

# ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΝΕΥΡΟΥΡΟΛΟΓΙΑ: Ο ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ Ο ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΗΣΗΣ

Α. Αποστολίδης  
Αναπλ. Καθ. Ουρολογίας-Νευροουρολογίας  
Β΄ Ουρολογική Κλινική ΑΠΘ

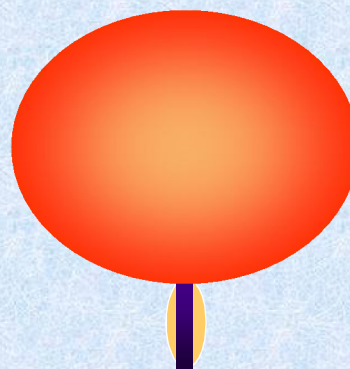


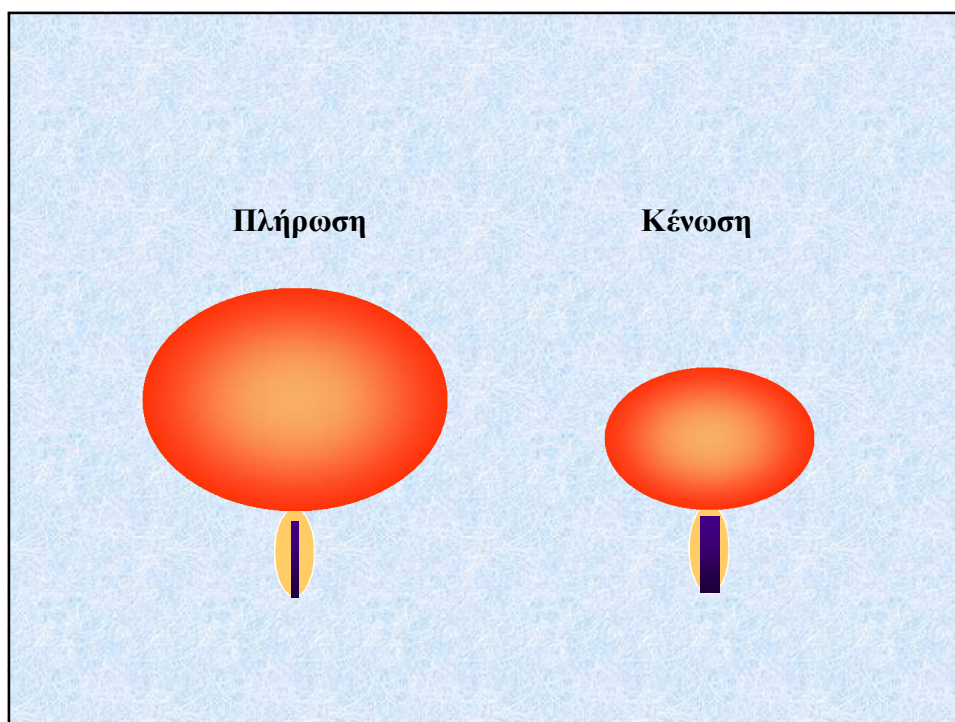
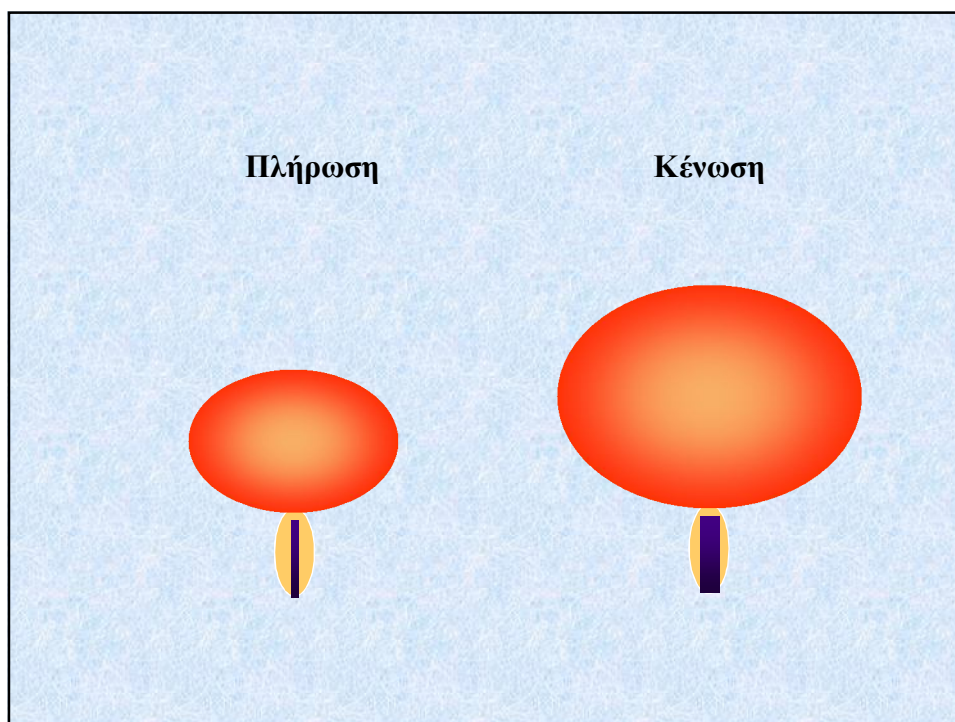
**Το ρεπερτόριο της κύστης είναι περιορισμένο!**

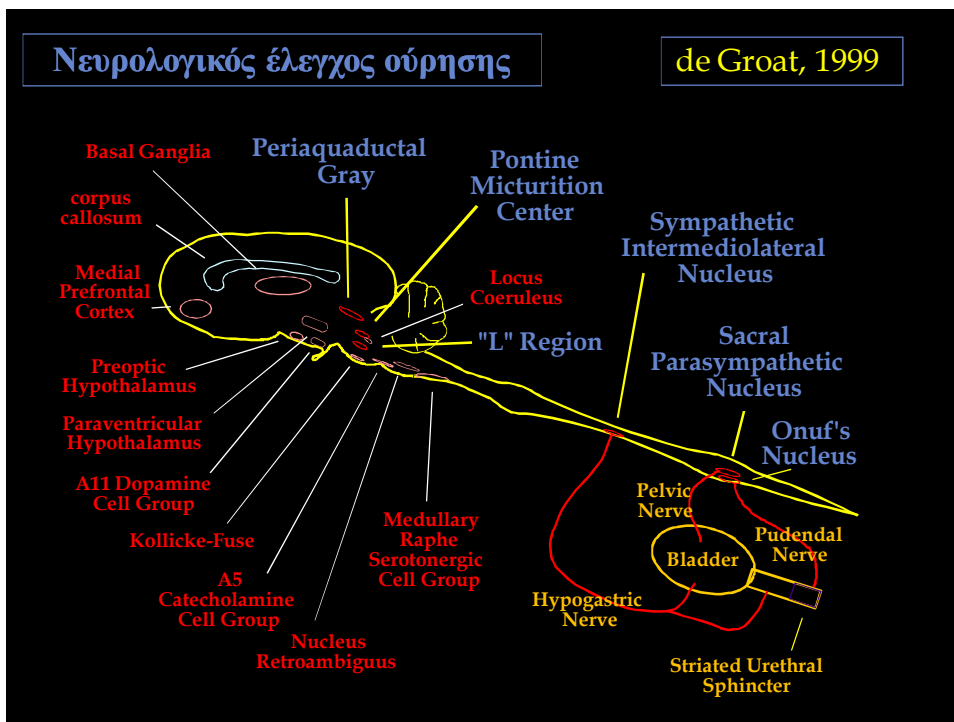
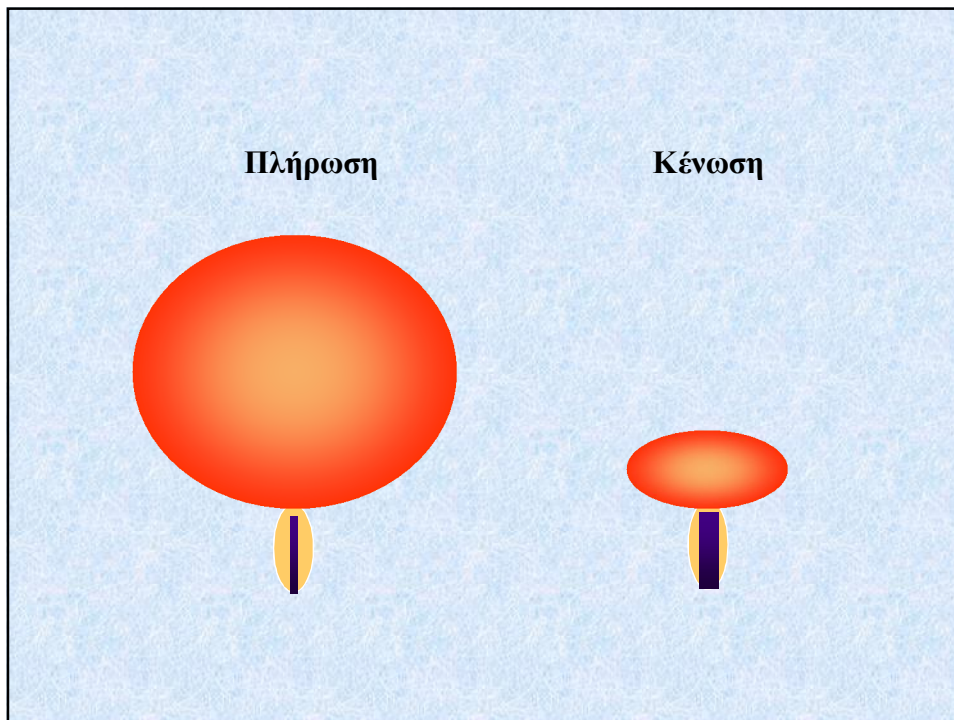
Πλήρωση

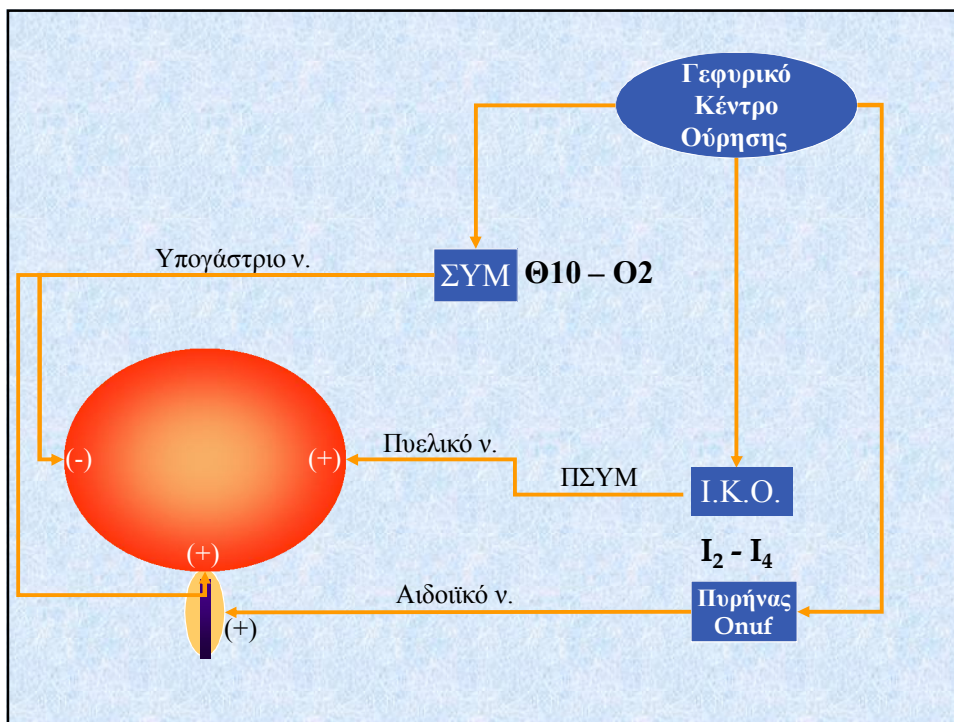


Κένωση

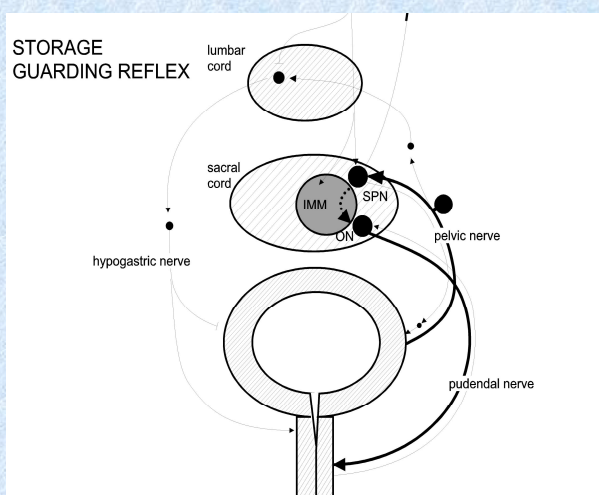








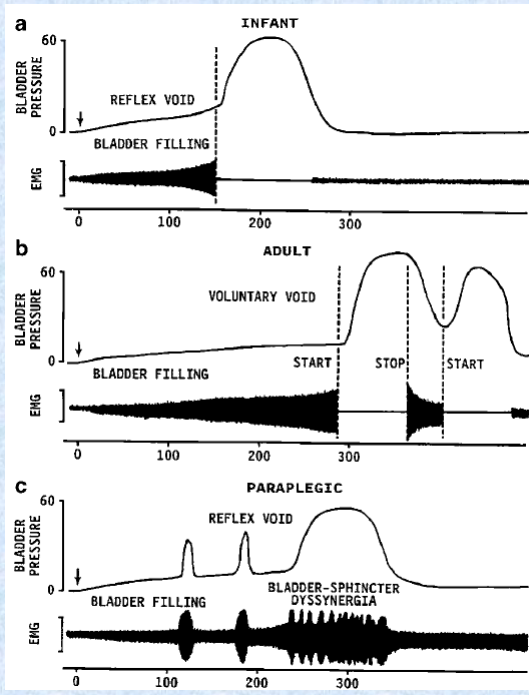
## Το αντανακλαστικό του 'φρουρού'



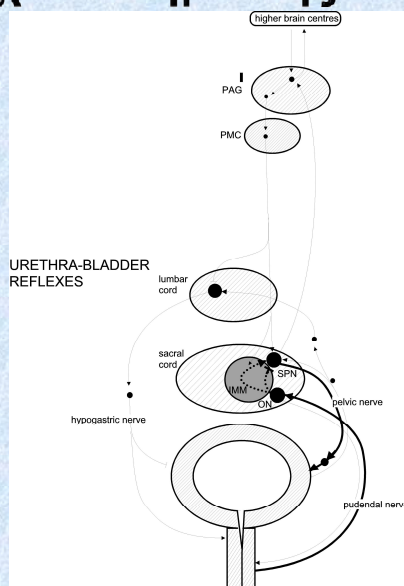
Griffiths - Apostolidis. In Pelvic Organ Function in Neurological Disease 2010.

## ΗΜΓ ουρήθρας: συντονισμός και αλληλεπίδραση με λειτουργία εξωστήρα

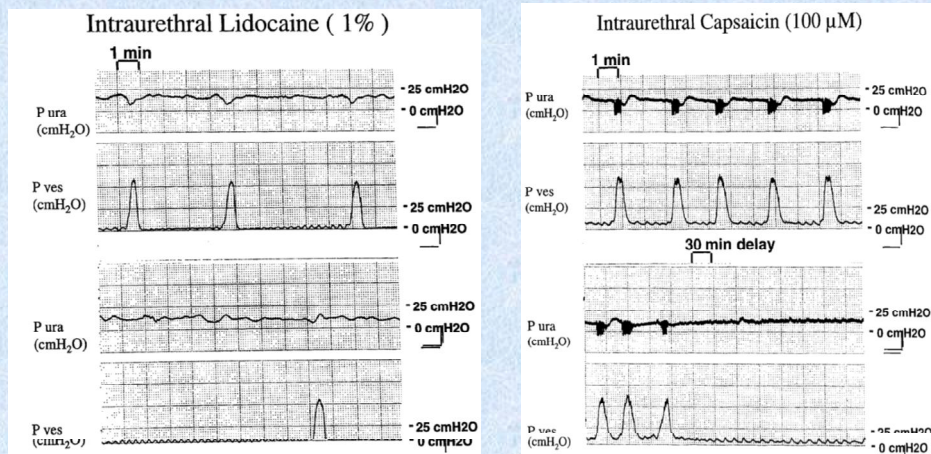
W.C. de Groat  
British Journal of Pharmacology (2006) 147, S25-S40



## Ουρηθροκυστικά αντανακλαστικά ελέγχου πλήρωσης-κένωσης



## Η απευαισθητοποίηση της ουρήθρας μειώνει τις συσπάσεις της κύστης



*Jung SY et al. J Urol. 1999;162(1):204-12*

## Εγκεφαλικός έλεγχος της ούρησης



## Εγκεφαλικός έλεγχος της ούρησης



ή



## Εγκεφαλικός έλεγχος της ούρησης

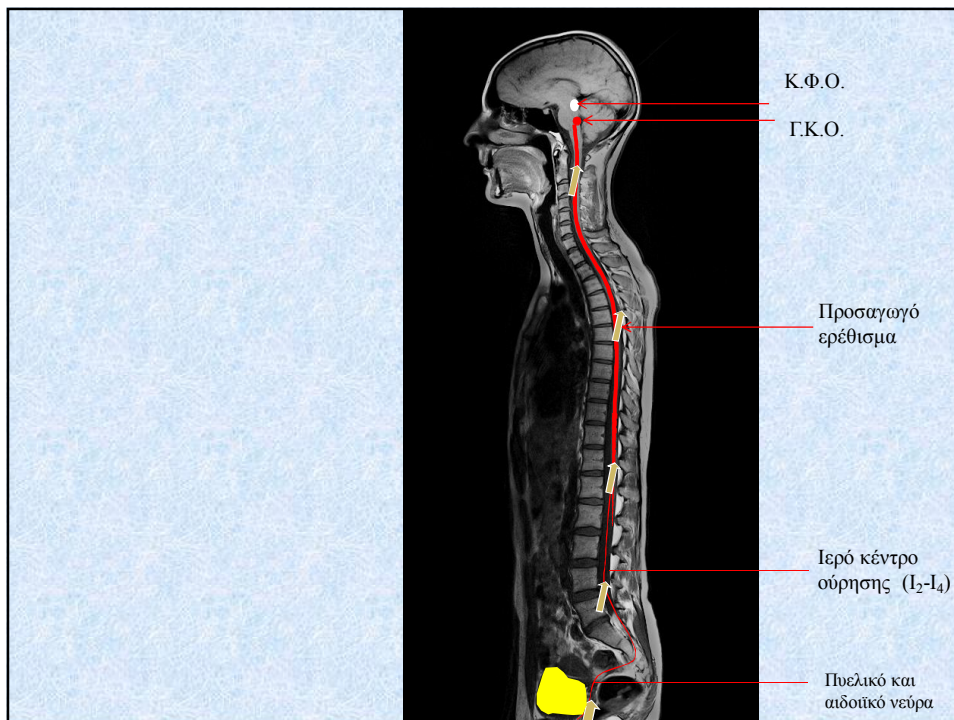
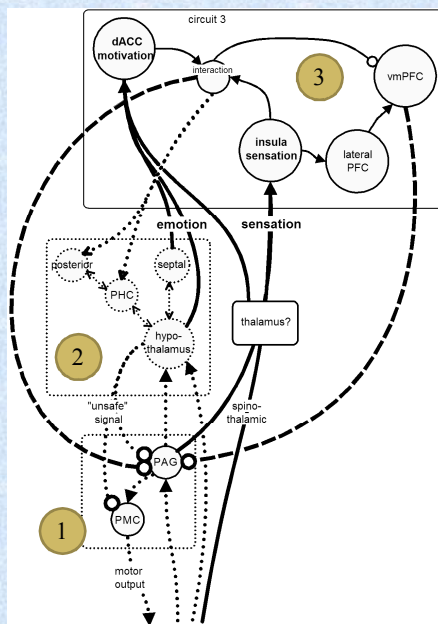


## Η θεωρία των 3 κυκλωμάτων

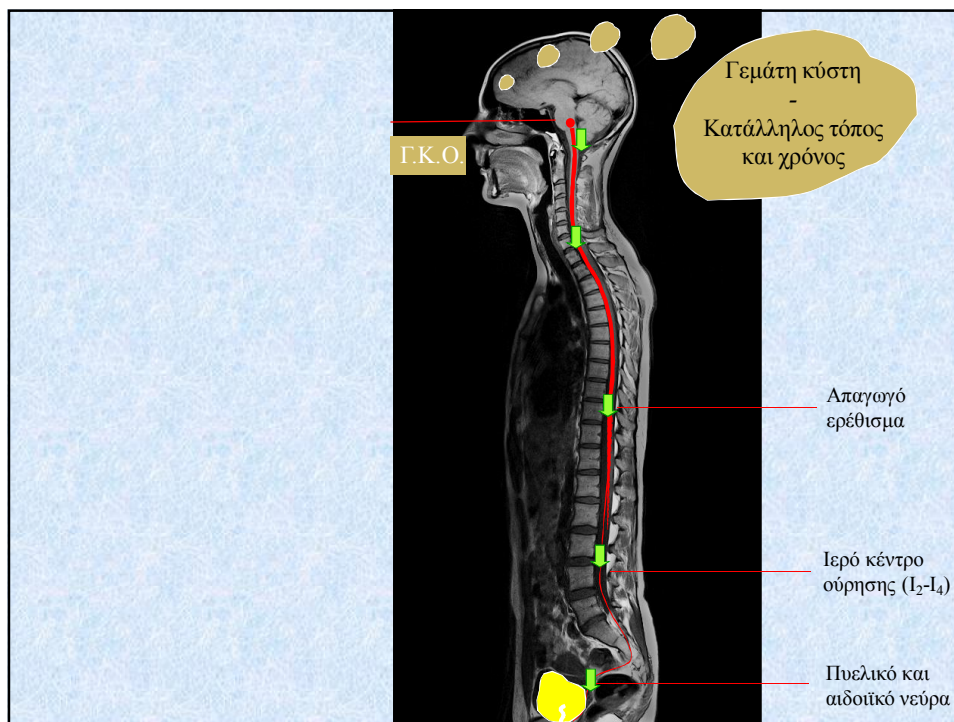
**3<sup>ο</sup> κύκλωμα:**  
Κοινωνικός έλεγχος ούρησης:  
Φλοιός/γυροειδής πυρήνας

**2<sup>ο</sup> κύκλωμα:**  
‘Συναισθηματικός’ έλεγχος ούρησης:  
Λιμβικό σύστημα

**1<sup>ο</sup> κύκλωμα**  
Μηχανικός συντονισμός:  
μεσεγκέφαλος/στέλεχος







## Εγκεφαλικός έλεγχος Η γνωστική διαδικασία απαιτεί:

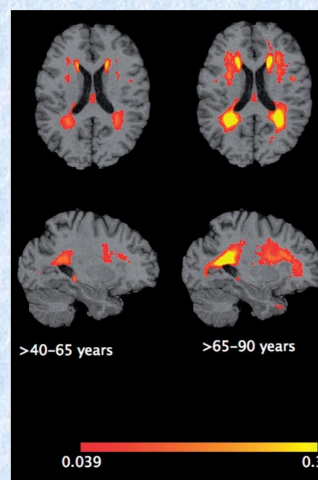
- ▣ Αγγειακή εγκεφαλική ροή
- ▣ Συνδεσιμότητα των νευρωνικών δικτύων
- ▣ Νευροδιαβιβαστές
- ▣ Μεταβολική δραστηριότητα
- ▣ Ταχύτητα επεξεργασίας

- ▣ Ακεραιότητα της λευκής ουσίας
- ▣ Πυκνότητα των συναπτικών συνδέσεων
- ▣ Αλληλεπιδράσεις με το εξωτερικό περιβάλλον

*Takeya Kitta et al. International Journal of Urology (2015) 22, 342-348*

## Η 'φυσιολογική' γήρανση του εγκεφάλου

- Χαρακτηριστική συσσώρευση βλαβών της λευκής ουσίας (WMH) περικοιλιακά και στην εν τω βάθει λευκή ουσία, που σχετίζεται με την ηλικία
- Απώλεια νευραξόνων και απομυελίνωση συμβάλλουν στην ανάπτυξη των WMH, πιθανώς σαν συνέπεια μικροαγγειοπάθειας – χρόνιας ισχαιμίας
- Εναλλακτικά, αποδίδονται σε φλεγμονή του Β-Β-Β ή αμυλοειδική αγγειοπάθεια
- Επιδημιολογικές μελέτες συσχετίζουν την επιτακτικότητα και επιτακτική ακράτεια με τη λειτουργική έκπτωση αλλά και την αύξηση των WMH ηλικιακά



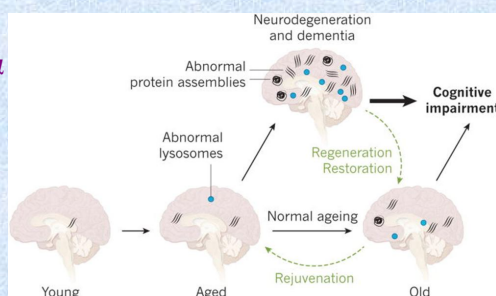
NeuroImage. 2010; 51:1294-1302  
 J Am Geriatr Soc. 2006; 54:1095-1101  
 J Am Geriatr Soc. 2008; 56:1638-1643  
 J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2009; 64:902-909

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011; 82: 126-35  
 Nat Rev Neurol. 2015 Mar; 11(3):157-65  
 Neuropathol Appl Neurobiol. 2007 Aug; 33(4):410-9

## Γήρανση και εγκέφαλος

- Βιοψίες εγκεφάλου από ηλικιωμένους στο γενικό πληθυσμό που δεν έπασχαν από επίσημη νευρολογική νόσο παρουσιάζουν σταθερά ευρήματα

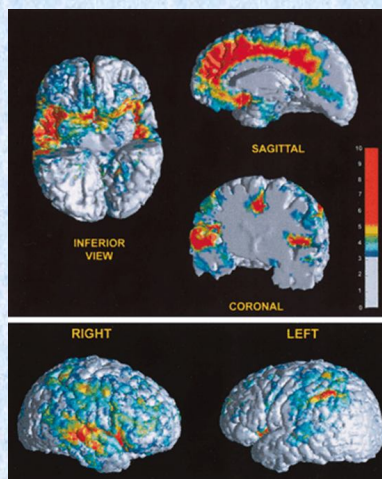
- Πλάκες αμυλοειδούς
- Νευροϊνιδικά συμπλέγματα
- Σωματία Lewy,
- Ενσωματώσεις TAR DNA-binding πρωτεϊνών
- Συναπτική δυστροφία
- Απώλεια νευρώνων
- Απώλεια εγκεφαλικής μάζας



J Neuropathol Exp Neurol. 2016; 75(4):316-25.

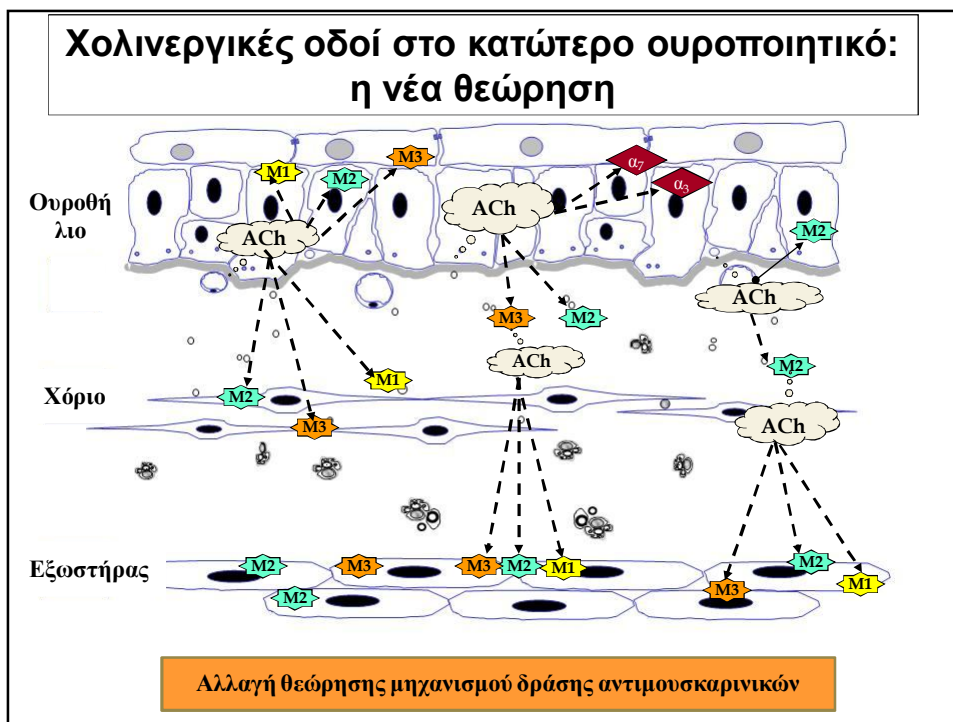
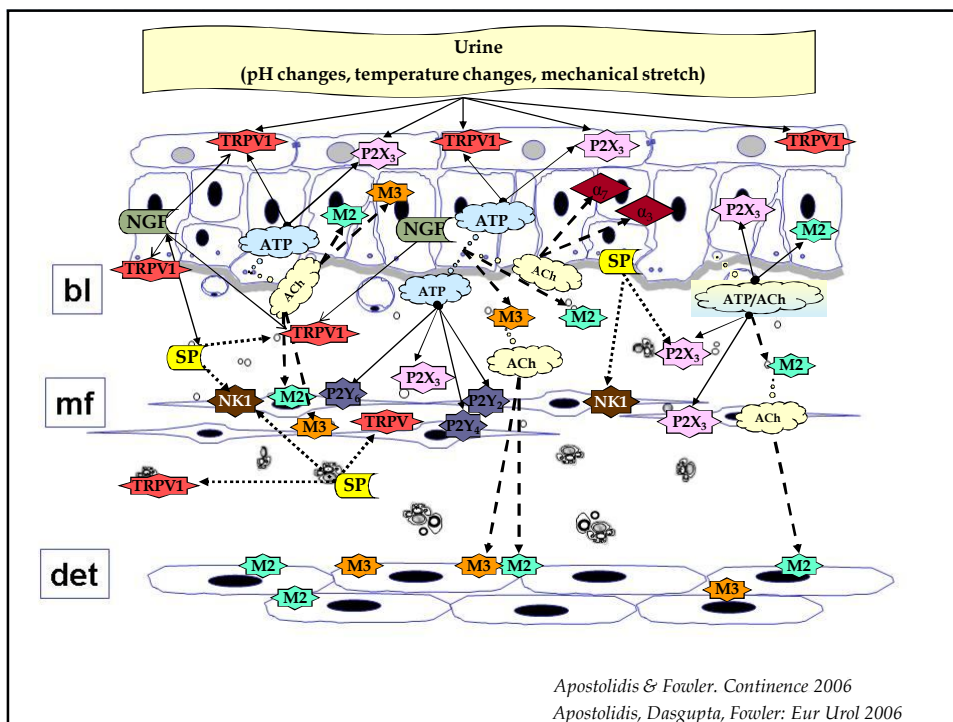
## Σε διάστημα 4 ετών

- ❖ 92 άτομα χωρίς άνοια, 59–85 χρ. αρχικά
- ❖ Σημαντικές ηλικιακές αλλαγές στη μάζα της φαιάς ( $p < 0.001$ ) και λευκής ( $p < 0.001$ ) ουσίας
- ❖ Ετήσιος ρυθμός απώλειας ιστού:  $5.4 \pm 0.3$ ,  $2.4 \pm 0.4$ , και  $3.1 \pm 0.4$   $\text{cm}^3$  για συνολικό εγκέφαλο, φαιά, και λευκή ουσία, αντίστοιχα
- ❖ Μεγαλύτερες απώλειες στους μετωπιαίους και βρεγματικούς λοβούς



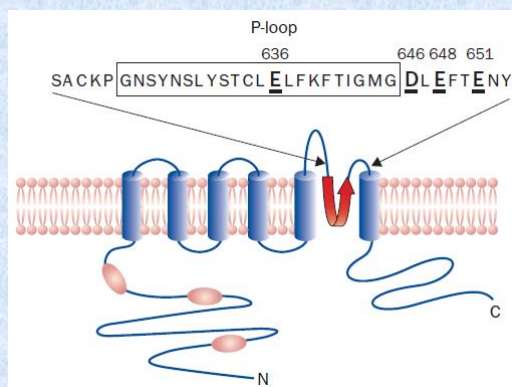
Journal of Neuroscience 2003; 23: 3295-3301

## Περιφερικός έλεγχος της ούρησης



## Οικογένεια TRP υποδοχέων

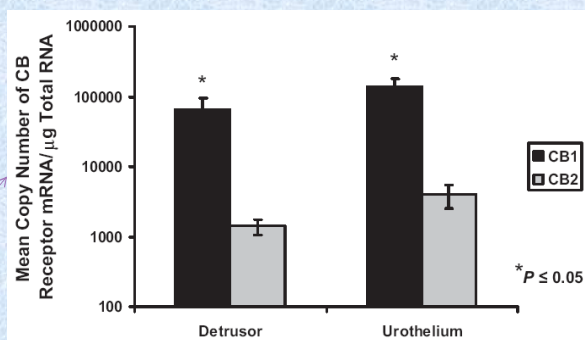
- Υποδοχείς 'προσωρινού δυναμικού'
- Διαμεμβρανικά κανάλια ιόντων
- Αισθητικοί υποδοχείς
- Κοινό γνώρισμα η αντίδραση σε μεταβολές θερμοκρασίας
- TRPV1: υποδοχέας βανιλλοειδών
- TRPM8: υποδοχέας του 'ψυχρού' και μεντόλης
- TRPA1: υποδοχέας 'ψυχρού'



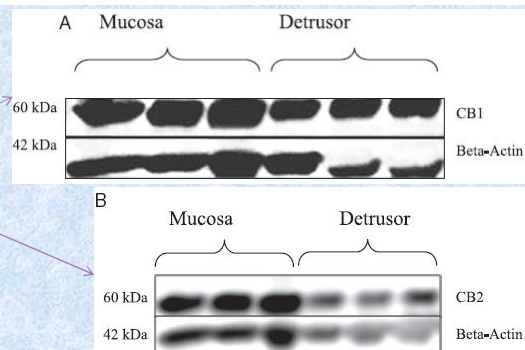
TRPV1: τοπογραφία

## Υποδοχείς κανναβινοειδών στην ουρ. κύστη

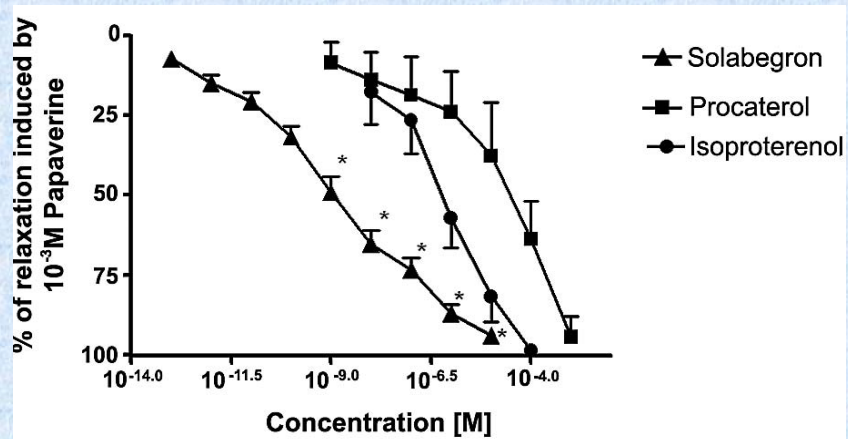
*Tyagi et al,  
J Urol 2009*



*Gratzke et al,  
J Urol 2009*

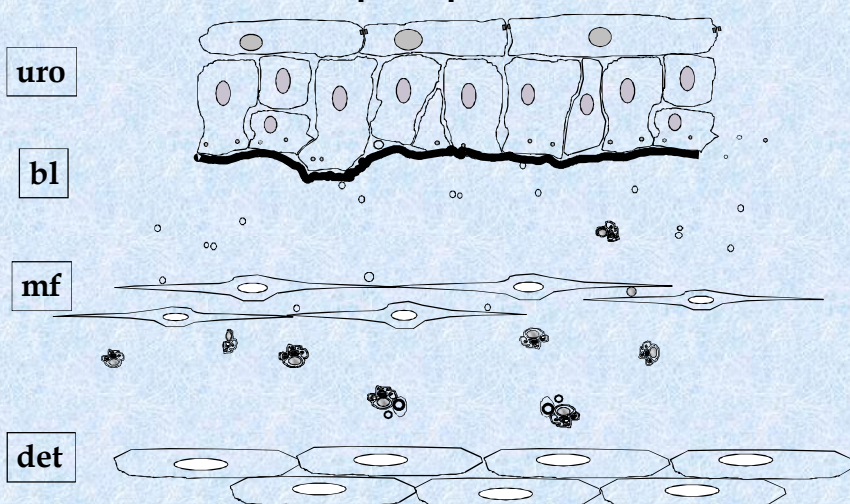


## Λειτουργικοί β-αδρενεργικοί υποδοχείς στο ουροθήλιο



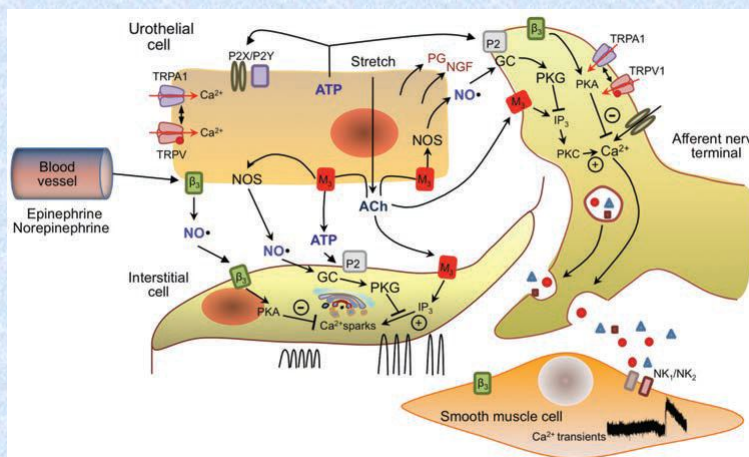
*Tyagi et al. Int Braz J Urol 2009*

## Μυοϊνοβλάστες: συλλογικό αισθητικό όργανο για την αντίληψη της διάτασης και προώθηση αισθητικών ερεθισμάτων



*D.N.Landon and Clare J.Fowler*

## Ουροδόχος κύστη: λειτουργικό συγκύτιο αλληλοεπιδρώντων δομών;



L. Birder, et al. *Neural Control. In Incontinence 2013 (5<sup>th</sup> International Consultation on Incontinence)*

## Περιφερικοί υποδοχείς

Tissue	Cholinergic	Adrenergic	Other
Bladder body	+ (M <sub>2</sub> ) + (M <sub>3</sub> )	- (β <sub>2</sub> ) - (β <sub>3</sub> )	+ Purinergic (P2X <sub>1</sub> ) - VIP + Substance P (NK <sub>2</sub> )
Bladder base	+ (M <sub>2</sub> ) + (M <sub>3</sub> )	+ (α <sub>1</sub> )	- VIP + Substance P (NK <sub>2</sub> ) + Purinergic (P2X)
Urothelium	+ (M <sub>2</sub> ) + (M <sub>3</sub> )	α β	+ TRPV1 + TRPM8 + P2X + P2Y + Substance P + Bradykinin (B2)
Urethra	+ (M)	+ (α <sub>1</sub> ) + (α <sub>2</sub> ) - (β)	+ Purinergic (P2X) - VIP - Nitric oxide
Sphincter striated muscle	+ (N)		
Adrenergic nerve terminals	- (M <sub>2</sub> ) + (M <sub>1</sub> )	- (α <sub>2</sub> )	- NPY
Cholinergic nerve terminals	- (M <sub>2</sub> ) + (M <sub>1</sub> )	+ (α <sub>1</sub> )	- NPY
Afferent nerve terminals			+ Purinergic (P2X <sub>2/3</sub> ) + TRPV1
Ganglia	+ (N) + (M <sub>1</sub> )	+ (α <sub>1</sub> ) - (α <sub>2</sub> ) + (β)	- Enkephalinergetic (δ) - Purinergic (P <sub>1</sub> ) + Substance P

W.C. de Groat  
British Journal of Pharmacology (2006) 147, S25-S40

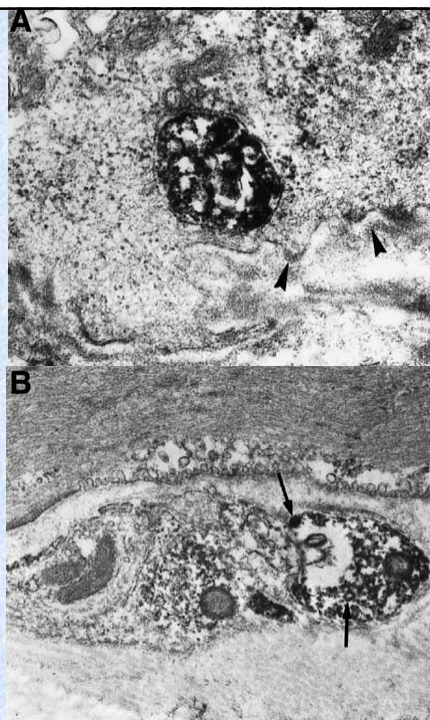
## TRPV1 και ουρήθρα ζώων

Ουροθήλιο

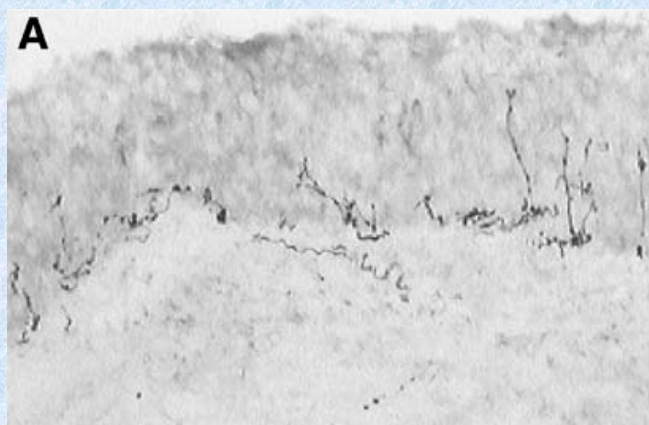
Δύο δίκτυα νευρικών  
ινών στην εγγύς  
ουρήθρα έναντι ενός  
(κάτωθεν ουροθηλίου)  
στην περιφερική  
ουρήθρα

Εξωστήρας

Avelino & Cruz.  
Naunyn-Schmied Arch Pharmacol 2006



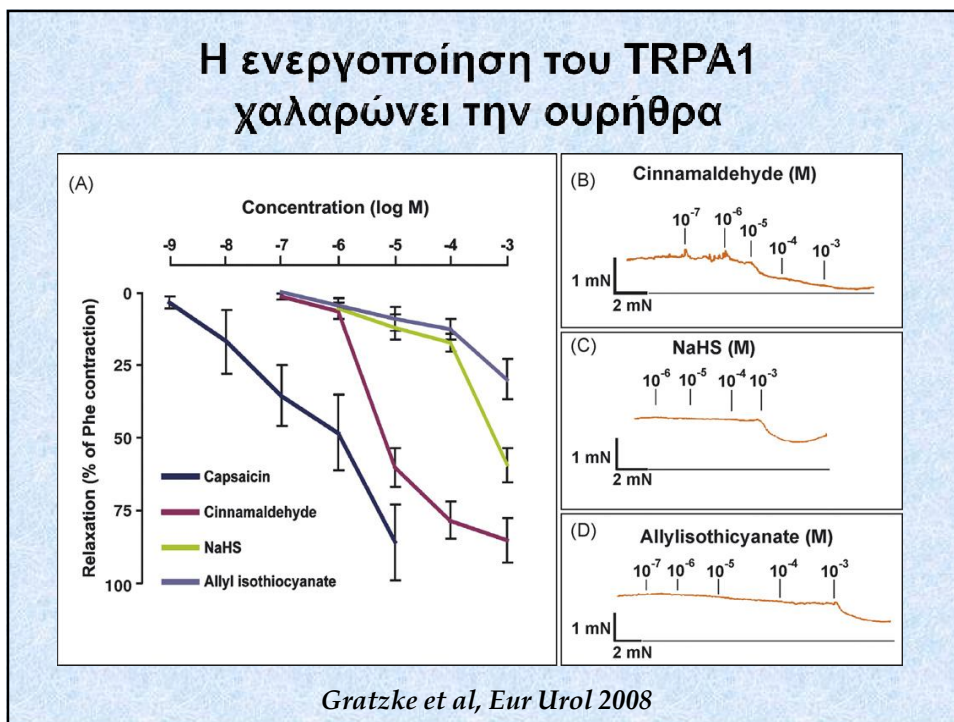
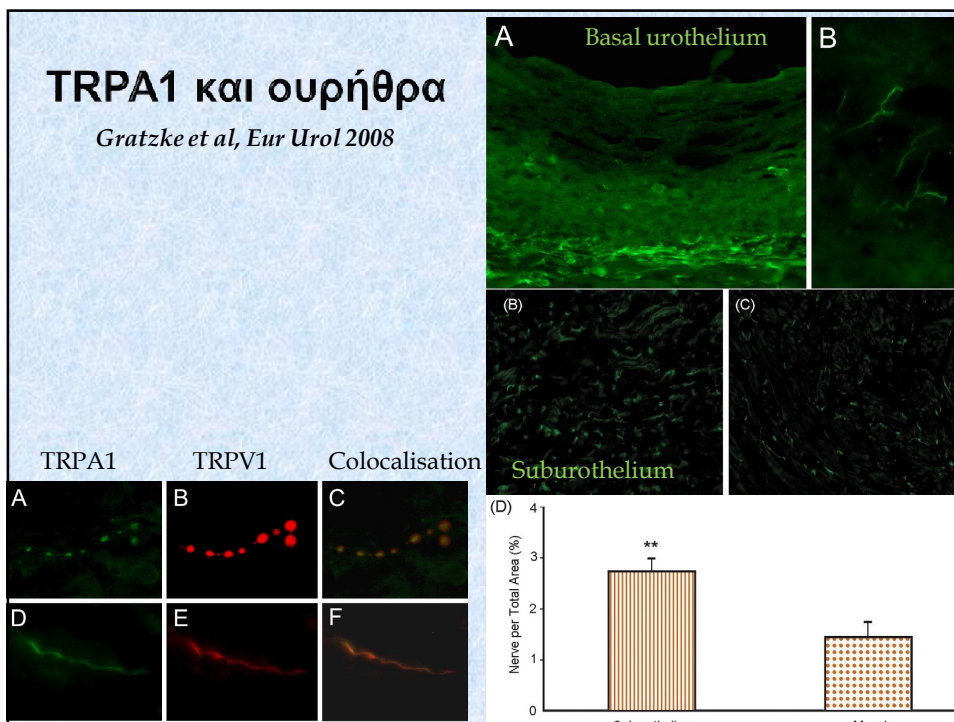
## TRPV1 στην προστατική ουρήθρα



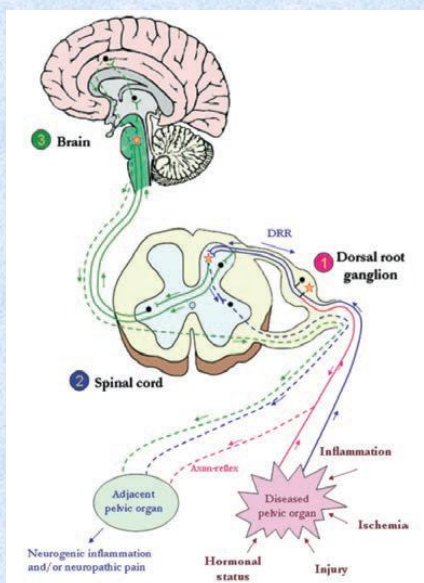
Απουσία στην περιφερική ζώνη προστάτη

Dinis P, et al. (2005) . Eur Urol 48:162-167





## Διασταυρούμενη ευαισθησία οργάνων: μέσω κεντρικά 'διαπλεκόμενων' προσαγωγών νεύρων-ερεθισμάτων



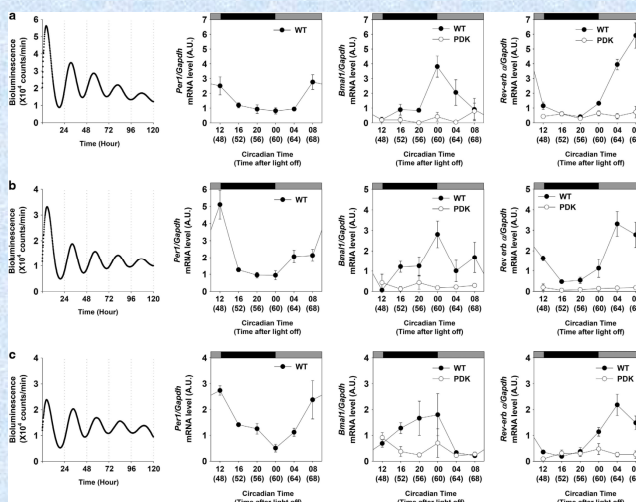
L. Birder, et al. *Neural Control. In Incontinence 2013*  
(5<sup>th</sup> International Consultation on Incontinence)

## Κιρκαδιανοί βηματοδότες ελέγχου της ούρησης σε ζώα

Εξωστήρας

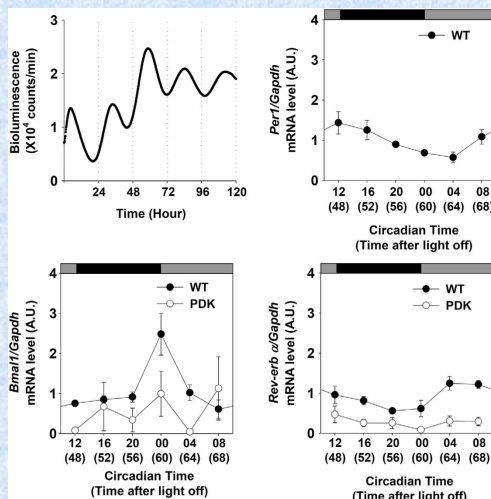
Λείος μυς  
σιγικτήρα

Ουροθήλιο



Jong-Yun Noh et al. *Experimental & Molecular Medicine* (2014) 46, e81;

## Κιρκαδιανός βηματοδότης και στην ΟΜΣΣ



*Jong-Yun Noh et al. Experimental & Molecular Medicine (2014) 46, e81;*

## Συμπεράσματα

- √ Η λειτουργία της ουροδόχου κύστης και της ουρήθρας συνδέονται στενά μέσα από αντανακλαστικά τόξα
- √ Ο εγκέφαλος παίζει βασικό ρόλο στο συντονισμό της λειτουργίας κύστης-ουρήθρας
- √ Η διερεύνηση του εντοπισμού και λειτουργίας των αισθητικών νευρών στην ουροδόχο κύστη, ουρήθρα και στο ΚΝΣ είναι σημαντική καθώς φαίνεται να κατέχουν κεντρικό ρόλο σε όλες τις τρέχουσες θεωρίες (παθο)φυσιολογίας της ούρησης
- √ Η διερεύνηση των πολύπλοκων βιοχημικών αλληλεπιδράσεων, των κιρκαδιανών βηματοδοτών και των σπλαχνικών αλληλεπιδράσεων μπορεί να επιτρέψει την καλύτερη κατανόηση της (παθο)φυσιολογίας ούρησης και να οδηγήσει σε νέες θεραπείες