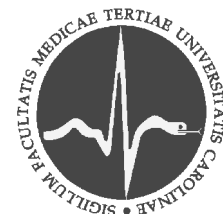




UNIVERZITA KARLOVA
V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Urologická klinika FNKV

Jan Hrbáček

**Ovlivnění ileocékální chlopně ve
vztahu ke kontinenci heterotopických
kožních močových rezervoárů**

*Control of the Ileocecal Sphincter with Regard
to Cutaneous Continent Urinary Diversion*

Diplomová práce

Praha, leden 2007

Autor práce: Jan Hrbáček

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: MUDr. Miroslav Záleský

Pracoviště vedoucího práce:

Urologická klinika FNKV a 3. lékařské fakulty UK

Datum a rok obhajoby: 1. února 2007

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracoval samostatně a použil jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 10. ledna 2007

Jan Hrbáček

Obsah

1. Úvod.....	5
1.1 Základní fakta o močových derivacích.....	6
1.2 Indiana pouch.....	8
1.3 Ileocékální chlopeň.....	9
1.4 Cíl práce.....	11
2. Metodika.....	12
2.1 Popis experimentu.....	12
2.2 Metodika měření a hodnocení záznamu.....	13
2.3 Statistická metodika.....	15
3. Výsledky.....	16
4. Diskuse.....	21
5. Závěr.....	24
Souhrn.....	25
Summary.....	26
Seznam použité literatury.....	27

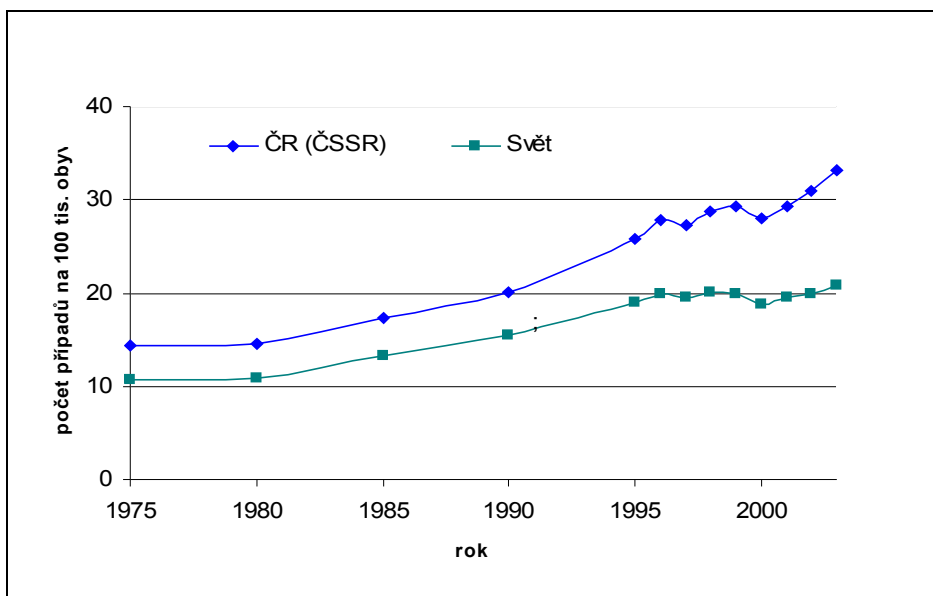
1. Úvod

Zvyšující se výskyt karcinomů močového měchýře (BABJUK, 1998) (tab. 1, obr. 1), který se odráží v počtu provedených cystektomií, vede i k nárůstu počtu derivačních operací s vytvářením náhradních močových rezervoárů jak ortotopických, tak heterotopických.

Incidence nádorů močového měchýře v ČR (ČSSR) na 100 tis. obyv.			
Rok	1980	1993	2003
Muži	13,9	23,5	33,1
Ženy	4,2	6,7	10,7
Celkem	18,1	30,2	43,8

Tabulka 1: Incidence nádorů močového měchýře u nás a ve světě. Zdroj: BABJUK, 1998; ÚZIS, 2006.

Mezi nejčastěji používané modality druhé skupiny patří tzv. Indiana pouch uvedený do praxe r. 1987 Rowlandem. Jedním z hlavních problémů, se kterým se potýká nejen tento typ rezervoáru, je riziko vzniku inkontinence. Kontinenční mechanismus zajišťuje u zmíněné metody derivace především ileocékální chlopeň. Cílem této práce je ověřit možnost ovlivnění ileocékální chlopně sympatomimetikem midodrinem jako možné léčby inkontinence rezervoáru.



Obrázek 1: Dlouhodobý vývoj novotvarů močového měchýře u nás a ve světě; přepočteno na 100 tis. obyv. (1975-2003). Zdroj: ÚZIS, 2006.

1.1 Základní fakta o močových derivacích

Nejčastější indikací k cystektomii s následnou derivací moči je infiltruující tumor močového měchýře. To je způsobeno zvýšeným působením řady kancerogenních činitelů, z nichž pouze některé jsou známé (tab. 2). Jednoznačně určit etiologické agens je obtížné, neboť na vzniku

Etiologická agens nádorů močového měchýře	
<i>Prokázaná</i>	
4-aminobifenyl	
benzidin	
2-naftylamin	
N,N-bis(2-chloroethyl)-2-naftylamin	
<i>Suspektní</i>	
o-toluidin	
kouření cigaret	
cyklofosfamid	
schistosomiáza	
chronická uroinfekce	
uroлитиáza	

Tabulka 2: Etiologie novotvarů močového měchýře.
Upraveno podle Jarolíma, 1998.

nádorového onemocnění se jich může podílet celá řada a navíc se jejich účinek často dostaví až se značnou latencí. Z nemaligních afekcí mohou vést k cystektomii neurogenní léze, tuberkulóza, intersticiální cystitida a postiradiační rekto-veziko-vaginální píštěle. (JAROLÍM, 1998)

Obecně derivace moči dělíme na kontinentní a inkontinentní. Mezi inkontinentní řadíme kutánní ureterostomii a uretero-enterostomii, tzv. ileální konduity. Kontinentní derivace jsou anální, heterotopické kutánní a ortotopické náhrady močového měchýře. (ZÁLESKÝ, 2005)

V případě kutánní ureterostomie jde o pouhé napojení močovodů na kůži. V současnosti se používá jen u pacientů s předpokládanou krátkou délkou života. Ileální konduity se řadí mezi nejjednodušší derivace a je zatížen minimem komplikací. Mezi uretery a jejich vyústění na kůži je vřazena ileální klička, jejíž význam spočívá v ochraně horních močových cest. Ileální konduity je v oblasti močových derivací zlatým standardem. Ačkoli je v posledních dvaceti letech vytlačován kontinentními derivacemi, zůstává metodou volby tam, kde je kontinentní derivace z různých důvodů kontraindikována.

V případě kontinentních močových derivací je cílem vytvořit vysokoobjemový nízkotlaký rezervoár nahrazující jímací funkci močového měchýře. Jeho součástí je vývodová část pro jeho vyprazdňování. U heterotopických rezervoárů, které nejsou napojeny na uretru, je nutno

vytvořit vývodnou část s uzavíracím mechanismem zajišťujícím adekvátní kontinenci. Pro močový rezervoár se nejčastěji používá exkludovaný detubulizovaný segment gastrointestinálního traktu, především ileum a tlusté střevo. Začlenění segmentu GIT do urogenitálního traktu může způsobovat některé pozdní komplikace. Jsou to 1) iontové dysbalance a poruchy acidobazické rovnováhy v důsledku vstřebávání iontů z moči sliznicí GIT, 2) vznik urolitiázy nebo intestinálních tumorů v rezervoáru, 3) ztráta funkce příslušného oddílu GIT s následnou malbsorpcí, steatoreou, průjmy atp.

Nejjednodušší kontinentní derivací je uretero-sigmoideoanastomóza. Vzhledem k pozdním komplikacím typu ascendentních pyelonefritid, adenokarcinomu střeva v anastomóze a metabolických poruch byla prakticky opuštěna. Kutánní kontinentní derivace využívají ve všech případech exkludovanou část gastrointestinálního traktu vyvedenou kožní stomií. Definovaný segment GIT, např. terminální ileum, ileocékální chlopeč a cékum, se vydělí z kontinuity trávicího traktu a na koncích uzavře. (Střevo ponecháváme pochopitelně na cévní stopce.) Zvýšit objem takového útvaru lze jeho podélným rozříznutím a příčným sešitím. Močovody se na něj napojí antirefluxní technikou. Vzniklý rezervoár pacienti vyprazdňují v intervalu 4-6 hodin tzv. intermitentní katetrizací. Do této skupiny derivací patří již prakticky nepoužívaný Kock pouch, dále Mainz pouch I, Indiana pouch a jeho varianty Tampa a Miami.

V dnešní době je metodou volby u pacientů po cystektomii konstrukce ortotopické neoveziky napojené na uretru. Nejčastěji se k tomuto účelu používá ileum pro nízkou absorpci elektrolytů a svou značnou mobilitu. Je popsána řada typů ortotopických náhrad močového měchýře lišících se technikami napojení močovodů a konfigurace střeva do požadovaného tvaru rezervoáru.

Hlavním praktickým problémem rezervoárů je otázka jejich kontinence. Ta závisí na dvou základních proměnných: na intraluminárním tlaku rezervoáru a na uzavíracím tlaku jeho výtokové části. Přesná příčina případné inkontinence se zjišťuje urodynamickým vyšetřením. Příčiny úniku moči mohou být trojího druhu.

1) Kontrakce rezervoáru jako pozůstatek střevní peristaltiky. Léčba je farmakologická (anticholinergiky).

2) Nízká kapacita rezervoáru. Primárně zvýšíme frekvenci autokatetrizací, v případě neúspěchu operačně augmentujeme

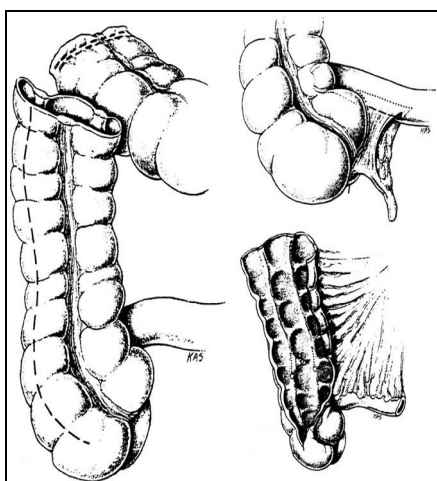
3) Nedostatečná uzavírací schopnost výtokové části. Možností je reoperace s posílením kontinenčního mechanismu např. naložením další řady Lembertových stehů. U nižšího stupně je metodou volby aplikace injektabilních materiálů zvyšujících uzavírací tlak.

Z hlediska kvality života je zajímavé, že intuitivní předpoklad vyšší kvality života po kontinentních derivacích než po inkontinentních, většina studií neprokázala. (ZÁLESKÝ, 2005)

1.2 Indiana pouch

Indiana pouch patří mezi nejspolehlivější rezervoáry vyprazdňované autokatetrizací. Je relativně snadno konstruovatelný a vykazuje nízký počet komplikací v krátkém i dlouhodobém časovém horizontu.

Heterotopický močový rezervoár z colon ascendens využívající jako kontinenčního mechanismu ileocékální chlopeň byl poprvé popsán Gilchristem v roce 1950. Rowland a kol. jej v roce 1987 modifikovali a



Obrázek 2: Preparační ileocékální oblasti pro Indiana pouch.

vytvořili Indiana pouch.

Jedná se o exkludovanou střevní kličku ilea (cca 10 cm orálně od ileocékální chlopně) a colon ascendens až po rozhraní krevního zásobení a. colica dextra a a. colica media (obr. 2). Po obnovení střevní kontinuity se exkludovaný segment na antimezenterální straně otevře pro následnou rekonfiguraci. Pokud k tomu nedošlo dříve, provede se apendektomie. Uretery se reimplantují v místě taenií antirefluxní technikou. Průsvit ilea se

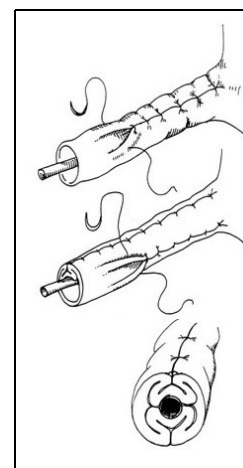
zúží nevstřebatelnými jednotlivými Lembertovými stehy (obr. 3). Následně se rezervoár uzavře vstřebatelným materiálem postupem dle Heinekeho-

Mikulicze (podélné protěti s následným příčným sešitím). Vzniklý pouch je rotován, přibližně k místě vyústění a stomie tvořená ileem se vyšije na kůži.

Procento časných komplikací vztažených k rezervoáru je nízké (3,7%). Jde o prosakování moči z rezervoáru do peritoneální dutiny a obtíže při katetrizaci vyžadující reoperaci. Pozdní komplikace dosahují 28,4%. Jedná se o inkontinenci, stenózu stomie, parastomické hernie, konkrementy v rezervoáru a akutní pyelonefritidy. Po jednom roce od operace bylo 98% pacientů kontinentních ve dne (tzv. suché intervaly 4 hodiny a déle). 84% pacientů bylo kontinentních i v noci (tzn. nevyžadovalo katetrizaci). (BENSON-OLSSON 2002, ROWLAND, 1987)

V České republice popisuje soubor 28 pacientů s provedeným Indiana pouchem Záleský et al. Celkem 11 pacientů (39,3%) bylo plně kontinentních, 9 (32,1%) uspokojivě kontinentních a 8 pacientů (28,6%) inkontinentních. Jako hlavní příčina inkontinence byla zjištěna malá kapacita rezervoáru (237 ml oproti 546 ml v kontinentní skupině). Řešením takového stavu je augmentace pouche.

Pokud je inkontinence způsobena insuficiencí uzavíracího mechanismu, k nápravě se nabízí reoperace s těsnější plikací terminálního ilea, vtažení lumina ileocékálního přechodu do nitra rezervoáru, endoskopická aplikace kolagenu do oblasti ileocékální chlopně a v teoretické rovině též ovlivnění chlopně farmakologicky nebo elektrostimulací. (ZÁLESKÝ, 2003)



Obrázek 3: Zúžení průsvitu ilea stehy podle Lemberta.

1.3 Ileocékální chlopeň

Anatomie

Ileocékální chlopeň - valva ileocaecalis umožňuje průnik chymu z ilea do céka a brání jeho zpětnému refluxu. Je tvořena dvěma řasami - labrum superius a labrum inferius. (ČIHÁK, 2002) Tato oblast GIT patří stále mezi méně prozkoumané. Zda se jedná o chlopeň či sfinkter, bylo dlouho předmětem diskusí v gastroenterologických kruzích, avšak druhý názor v současnosti převažuje. (COHEN, 1968) Na druhou stranu existují i studie,

jejichž výsledky podporují opačný názor. Např. Kumar et al. na post mortem odebraných lidských vzorcích zjistili, že na těsnící funkci uzávěru nemá vliv odstranění sliznice ani části cirkulární svaloviny. Naopak separace ileocékální junkce od zevních podpůrných vazivových struktur znamenala úplnou ztrátu její funkce. (KUMAR, 1987)

Inervace

Oblast ileocékálního sfinkteru (ICS) obsahuje stejně jako ostatní oddíly GIT autonomní nervové pleteně - plexus myentericus Auerbacha a plexus submucosus Meissneri. Pokud jde o autonomní nervový systém, zasahují sem sympatická vlákna z ganglion mesentericum superius a inferius, větve n. vagus zajišťují vliv parasympatiku. (PAHLIN, 1975)

V pokusu na živých dobrovolnících zjistil Cohen et al., že distenze ilea vede k relaxaci ICS, zatímco distenze colon k jeho kontrakci. V oblasti ileocékální chlopně prokázal zónu zvýšeného intraluminálního tlaku v délce cca 4 cm. (COHEN 1968)

V pokusech na kočkách a psech vyvolala stimulace hrudního sympatiku kontrakci (blokovatelnou alfa-blokátory a atropinem) stejně jako stimulace nn. splanchnici lumbales. Tento účinek zprostředkovávají alfa adrenergní receptory. Beta adrenergní receptory v oblasti mají inhibiční vliv. Aplikace beta-agonistů tedy vedla k relaxaci ICS. Vagová stimulace vyprovokovala kontrakci blokovatelnou atropinem. (BOGERS, 1993; GONELLA, 1987)

Farmakologické ovlivnění

Chování ileocékální chlopně se liší od okolních částí GIT i pokud jde o účinek různých farmak. V pokusu na kočkách zjistil Cardwell et al., že v izolovaném segmentu střeva si ICS zachovává vyšší klidové napětí než přilehlé ileum a colon. Aplikace nitroprusidu sodného toto napětí snížila. Depolarizace pomocí KCl měla větší vliv na ileum a colon než na ICS. Stejně tak na acetylcholin reagovala ICS srovnatelně slaběji. Fenylefrin způsobil kontrakci ICS aniž by ovlivnil ostatní svaly, naopak sekretin, gastrin, glukagon a cholecystokinin nevyvolaly žádnou reakci sfinkteru, zatímco okolních oddílů střeva ano. (CARDWELL, 1981)

V našem experimentu jsme zkoumali, jaký účinek bude mít na ICS a okolní střevo midodrin. Jedná se o alfa-1 adrenergní sympatomimetikum,

kteřé se používalo pro svůj vazokonstrikční účinek k léčbě hypotenze. Je také jedním z léčiv ve farmakoterapii ženské stresové inkontinence. (CHMEL, 2006)

Midodrin je neaktivní prekurzor, který se v organismu enzymaticky hydrolyzuje odštěpením glycinu. Tím vzniká aktivní metabolit desglymidodrin. Ten působí jako selektivní periferně účinné alfa-1-sympatomimetikum, vyvolává vazokonstrikci především malých vén a v menší míře i arteriol. Zvýšení periferní rezistence vede ke zvýšení krevního tlaku. Biologický poločas desglymidodrinu je 2-4 hodiny. Midodrin i desglymidodrin se téměř kompletně vyloučí močí do 24 hodin; 40-60% ve formě desglymidodrinu, 2-5% jako midodrin a zbytek ve formě neaktivních metabolitů.

V proximální uretře a v hrdle močového měchýře midodrin svým účinkem zvyšuje tonus hladké svaloviny. Tím zvýší maximální uzavírací tlak v uretře a zřetelně zlepší až potlačí inkontinenci moči u značného procenta pacientek.

Midodrin nemá přímé centrální účinky (prakticky neproniká hematoencefalickou bariérou), a nemá žádný účinek na beta-adrenergní receptory myokardu. Ve vyšších dávkách však může vyvolat reflexní bradykardii. Působí lehké snížení srdečního výdeje a lehce snižuje průtok ledvinami.

1.4 Cíl práce

Cílem naší práce bylo:

- zjistit účinek midodrinu na tonus ileocékální chlopně laboratorního potkana
- zjistit účinek midodrinu na intraluminální tlak okolních střevních segmentů (ilea a céka)
- vyhodnotit efekt midodrinu na tyto struktury
- posoudit, zda by midodrin mohl být užitečný při řešení inkontinence heterotopických močových rezervoárů typu Indiana pouch.

2. Metodika

2.1 Popis experimentu

Zkoumali jsme ileocékální chlopeň a přilehlé části ilea a colon na souboru 19 laboratorních potkanů (*Rattus norvegicus*).

Byl zachováván následující metodický postup:

Nejdříve byla vážením stanovena hmotnost zvířete a zaznamenána.

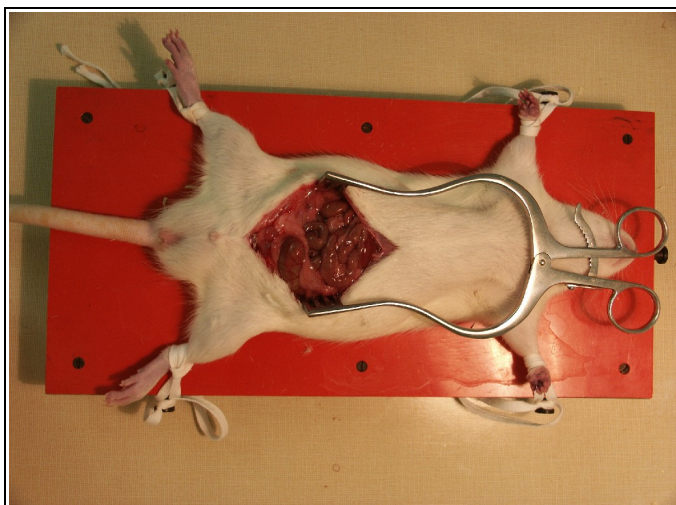
Zvířete bylo uvedeno do celkové anestézie pomocí urethanu intraperitoneálně v dávce 0,6 mg/100 g tělesné hmotnosti. Při nedostatečném efektu bylo přidáno 0,3 mg urethanu.

V anestézii byl potkan fixován na operační stolek.

Břišní dutinu jsme otevřeli mikrochirurgickým instrumentáři od symfýzy k processus xyphoideus. (obr. 4)

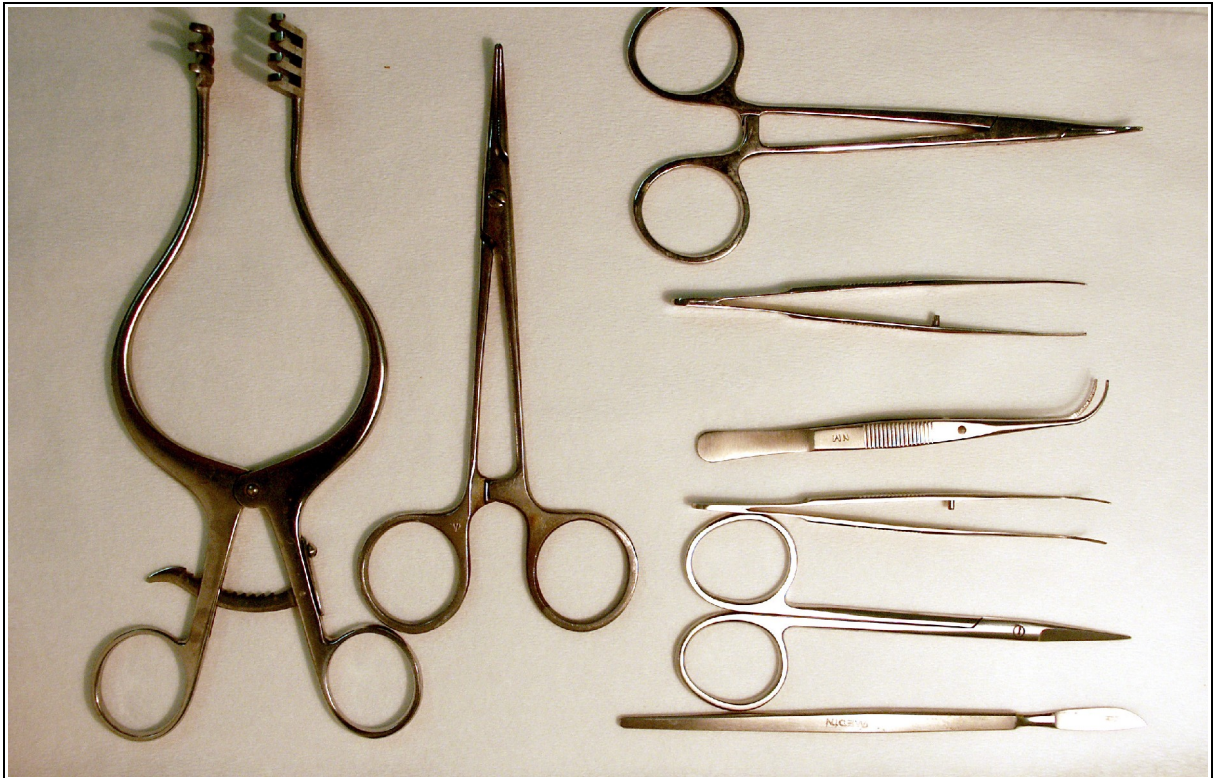
Po lokalizaci ileocékální oblasti střeva byla vypreparována a exkludována společně s 1,5-2 cm přilehlého colon, resp. ilea. Šetřili jsme při tom cévní stopku zajišťující i nervové zásobení. Následoval pečlivý šetrný výplach fyziologickým roztokem. Oba konce střeva byly fixovány závěsnými stehy.

Orálním koncem střeva jsme zavedli měřicí dvojcestný profilometrický



katétr o velikosti 6 Ch, který je napojen na irigační tekutinu (fyziologický roztok). Rychlost irigace byla 2 ml/min.

Obrázek 4: Potkan po fixaci na operační stolek a otevření břišní dutiny.



Obrázek 5: Používané instrumentárium: rozvěrač, peány, oční pinzety, oční nůžky, bříškatý skalpel.

Druhý kanál katétru byl po odvodušnění napojen na měřicí zařízení. To měřlo tlak v blízkosti otvoru v katétru prostřednictvím registrace přeneseného tlaku tekutiny přes souvislý vodní sloupec. Výstup z měřícího zařízení byl digitalizován s výstupem na počítač, který ukládal posloupnost hodnot s frekvencí 100 Hz.

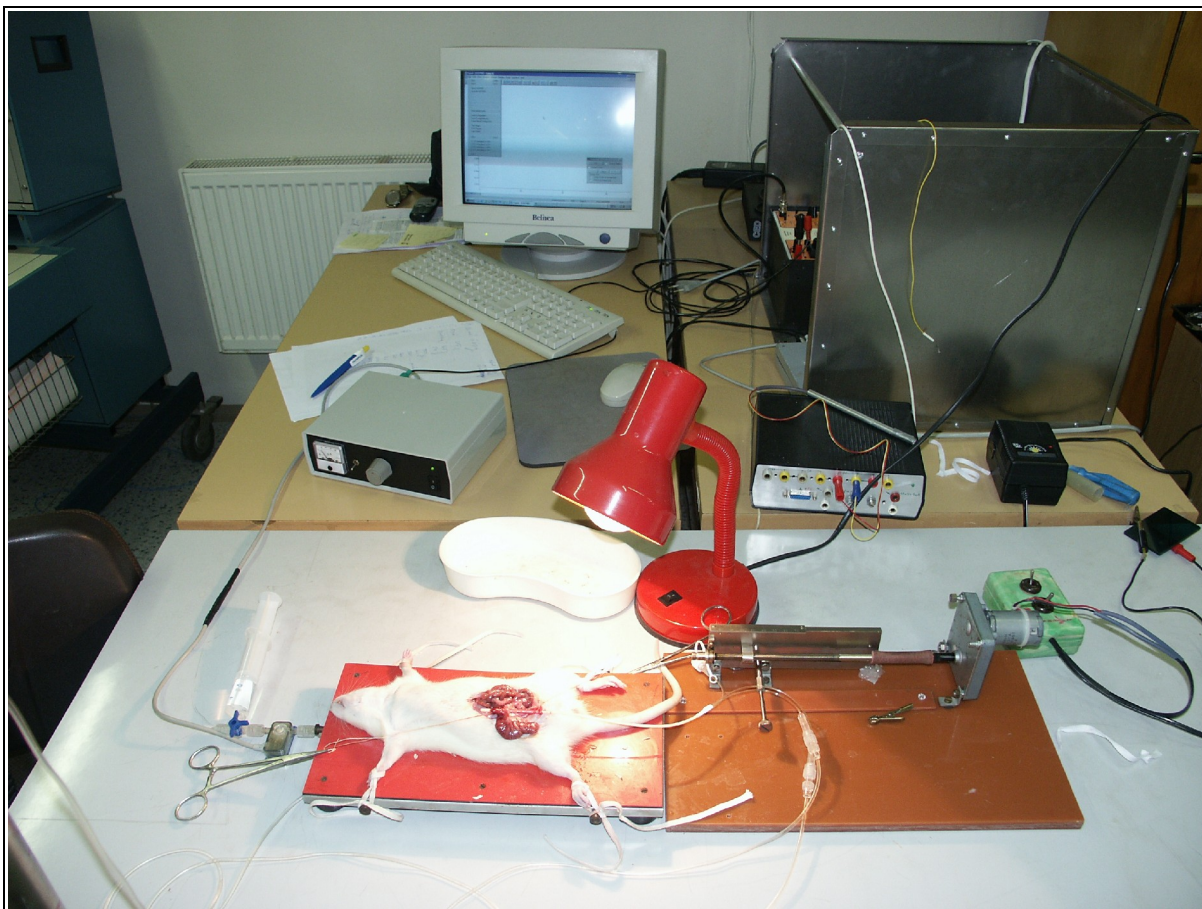
2.2 Metodika měření a hodnocení záznamu

Tlakové změny uvnitř střeva byly převáděny přes odvodušněnou vodou naplněnou hadičku („dětský set, infuzní set“) na membránu externího snímače tlaku, který transformoval mechanický průhyb membrány na změnu odporu prostřednictvím rezistorů v můstkovém zapojení. Snímač tlaku PULSION-PV8115 je komerčně dostupným zařízením určeným k invazivnímu měření krvního tlaku. Byl napájen ze stabilizovaného zdroje 5 V, na jehož vstupu je alkalická baterie 9 V (typ 6F22). Signál snímače tlaku byl zesílen na úroveň 0-5 V. Tato úroveň je potřebná pro vstup analogo-digitálního převodníku. U zesilovače je možné přepnout 2 základní citlivosti pro měření tlaku: 0-50 cm H₂O a 0-100 cm H₂O. Protože snímač tlaku není

výrobně absolutně vyvážen je pro přesné vyvážení můstku snímače připojen pomocný vyvažovací potenciometr. Vyjma externího snímače tlaku je vše umístěno ve skřínce elektronického měřicího obvodu.

Technické specifikace použitých přístrojů: *Tažné zařízení* se šroubovým převodem zajišťovalo stálou lineární rychlost posunu měřicího katétru 1,2mm/s. Elektromotorek se stabilizací otáček. *Snímač tlaku*: PULSION-PV8115, napájení 5V DC, citlivost: 25 μ V/mmHg, chyba měření udávaná výrobcem +/- 2% (1mmHg = 1,35cmH₂O, 1cmH₂O = 0,74 mmHg) *Analogově-digitální převodník*: CED-MICRO 1401 Výrobce: CED – Limited, Cambridge, England.

Samotné měření začínalo kalibrací, tj. změřením voltáže odpovídající 0, 10 a 20 cm H₂O. Tyto údaje byly zaznamenány. Cévku jsme fixovali k tažnému zařízení (obr. 6). Následně jsme spustili tažné zařízení konstantní rychlostí 1,2 mm/s spolu se započítáním záznamu měření tlaku. Záznam se ukládal v počítači. Byl zjištěn tlak v cévu, maximální tlak na ileocékální chlopni a tlak v ileu. Měření jsme opakovali 5x u každého zvířete. U poloviny



Obrázek 6: Vybavení používané při experimentu: 1. Operační stůl 2. Tažné zařízení 3. Snímač tlaku 4. Analogově-digitální převodník 5. Osobní počítač

potkanů bez aplikace farmaka, u poloviny po aplikaci midodrinu intraperitoneálně v dávce 0,1 mg/100 g tělesné hmotnosti 60 minut před začátkem pokusu.

Následoval export dat k počítačovému zpracování (aplikace MS Excel), vyhotovení křivek a statistickému vyhodnocení.

V počítačovém souboru tvořícím výstup z měřicího zařízení byly zaznamenány hodnoty přeneseného tlaku s frekvencí 100 Hz. Zpracování spočívalo v převodu jednotek času na jednotky vzdálenosti. Při rychlosti posunu cévky střevním lumenem rychlostí 1,2 mm/s a frekvenci měření 100 Hz odpovídá jeden záznam změně vzdálenosti o 0,012 mm. Z takto upravených tabulek jsme sestrojili grafy uskutečněných měření. Průměrný graf každého zvířete se stal základem statistického hodnocení.

2.3 Statistická metodika

Získaná data jsme statisticky hodnotili v počítačovém programu Prism (GraphPad Software, Inc.). Zkoumali jsme rozdíl mezi průměrným intraluminálním tlakem v ileu u zvířat po aplikaci midodrinu a u kontrolní skupiny. Analogicky jsme vyhodnotili tlaky v céku a v oblasti ICS. Poslední zkoumanou veličinou byl rozdíl mezi intraluminálním tlakem v céku a uzavíracím tlakem ICS.

Podle rozložení dat v každé skupině jsme se rozhodovali pro specifický typ statistického testu. Vzhledem k tomu, že tlaky ve všech segmentech GIT si u kontrolní i zkoumané skupiny zachovaly Gaussovské (normální) rozložení, porovnávali jsme jejich průměry za pomoci nepárového Studentova t-testu. Jiná situace nastala v případě vypočtených tlakových rozdílů mezi cékem a ICS. Jelikož data kontrolní skupiny nevykazovala normální rozložení, porovnali jsme tyto dvě skupiny neparametrickým Mann-Whitneyovým testem.

3. Výsledky

Průměrný intraluminální tlak v ileu u kontrolní a studované skupiny byl 2,10 resp. 3,97 cm H₂O (tab. 6). Průměrný intraluminální tlak v céku jsme naměřili 1,30 cm H₂O u kontrol a 2,48 cm H₂O u medikovaných zvířat (tab. 7).

Průměrný uzavírací tlak na ileocékální chlopni u kontrol činil 3,50, zatímco po podání midodrinu 9,97 cm H₂O (tab. 9). Hladina významnosti u tohoto testu odpovídá $p < 0,0001$, což představuje statisticky velmi signifikantní výsledek.

Následující přehledné tabulky a grafy shrnují výsledky našeho měření.

	Kontroly	Testování	p
Průměrný tlak v ileu	2,10	3,97	p=0,0022
Průměrný tlak na ICS	3,50	9,97	p<0,0001
Průměrný tlak v céku	1,30	2,48	p=0,0455
Rozdíl tlaků cékum-ICS	2,20	7,49	p=0,0002

Tabulka 3: Shrnující tabulka tlaků (v cm H₂O) a jejich rozdílů mezi testovanou a kontrolovanou skupinou.

Pokus	Cékum	ICS	Ileum	ICS-cékum
T1	1,25	8,90	2,24	7,64
T2	2,07	9,89	3,86	7,82
T3	4,63	9,21	6,15	4,58
T4	2,77	11,77	4,19	9,00
T5	1,51	7,42	2,69	5,91
T6	4,07	9,79	5,04	5,71
T7	0,21	9,02	2,18	8,81
T8	2,16	12,48	4,06	10,32
T9	3,67	11,29	5,29	7,63
Nejnižší hodnota	0,21	7,42	2,18	4,58
Nejvyšší hodnota	4,63	12,48	6,15	10,32
Medián	2,16	9,79	4,06	7,64
Průměr	2,48	9,97	3,97	7,49
SD	1,44	1,60	1,39	1,81

Tabulka 4: Naměřené hodnoty intraluminálních tlaku, uzavíracího tlaku ICS a tlakového gradientu (v cm H₂O) mezi ICS a cékem u testované skupiny.

Pokus	Cékum	ICS	Ileum	ICS-cékum
K1	1,23	4,29	3,79	3,06
K2	0,00	1,22	1,22	1,22
K3	1,16	2,37	1,87	1,21
K4	2,58	3,78	3,01	1,20
K5	0,00	1,32	1,30	1,32
K6	1,67	4,20	2,51	2,53
K7	1,93	4,22	2,12	2,29
K8	0,44	7,26	2,15	6,82
K9	1,79	2,98	1,53	1,19
K10	2,24	3,35	1,49	1,11
Nejnižší hodnota	0,00	1,22	1,22	1,11
Nejvyšší hodnota	2,58	7,26	3,79	6,82
Medián	1,45	3,57	1,96	1,27
Průměr	1,30	3,50	2,10	2,20
SD	0,91	1,74	0,82	1,77

Tabulka 5: Naměřené hodnoty intraluminálních tlaku, uzavíracího tlaku ICS a tlakového gradientu (v cm H₂O) mezi ICS a cékem u kontrolní skupiny.

Pokus č.	Kontroly	Testování
1	3,79	2,24
2	1,22	3,86
3	1,87	6,15
4	3,01	4,19
5	1,30	2,69
6	2,51	5,04
7	2,12	2,18
8	2,15	4,06
9	1,53	5,29
10	1,49	
Průměr	2,10	3,97

Tabulka 6: Porovnání intraluminálního tlaku v ileu v cm H₂O ($p=0,0022$).

Pokus č.	Kontroly	Testování
1	1,23	1,25
2	0,00	2,07
3	1,16	4,63
4	2,58	2,77
5	0,00	1,51
6	1,67	4,07
7	1,93	0,21
8	0,44	2,16
9	1,79	3,67
10	2,24	
Průměr	1,30	2,48

Tabulka 7: Porovnání intraluminálního tlaku v céku v cm H₂O ($p=0,0455$).

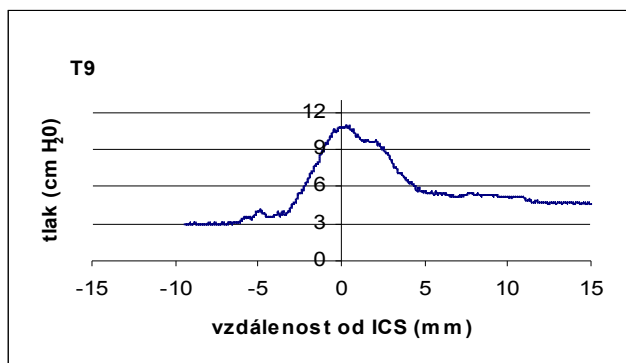
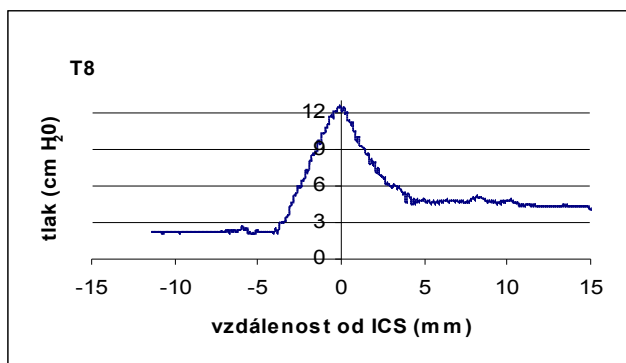
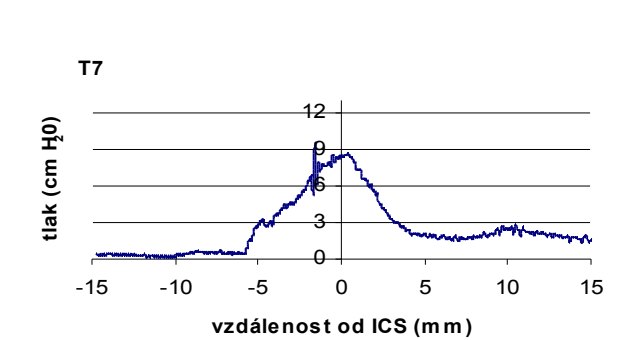
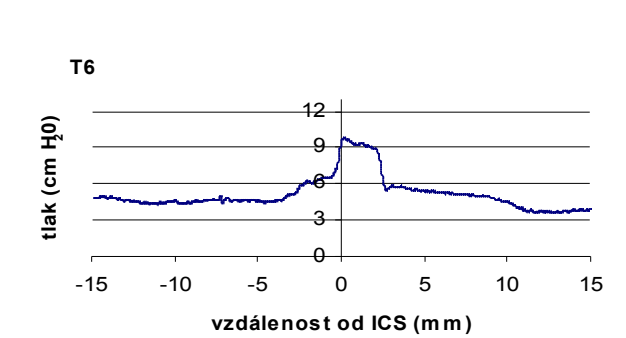
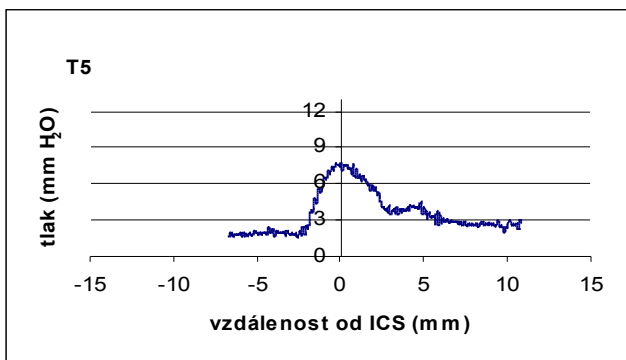
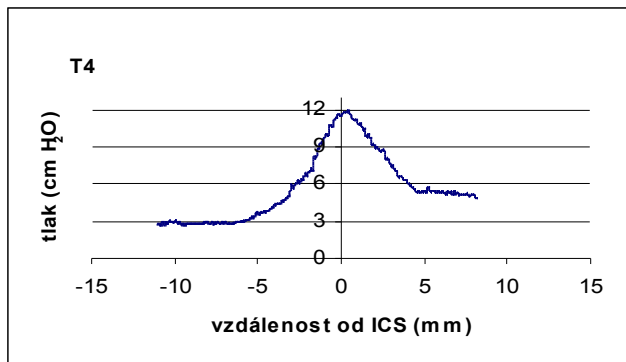
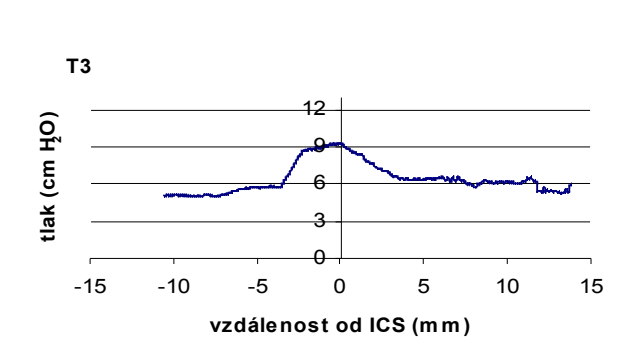
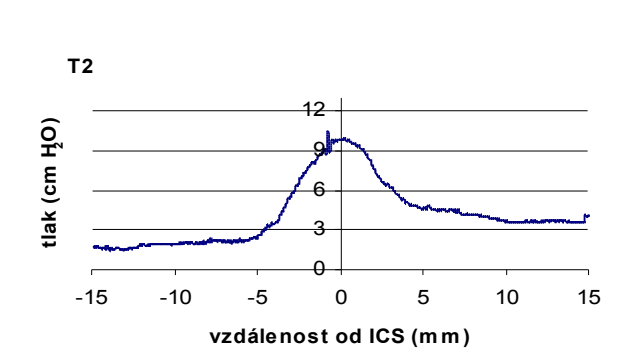
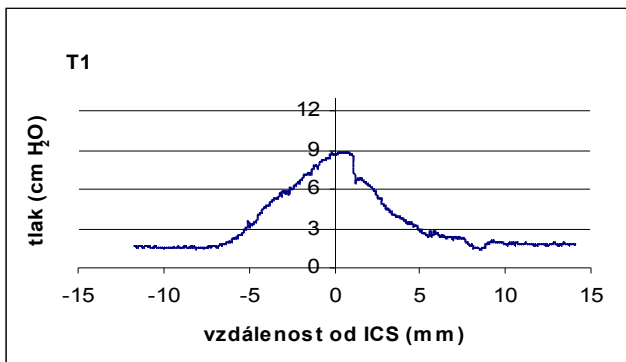
Pokus č.	Kontroly	Testování
1	4,29	8,90
2	1,22	9,89
3	2,37	9,21
4	3,78	11,77
5	1,32	7,42
6	4,20	9,79
7	4,22	9,02
8	7,26	12,48
9	2,98	11,29
10	3,35	
Průměr	3,50	9,97

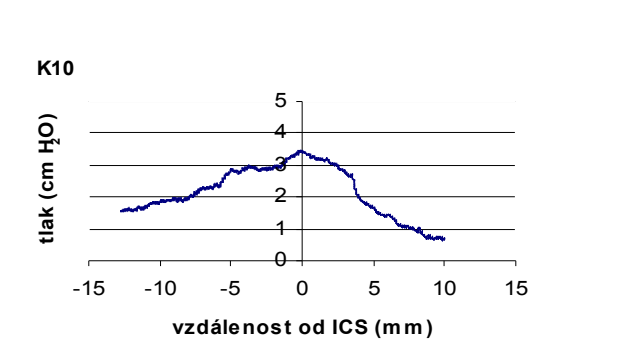
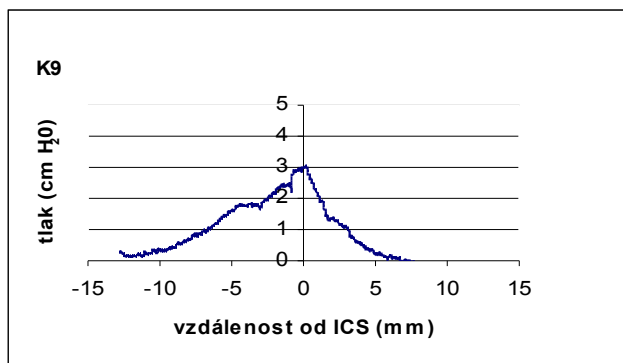
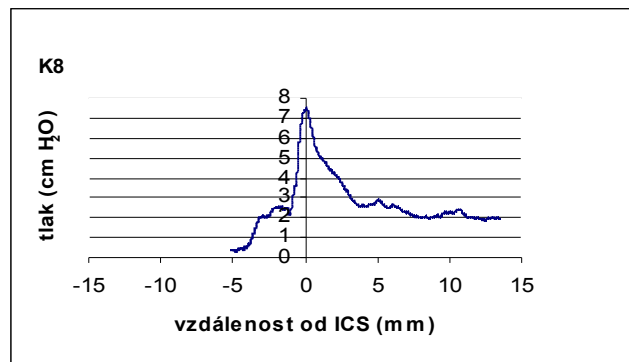
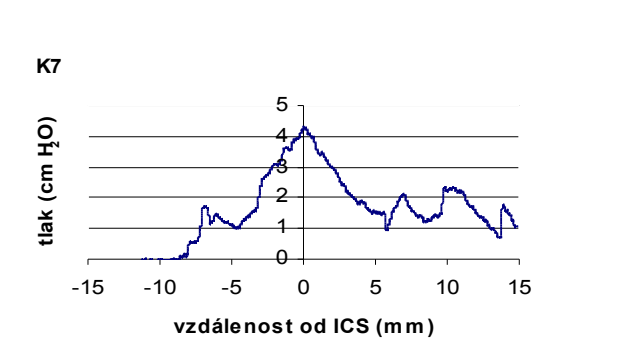
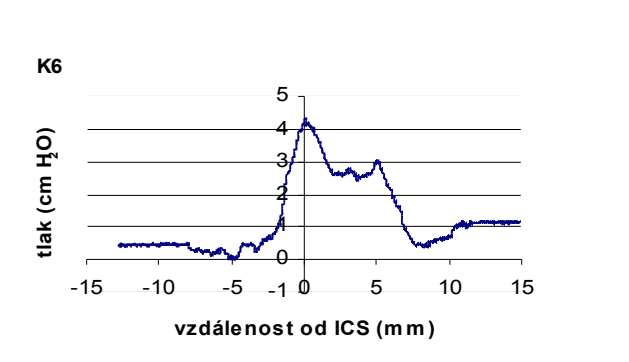
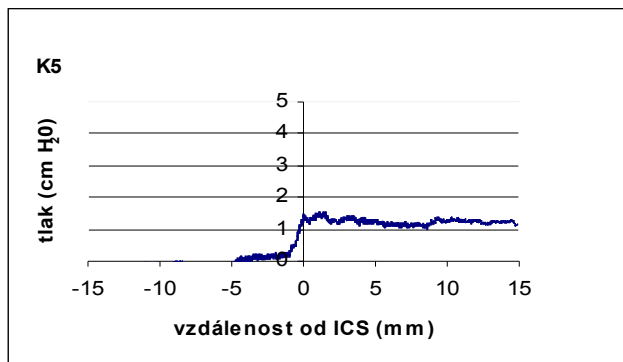
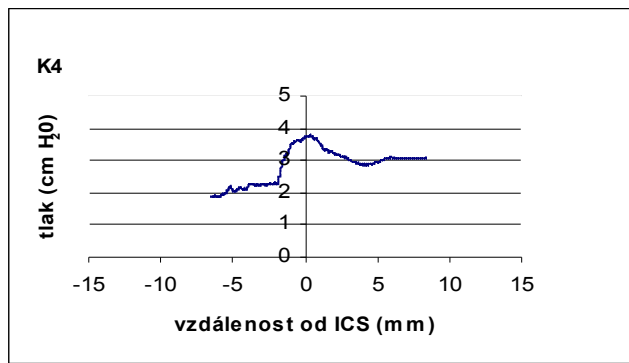
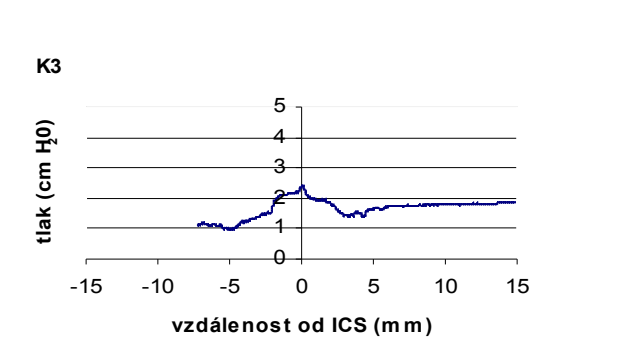
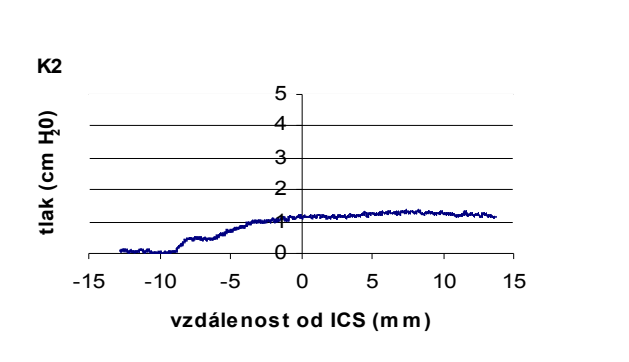
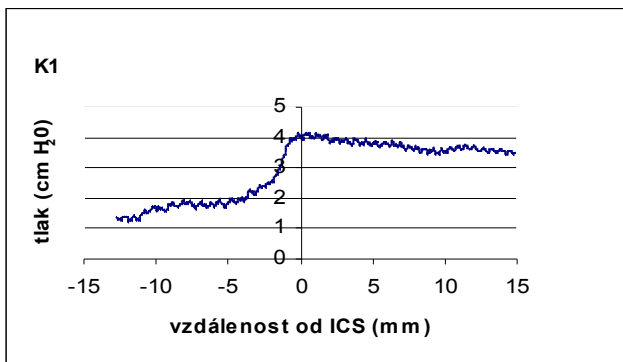
Tabulka 8: Porovnání uzavíracího tlaku ileocékální chopně v cm H₂O ($p<0,0001$).

Pokus č.	Kontroly	Testování
1	3,06	7,64
2	1,22	7,82
3	1,21	4,58
4	1,20	9,00
5	1,32	5,91
6	2,53	5,71
7	2,29	8,81
8	6,82	10,32
9	1,19	7,63
10	1,11	
Průměr	2,20	7,49

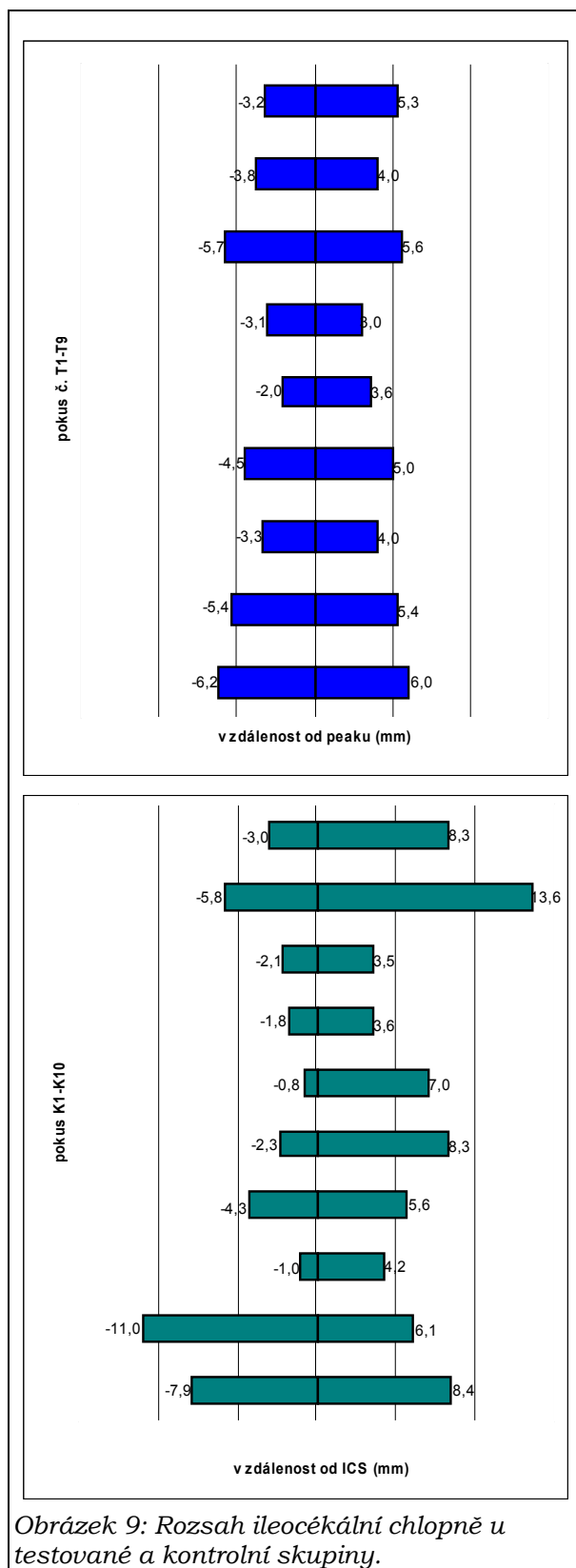
Tabulka 9: Porovnání rozdílu tlakového gradientu cékum-ICS v cm H₂O ($p=0,0002$).

Obrázek 7 a 8 (na následujících stranách): Grafy ilustrující intraluminální tlak u zvířat po aplikaci midodrinu (T1-T9) či bez něj (K1-K10). Hodnota 0 na ose x odpovídá ileocékální chlopni. Záporné hodnoty se vztahují k céku, kladné k ileu.





Obrázek 9 ilustruje rozsah ileocékální chlopně v testované a kontrolní skupině. Její počátek tvoří okamžik prvního vzestupu tlakové křivky v grafech na obr. 7 a 8, konec místo návratu křivky na ustálenou hodnotu. Rozdíl ve velikosti oblasti ICS (v kontrolní skupině průměrně 10,9 mm, ve studovaném souboru 8,5 mm) je statisticky nevýznamný ($p=0,286$).



Obrázek 9: Rozsah ileocékální chlopně u testované a kontrolní skupiny.

4. Diskuse

V dostupné literatuře neexistuje zmínka o intraluminálních tlacích v gastrointestinálním traktu laboratorního potkana. Údaje, které jsme měřením získali (průměrný tlak na ICS u kontrolní skupiny byl 3,5 cm H₂O, tab. 8), nelze tedy bohužel porovnat s adekvátním modelem. Quigley et al. zkoumal intraluminální tlaky ICS psů; naměřené hodnoty dosahovaly 31 cm H₂O (nalačno) a 24 cm H₂O (postprandiálně). (QUIGLEY, 1983) Cohen et al. měřil uzavírací tlak ICS na lidských dobrovolnících; průměrný tlak humánní ileocékální chlopně v jeho pokusech činil 20,3 mmHg (tj. 27,4 cm H₂O). (COHEN, 1968)

Výsledky našeho experimentu potvrzují předpoklad, že aplikace farmaka midodrinu ovlivní intraluminální tlak ve zkoumaných segmentech GIT. Odlišná reakce ilea, céka a ICS na tuto látku je ve shodě se závěry citovaných studií o tom, že ileocékální chlopěň se liší od přilehlých střevních úseků pokud jde o receptory, které obsahuje, a její reakce na podání různých chemických substancí. (CARDWELL, 1981; GONELLA 1987; PAHLIN, 1975)

Nárůst tlaku uvnitř ilea a céka vzhledem k normálním hodnotám je procentuálně přibližně shodný (o 89%, resp. 91%) (tab. 3).

V ideálním případě by měl midodrin působit výhradně na oblast ileocékální chlopěň a neovlivňovat ostatní segmenty trávicího traktu. V našem experimentu byl rozdíl průměrných intraluminálních tlaků ileocékální chlopěň mimořádně statisticky významný: u kontrol činil 3,50 cm H₂O, u studované skupiny 9,97 cm H₂O (hladina významnosti $p < 0,0001$). (MOTULSKY, 2003) Midodrin evidentně působí zvýšení intraluminálního tlaku ileocékální chlopěň.

U rozdílu intraluminálního tlaku v céku kontrolní a testované skupiny, stejně jako u rozdílu intraluminálního tlaku v ileu, odhalily testy statistickou významnost také ($p = 0,0455$, resp. $0,0022$). To pro nás bylo do jisté míry překvapením, neboť na základě studií citovaných autorů jsme se domnívali,

že v intraluminálních tlacích okolních střevních segmentů se statisticky signifikantní rozdíl neprokáže. Proč je výsledek statisticky velmi významný tam, kde bychom očekávali mezi kontrolní a testovanou skupinou minimální rozdíl?

Dávkování midodrinu dospělým osobám a mladistvým nad 12 let věku se uvádí 5 mg 1x až 2x denně. (SÚKL, 2001) To odpovídá dávce 0,07 až 0,13 mg/kg tělesné hmotnosti. Naším pokusným zvířatům jsme aplikovali 0,1 mg/100 g tělesné hmotnosti, tedy dávku desetkrát vyšší. Domníváme se, že tento fakt může ovlivnit výsledné intraluminální tlaky i v okolních střevních segmentech.

Není vyloučeno, že svou roli sehrává i celková anestézie zvířete urethanem a stresová reakce organismu navozená operačním traumatem. Podmínky testování tedy nebyly zcela fyziologické.

Pokud midodrin působí kromě ileocékální chlopně částečně i na cékum, zajímalo nás, jakou měrou každý z těchto střevních oddílů ovlivňuje. Inkontinence rezervoáru je určena dvěma proměnnými: intraluminálním tlakem detubulizovaného céka (který se v experimentu zvýšil o 91%) a tlakem na ICS (jenž vzrostl o 185%). V okamžiku, kdy tlak uvnitř pouche převyší uzavírací tlak chlopně, dojde k úniku moči. Pokud by tedy midodrin zvyšoval stejnou měrou tlak uvnitř céka i na ICS, byl by jejich vzájemný podíl stejný jako za normálního stavu a tudíž by jeho podávání nemělo smysl.

Porovnávali jsme průměrný tlakový gradient mezi intraluminálním tlakem v céku a na ICS v kontrolní a testované skupině. Srovnáním jsme došli k závěru, že hodnota 2,20 cm H₂O (u kontrol) a 7,49 cm H₂O (u testovaných) představuje statisticky mimořádně signifikantní rozdíl (p=0,0002). To svědčí i přes uvedené výhrady o značném vlivu midodrinu na ICS.

Na základě výše uvedeného se domníváme, že je možné podávat midodrin pacientům po cystektomii s heterotopickým kožním močovým rezervoárem typu Indiana pouch pro zlepšení kontinence a zabránění nechtěným únikům moči. K ověření tohoto předpokladu by však bylo nutné uskutečnit klinické studie zejména s ohledem na určení optimálního

dávkování a vyloučení nežádoucích účinků. Patří mezi ně např. klidová hypertenze, palpitace, svědění, pilomotorická reakce. Zatímco poslední jmenované nežádoucí účinky jsou celkem nezávažné, klidová hypertenze provokovaná midodrinem může představovat indikační omezení. Nesmíme totiž zapomenout, že pacienti s karcinomy spadají do vyšších věkových skupin a častou komorbiditou je u nich právě hypertenze. Kromě ní patří mezi kontraindikace užívání midodrinu těžká onemocnění srdce a koronárních cév, arytmie, těžká porucha funkce ledvin, hypertyreóza a glaukom s úzkým úhlem. (SÚKL, 2001)

Naproti tomu farmakokinetika midodrinu by mohla působit ve prospěch pacientů. Midodrin se totiž vylučuje převážně močí jako aktivní metabolit desglymidodrin. Kontakt desglymidodrinu se střevní stěnou tvořící močový rezervoár by tedy teoreticky mohl zvýšit jeho účinek na ICS bez ohledu na postupně klesající plasmatickou koncentraci. Tuto hypotézu by však rovněž bylo nutné klinicky ověřit.

5. Závěr

Zkoumáním souboru 19 laboratorních potkanů jsme ověřovali efekt aplikace alfa-1 sympatomimetika midodrinu na intraluminální tlak v gastrointestinálním traktu. Zjistili jsme, že podání midodrinu pokusným zvířatům vyvolává statisticky signifikantní zvýšení tonusu ileocékální chlopně oproti kontrolní skupině. Průměrný intraluminární tlak ICS u kontrol činil 3,50 cm H₂O, u studované skupiny 9,97 cm H₂O. Tlakový gradient mezi ICS a cékem byl 2,20 cm H₂O u kontrol, 7,49 cm H₂O u zkoumaných zvířat.

Tento závěr je ve shodě s předchozími studii, které se zabývaly anatomicou strukturou, inervací a možnostmi farmakologického ovlivnění ileocékální chlopně.

Zdá se, že je možné podávat midodrin pacientům po cystektomii s heterotopickým kožním močovým rezervoárem typu Indiana pouch pro zlepšení kontinence a zabránění nechtěným únikům moči. Ověření tohoto předpokladu vyžaduje dodatečný klinický výzkum.

Souhrn

Cíl: Cílem práce je zjistit účinek alfa-1 sympatomimetika midodrinu na tonus ileocékální chlopně laboratorního potkana, zjistit účinek midodrinu na intraluminální tlak okolních střevních segmentů (ilea a céka), vyhodnotit efekt midodrinu na tyto struktury a posoudit, zda by midodrin mohl být užitečný při řešení inkontinence heterotopických močových rezervoárů typu Indiana pouch.

Soubor a metody: Zkoumali jsme soubor 19 laboratorních potkanů (9 testovaných, 10 kontrol). Zvířatům v celkové anestézii jsme dvojcestným profilometrickým katétrem měřili intraluminální tlak v terminálním ileu, na ileocékální chlopni a v céku; ve zkoumané skupině byl zvířatům před pokusem podán midodrin v dávce 0,1mg/100 g tělesné hmotnosti.

Výsledky: U testovaných zvířat došlo ke statisticky mimořádně významnému zvýšení intraluminálního tlaku ileocékální chlopně a nárůstu tlakového gradientu mezi chlopni a cékem oproti kontrolní skupině. Průměrný tlak na ileocékální chlopni u kontrol činil 3,50 cm H₂O, u studované skupiny 9,97 cm H₂O (p<0,0001). Tlakový gradient mezi ICS a cékem byl 2,20 cm H₂O u kontrol, 7,49 cm H₂O u zkoumaných zvířat (p=0,0002). Došlo i ke statisticky signifikantnímu zvýšení intraluminálních tlaků v ileu a céku.

Závěr: Ileocékální chlopeň laboratorních potkanů je ovlivňována midodrinem ve smyslu zvýšení svého intraluminálního tlaku. Je možné pokračovat ve výzkumu klinickými studii, které vyhodnotí užitečnost jeho aplikace pacientům po cystektomii s heterotopickým močovým rezervoárem.

Summary

Aim of the study: to assess the effect of alpha-1 agonist midodrine on the ileocecal sphincter (ICS) of laboratory rat; to assess the effect of midodrine on intraluminal pressure of neighboring bowel segments (ileum and caecum); to evaluate the effect of midodrine on these structures and estimate its usefulness in treatment of incontinence of the Indiana cutaneous continent urinary diversion.

Methods: We investigated a population of 19 laboratory rats (9 in the study group, 10 in the control group). The animals were measured intraluminal pressure in the terminal ileum, on the ICS and in the caecum under general anaesthesia. The study group rats were administered 0,1 mg of midodrine per 100 g of body weight.

Results: Increase in the intraluminal pressure of the ICS as well as increase of ICS-caecum gradient was statistically extremely significant between the two groups. Mean pressure of the ileocecal sphincter was 3,50 cm H₂O in the control group; 9,97 cm H₂O in the study group ($p < 0,0001$). ICS-caecum pressure gradient was 2,20 cm H₂O in the control group, and 7,49 cm H₂O in the study group ($p = 0,0002$). In ileum and caecum, the increase of intraluminal pressures was statistically significant, too.

Conclusion: Midodrine presented an effect on ileocecal sphincter of the laboratory rat. Its usefulness for patients who underwent cystectomy and have a continent urinary diversion is to be investigated in clinical studies.

Seznam použité literatury

1. BABJUK, M., POVÝŠIL, C. Nádory močového měchýře. In: Dvořáček J. et al. *Urologie 2. díl*. Praha : ISV, 1998. s. 965-7. ISBN 80-85866-30-7.
2. BENSON, M. C., OLSSON, C. A. Cutaneous Continent Urinary Diversion. In: Walsh, P. C. et al. *Campbell's urology*. 8th Ed. 2002. [CD-ROM] ISBN 0-7216-9588-4.
3. BOGERS, J., VAN MARCK, E.: The ileocaecal junction. *Histol Histopath*, 1993, vol. 8, no. 3, p. 561-566.
4. CARDWELL, B. et al. Properties of the cat ileocecal sphincter muscle. *Am J Physiol*, 1981, vol. 241, no. 3, p. G222-G226.
5. COHEN, S. et al. Manometric Characteristics of the Human Ileocecal Junctional Zone. *Gastroenterology*, 1968, vol. 54, no. 1, p. 72-75.
6. ČIHÁK, R. *Anatomie 2*. 2. vyd. Praha : Grada, 2002. 470 s. ISBN 80-247-0143-X.
7. GONELLA, J. et al. Extrinsic Nervous Control of Motility of Small and Large Intestines and Related Sphincters. *Physiol Rev*, 1987, vol. 67, no. 3, p. 902-961.
8. CHMEL R. Postavení farmakoterapie v léčbě ženské močové inkontinence. *Remedia*, 2006; roč.16, č. 5, s. 478-482.
9. JAROLÍM, J. Derivace moči. In: Dvořáček J. et al. *Urologie 3. díl*. Praha : ISV, 1998. s. 1581. ISBN 80-85866-30-7.

- 10.KUMAR, D., PHILLIPS, S. The Contribution of External Ligamentous Attachments to Function of the Ileocecal Junction. *Dis Colon Rectum*, 1987, vol. 30, no.6, p. 410-416.
- 11.MOTULSKY, H. J. *Prism 4 Statistics Guide –Statistical analyses for laboratory and clinical researchers*. San Diego CA : GraphPad Software Inc., 2003. 149 s. Dostupné z: www.graphpad.com.
- 12.PAHLIN, P. Extrinsic Nervous Control of the Ileo-cecal Sphincter in the Cat. *Acta Physiol Scand Suppl 426*. Göteborg 1975.
- 13.QUIGLEY, E. M. M. et al. Myoelectric Activity and Intraluminal Pressure of the Canine Ileocolonic Sphincter. *Gastroenterology*, 1983, vol. 85, no. 5, p. 1054-1062.
- 14.ROWLAND, R. et al.: Indiana continent urinary reservoir. *J Urol*, 1987, vol. 137, no. 6, p. 1136-1138.
- 15.Souhrn údajů o přípravku GUTRON inj. [online] Praha : Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL), 2001. [cit. 2007-01-12] Dostupné z: http://www.sukl.cz/_download/spc/SPC24976.doc.
- 16.ZÁLESKÝ, M. et al.: Derivace moči po cystektomii a kvalita života. *Postgraduální medicína*, 2005, roč. 7, č. 5, s. 55-61.
- 17.ZÁLESKÝ, M. et al. Urodynamické vyhodnocení příčin inkontinence ileocékálních rezervoárů typu Indiana pouch. *Česká urologie*, 2003, roč. 6, č. 4, s. 35-39.