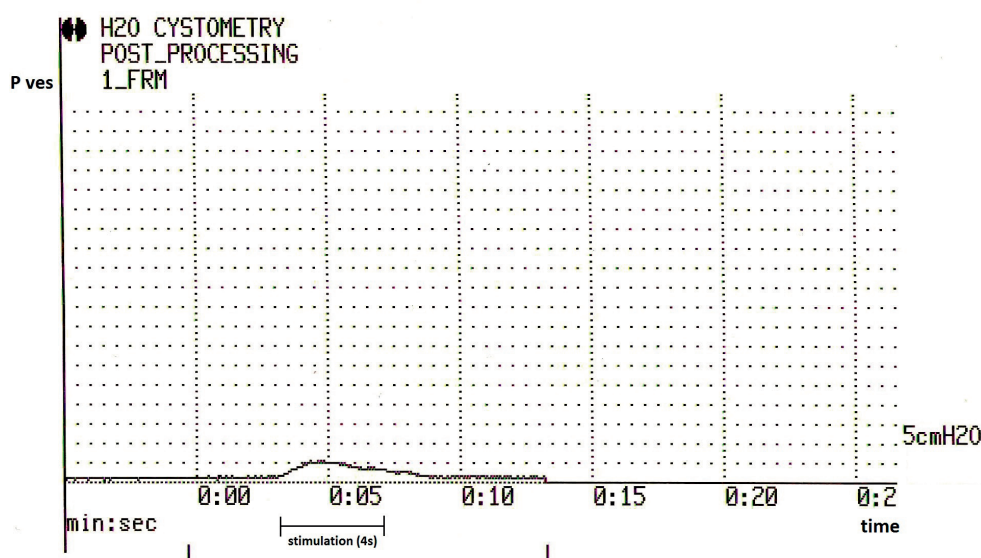


Figure 3. Group A: Cystometry, increase in P_{ves} up to 5 cm H₂O after stimulation

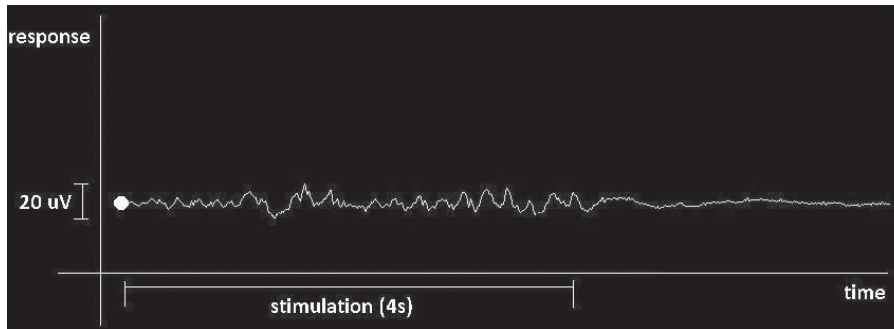


Figure 4. Group B: Electromyography of detrusor muscle after anterior spinal root (S2) stimulation (0.5 mA current intensity, 0.05 ms pulse width, 5 Hz frequency of repetitive stimulation, 4 s duration of stimulation, response to amplitude up to 20 uV)

cal saline) under conditions comparable with those for Group A (amplitude up to 20 uV). Figure 5 and Table 1 present the CTM record under stimulation without elevation of P_{ves} in two cases (17%) and with a rise of P_{ves} to as high as 15 cm H₂O (mean 9.9, median 12) in 10 cases (83%). The measured values of P_{ves} in groups A and B differed with a significance level of $P = 0.00046$.

Histological examination of bladder wall (Figure 6) taken from the two groups of rabbits showed no differences. In comparison with the bladder wall in humans (Figure 7), the only differences found were significantly thinner detrusor layers relative to the overall thickness of the bladder wall. The macroscopic “membranous” pattern of the rabbit bladder wall is documented in Figure 8.

DISCUSSION

For the experimental study of induced detrusor activity in rabbit bladder via the ventral roots – pelvic plexus – the detrusor is essential for determin-

ing how realistic it is to monitor this activity. As is clear from our experience, monitoring using electromyography is easier and the pressure response depends on several factors.

The reaction of detrusor fibres (EMG monitoring) was detectable in all cases, whether the bladders were naturally filled with denser urine as in Group A (having sludgy urine as is often found in rabbits kept in hutches) or after the bladders were flushed and filled with saline, as in Group B.

Elevation of intravesical pressure as a consequence of detrusor contraction (cystometric monitoring of P_{ves}) is more difficult to detect. This depends more on the density of the intravesical content. A minimal increase in intravesical pressure was observed in only three of eight (38%) animals in Group A (with sludgy urine), while pressure elevation was observed in 10 of 12 (83%) rabbits in Group B (with saline). Furthermore, the pressure rise had a higher amplitude – up to 15 cm H₂O versus 5 cm H₂O in the first group ($P = 0.00046$). Nevertheless, none of the rabbits in either group released urine during the experiments.

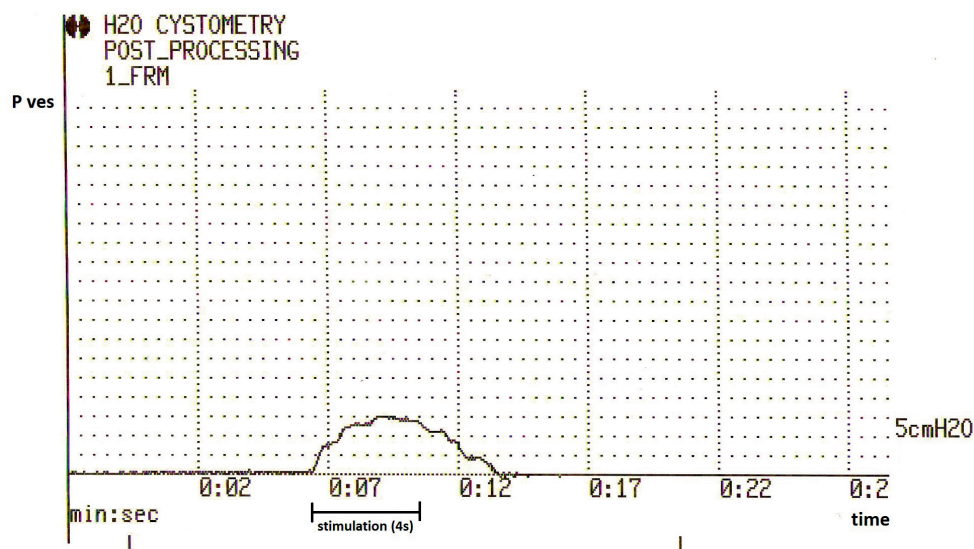


Figure 5. Group B: Cystometry, increase in P_{ves} up to 15 cm H₂O after stimulation

Table 1. Intravesical pressure (P_{ves}) values for both groups of experimental animals

Group A	1	2	3	4	5	6	7	8		Mean	Median				
P_{ves} H ₂ O	0	0	0	0	0	5	3	4		1.5	0				
Group B	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		Mean	Median
P_{ves} H ₂ O	0	0	12	10	15	14	7	12	15	13	13	8		9.9	12

Our experience has shown that in experimental studies it is necessary to account for the different absolute value of intravesical pressure in rabbits and humans. The strength of human detrusor contraction as evaluated by P_{ves} can be as high as 50 cm H₂O (Dai and Xiao 2005; Xiao 2006) or even 80 to 90 cm H₂O (Dolezel et al. 2002; Martens and Heesakkers 2011; Creasey and Craggs 2012). The values of P_{ves} in rabbits (with comparable parameters of stimulating potentials) are significantly lower – in our experiments up to 5 cm H₂O for Group A and up to 15 cm H₂O for Group B. There are no data in the available literature of comparable experiments concerning these animals. Pharmacologically modified P_{ves} values in rabbits have been described to reach up to 20 cm H₂O (Kontani et al. 2006; Chou et al. 2007), although no parameter for comparison at different bladder filling densities is described. Lin (Lin et al. 2005) also described P_{ves} values of under 20 cm H₂O for rabbits in a study of the influence of ischaemia on the bladder, although the study focused on pressure in overfilled bladders achieved under entirely different circumstances.

The different P_{ves} values in rabbits and humans (including children of comparable weight) raise an associated question: to what extent does detrusor

contraction itself influence micturition intravesical pressure and what role does abdominal pressure play? Although the voiding phase and the role of individual muscle systems have been described in detail for human medicine (Krhut et al. 2005; Yoshimura and Chancellor 2012), this issue has not yet been addressed within the available literature for veterinary medicine. One of the reasons for this is certainly an absence of open cooperation in monitoring the subject, which is essential for proper urodynamic examination.

The lower detrusor pressure during micturition in rabbits compared to that in humans can be indirectly inferred, too, from the macroscopic and histological structures of the bladder wall. Rabbit bladder is thin-walled, and when filled it resembles the gall bladder in humans. The muscle width in the histological examination supports this observation. For purposes of studying evoked potentials and detrusor pressure responses, abdominal pressure nevertheless plays no essential role.

We conclude that the rabbit model can be used in experimental studies of detrusor muscle activity by electrostimulation of the spinal roots. It is nevertheless necessary to recognise certain limitations,

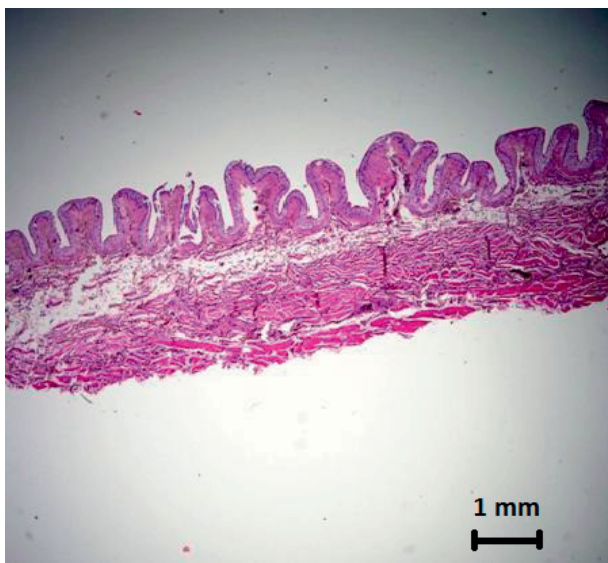


Figure 6. Histogram of rabbit bladder wall; H&E staining, magnification 2.5×

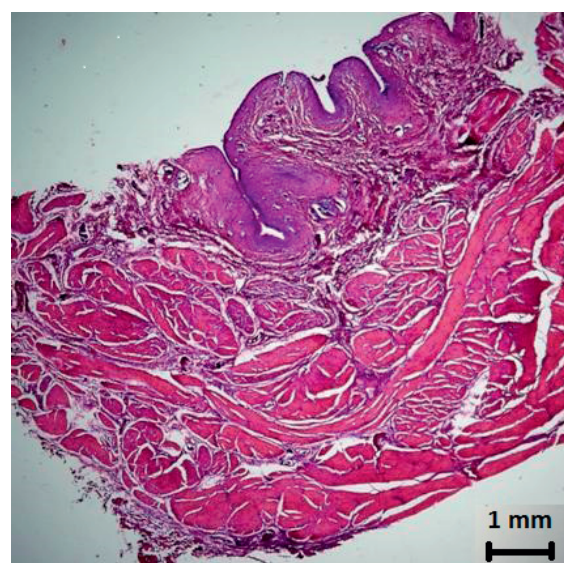


Figure 7. Histogram of human bladder wall, biopsy; H&E staining, magnification 2.5×

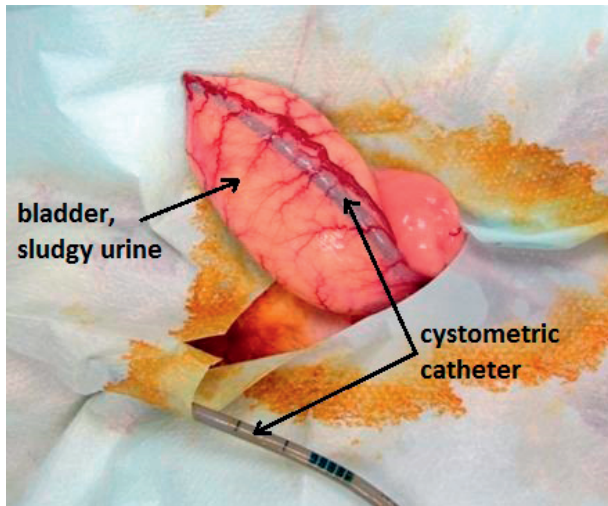


Figure 8. Intraoperative photo of rabbit bladder, “sludgy urine” and catheter for cystometry inside

namely, the lower contractility of the bladder wall and the need for qualitative control of the bladder content.

REFERENCES

- Chou ECL, Whitbeck C, Herz J, Demopoulos G, Levin RM (2007): The effect of intravesical ketoprofen on acetylcholine-evoked urinary bladder contractility and detrusor overactivity in the anesthetized rabbit model. *International Urology and Nephrology* 39, 1055–1059.
- Creasey GH, Craggs MD (2012): Functional electrical stimulation for bladder, bowel, and sexual function. *Handbook of Clinical Neurology* 109, 247–257.
- Dai CF, Xiao CG (2005): Electrophysiological monitoring and identification of neural roots during somatic-autonomic reflex pathway procedure for neurogenic bladder. *Chinese Journal of Traumatology* 8, 74–76.
- Dolezel J, Cejpek P, Miklanek D (2002): Sacral deafferentation and neurostimulation of the anterior spinal roots in the treatment of neuropathic urinary bladder in patients with complete transverse spinal lesions – initial clinical experience (in Czech). *Rozhledy v Chirurgii*, 81, 203–209.
- Gomez MM, Mendoza-Martinez G, Corona-Quintanilla DL, Fajardo V, Rodriguez-Antolin J, Castelan F (2011): Multiparity causes uncoordinated activity of pelvic- and perineal-striated muscles and urodynamic changes in rabbits. *Reproductive Sciences* 18, 1246–1252.
- Hartcourt-Brown F (2002): Lower urinary tract disease. In: *Textbook of Rabbit Medicine*. 1st ed. Butterworth-Heinemann, Oxford. 338–340.
- Konig HE, Liebich HG (2005): *Veterinary Anatomy of Domestic Mammals*. 4th ed. Schattauer, Stuttgart. 403–404.
- Kontani H, Hamamoto T, Takeuchi S, Nomura Y, Sawanishi H, Saito H (2006): Comparison of the effects of percutaneous and intraduodenal administration of oxybutynin on bladder contraction and salivation in rabbits. *International Journal of Urology* 13, 977–984.
- Krhut J et al. (2005): Physiology of micturition. In: *Neurology (in Czech)*. 1st ed. Galen, Prague. 11–14.
- Lin AD, Mannikarottu A, Chaudhry A, Whitbeck C, Kogan BA, Chichester P, Levin RM (2005): Protective effects of grape suspension on in vivo ischaemia/reperfusion of the rabbit bladder. *BJU International* 96, 1397–1402.
- Martens FMJ, Heesakkers JPFA (2011): Clinical results of a Brindley procedure: sacral anterior root stimulation in combination with a rhizotomy of the dorsal roots. *Advances in Urology*, <http://www.hindawi.com/journals/au/2011/709708/>.
- Maxie MG (2008): Lower urinary tract. In: *Pathology of Domestic Animals*. 5th ed. Elsevier Saunders, Edinburgh. 503–504.
- Pikov V, McCreery DB (2004): Mapping of spinal cord circuits controlling the bladder and external urethral sphincter functions in the rabbit. *Neurourology and Urodynamics* 23, 172–179.
- Xiao CG (2006): Reinnervation for neurogenic bladder: historic review and introduction of a somatic-autonomic reflex pathway procedure for patients with spinal cord injury or spina bifida. *European Urology* 49, 22–29.
- Yoshimura N, Chancellor MB (2012): Physiology and pharmacology of the bladder and urethra. In: Wein AJ, Kavousii LR, Novick AC, Partin AW (eds.): *Campbell-Walsh Urology*. Vol. 3, 10th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia. 1786–1834.

Received: 2014–06–19

Accepted after corrections: 2014–09–05

Corresponding Author:

Pavel Zerhau, University Hospital and Masaryk University Brno, Clinic of Pediatric surgery, orthopedics and traumatology, Cernopolni 9, 625 00 Brno, Czech Republic
Tel. +420 532 234 360, E-mail: pzerhau@fnbrno.cz; pavel.zerhau@tiscali.cz