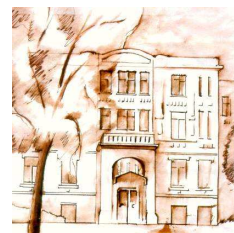


Urológiai fejlődési rendellenességek kutatása és ellátása

Nyirády Péter dr.

Doktori értekezés

Budapest 2010



TARTALOMJEGYZÉK

BEVEZETÉS	4
KUTATÁSI FELTÉTELEK, CÉLKITŰZÉSEK	5
I. A HÚGYHÓLYAG MŰKÖDÉSÉNEK KÍSÉRLETES VIZSGÁLATA ÉP ÉS KÓROS FEJLŐDÉS ESETÉN	9
I/1. Az egészséges húgyhólyag fejlődése.	9
I/2. A fejlődő húgyhólyag simaizomzat összehúzóási képességének vizsgálata	11
Módszer	11
Eredmények	14
Megbeszélés	17
I/3. A húgyhólyagműködés károsodásának intrauterin vizsgálata bárányban, hátsó húgycső leszorítás esetén	20
Módszer	22
Eredmények	27
Megbeszélés	32
I/4. Összefoglalás, következtetések	35
II. AZ URÉTER MŰKÖDÉSÉNEK TANULMÁNYOZÁSA IN VITRO ÉS IN VIVO KÍSÉRLETBEN	36
II/1. Az uréter fejlődése, anatómiája és élettana	36
II/2. Részleges alsó húgyúti elfolyási akadály mellett az uréter simaizom összehúzóási képességének változása magzat bárányban	48
Módszer	48
Eredmények	49
Megbeszélés	53
II/3. Új videomikroszkópos módszer az uréter perisztaltika in vivo vizsgálatára	55
Módszer	55
Eredmények	59
Megbeszélés	60
II/4. Összefoglalás, következtetések	62

III. A HÚGYCSŐ ÉS A NEMI SZERVEK EGYES FEJLŐDÉSI RENDELLENESSÉGEINEK KLINIKAI VIZSGÁLATA	63
III/1. A húgycső és a férfi nemi szervek fejlődése és rendellenességei	63
III/2. A hímvessző veleszületett görbülete	69
III/3. Hypospadiasis ellátása gyermek- és felnőttkorban, késői eredmények	77
III/4. Az epispadiasis felnőttkori kezelése	89
III/5. A női nemiszervek fejlődése és rendellenességei. Hüvelyképzés helye súlyos veleszületett adrenalis hyperplasiában (CAH)	100
III/6. Összefoglalás, következtetések	103
IV. HEREVISZÉRTÁGULAT LAPAROSZKÓPOS MŰTÉTE GYERMEK- ÉS SERDÜLŐKORBAN – EREDMÉNYEK A NEMZŐKÉPESSÉGBEN	105
IV/1. Gyermek- és serdülőkori varicokele laparoszko­pos műtéti megoldása	105
IV/2. A nemzőképeség vizsgálata varicokelectomia után	109
IRODALOM	111
A DOKTORI MŰBEN FELHASZNÁLT IRODALMI HIVATKOZÁSOK	130
Könyvfejezetek és közlemények	
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	133

BEVEZETÉS

A természet egyik legcsodálatosabb teremtménye az ember, kialakulásának folyamatát megérteni és teljességében megismerni ugyan lehetetlen, de az embriológia tudományának - az utóbbi időben is - töretlen fejlődése, mind a kutatóknak, mind a fejlődési rendellenességet kezelő klinikusoknak is számos újabb ismerettel szolgált. Az alapkutatás által szerzett ismeretek az orvostudomány minden területén, kisebb- nagyobb mértékben a klinikum által előbb vagy utóbb felhasználásra kerülnek. Az embriológia kutatása és a fejlődési rendellenességek kezelése az egyik legjobb példa erre, ahol a két tudomány egymástól elválaszthatatlan művelése elengedhetetlen feltétele a jobb életminőség elérésének. Az alapkutatásban az elmúlt évtizedekben felismerésre került, a fejlődést szabályozó folyamatok szinte átláthatatlan ismeretanyaga, a szabályozó gének feltérképezése mind a „hiba” forrásának és a lehetséges megoldás keresésének egyik állomása. Azt a tényt elfelejtenünk, hogy az egyre pontosabb genetikai, anatómiai, élettani ismeretünk az élet „magból” való kialakulásáról még mindig felületes és felszínes, nem szabad. Az újabb és újabb szabályozó gének felismerése, a sejt, szövet és szerv kialakulás folyamatának átlátása újabb és újabb kérdőjeleket ír. A magzat fejlődésének megismerésére végzett kutatások az embriológiát ugyan egyre bonyolultabbá teszik, de a feltáruló eredmények az egész eseményt annál csodálatosabbá és pontosabban megismerhetővé varázsolják.

A fejlődési rendellenességet kezelő gyermekgyógyász, gyermek - sebész, - urológus, nephrológus és felnőtt urológus számára a húgyutak normális fejlődésének szerkezeti és molekuláris szinten való ismerete a feltétele annak, hogy megértse az urológiai fejlődési rendellenességek kialakulását. A minél pontosabb embriológiai ismeret nagyon hasznos, sokszor elengedhetetlen, a felnőttkorban, a húgy- és férfi – ivarszerveken végzett helyreállító beavatkozást végző urológus számára.

Napjainkban egészséges és kóros viszonyok között végzett vizsgálatokkal számos, a húgyutak fejlődésének szabályozásában kulcsszerepet játszó gént sikerült meghatározni. Még biztatóbbak és sikeresebbek az urogenitális rendszeren, az irányítottan „nulla” mutációval fejlődésben megállított egerekben végzett megfigyelések [1,2].

Az húgyúti fejlődési rendellenességek klinikai jelentőségét:

- azok gyakorisága és így magas prevalenciája, továbbá
- hosszútávra kiható jelentősége támasztja alá.

Utóbbi következtében progresszív veseműködési elégtelenség, gyakori idült vagy kiújuló fertőzőes gyulladás alakul ki, mely miatt gyermekgyógyász – gyermeksebész – urológus és nephrológus között „vándorol” a beteg.

A nemiszervek fejlődési rendellenességeinek hosszú távú jelentőségét a gyermek iskolai közösségbe illeszkedésének nehézsége, serdülőkori lelki, majd a nemi élet felnőttkori nehézségei, megtermékenyítő gézség zavara jelenti. A beteg gyermek, majd felnőve férfi panaszaival gyermekgyógyász – sebész – urológus – szexuálpszichológus – andrológus között keresi a megoldást, de ezen szakmák képviselői leginkább egymásra, vagy a korábbi ellátóra mutogatnak és a felelősség egymásra tolódik.

A húgyivarszervi fejlődési rendellenességek alapvető gondját legtöbbször az eltérő szemlélet, elvek, vagy gyógyítási gyakorlat jelenti, melyhez kiindulási alapot szolgáltathat a korszerű fejlődéstani és élettani sajátosságok hiányos ismerete. Mindezt már orvosi gyakorlatom kezdetén a Heim Pál Kórházban megtapasztaltam urológusok, gyermekgyógyászok, nephrológusok, sebészek és gyermek pszichológusok között. Később, felnőtt urológiai munkám során is hasonló problémával találkoztam, hogy a gyermekkor és így az elsődleges ellátó intézetet elhagyó, fejlődési rendellenességgel született férfiak tanácstalanul és segítség nélkül állnak problémáikkal. Különösképpen a húgyúti és később a nemzőképességet, nemi életet befolyásoló ivarszervi rendellenességek egész életre kiható jelentősége volt számomra feltűnő.

Kutatási feltételek, célkitűzések

Mindenekelőtt először az ép, majd a kóros fejlődés anatómiai, élettani jellegzetességeinek pontos megismerését, kutatását tűztem ki célul. Kitűnő lehetőséget teremtett ehhez az Európai Urológus Társaság 1 éves kutatási ösztöndíjának elnyerése, melynek segítségével Londonban a világ egyik leghíresebb gyermekkórházában és a UCL gyermekgyógyászati, urológiai és nőgyógyászati intézeteiben kiváló kutatási és kísérletes körülmények között volt módom dolgozni. Ennek során betekinhettem a húgyutak anatómiai, élettani, fejlődéstani kutatásainak legújabb eredményeibe és magam is részt vehettem kísérletekben és egyes részterületeken önálló feladatokat, továbbá kezdeményezési lehetőséget is kaptam. Jelentős kihívást jelentett számomra a legelismertebb gyermekurologiai tankönyvben a fejlődéstani fejezetének - közvetlen főnökömmel, Peter Cuckow-val – megírása [1]. Az alap kutatás új távlatokat nyújtott az ismereteim bővítésére és nagy hatással volt rám a húgyutak simaizomzatának világhírű tudósa, Prof. Chris Fry, akinek közvetlen környezetében dolgozhattam. Precizitása, mindenre kiható figyelme és hihetetlen alázata, szerénysége meghatározó volt számomra. Kutatásom során érdeklődésem középpontjába az alsó húgyutak detrusor simaizomzatának vizsgálata helyeződött. Mindeközben az alábbiakban fogalmazódtak meg a továbblépésre vonatkozó célkitűzéseim.

A húgyhólyag fejlődésének pontos megismerése során a sejtek, szövetek kialakulásának folyamatában nem találtam választ arra, hogy mi módon fejlődik ki a vizelettárolás során elernyedő, majd vizeléskor összehúzódó detrusor simaizomzat, mely mind a gyermekkori, mind a felnőttkori húgyhólyag működési zavarok vizsgálatának középpontjában áll. Báránykísérletben arra kerestem a választ, hogy mi módon alakul ki maga az izomzat és az azt beidegző idegi struktúra, továbbá mi módon jön létre közöttük a működési egység.

Alap kutatásom további célja részleges alsó húgyúti akadály során a húgyhólyag simaizomzat elektrofiziológiai működésének megismerése volt. Ennek során szerzett tapasztalatok, ismeretek fontos segítségünkre lehetnek a hátsó húgycső billentyű okozta, az egész életet, életminőséget jelentősen befolyásoló kórkép pontosabb feltérképezésében, megoldásának további keresésében. Kiemelt célnak tekintettem a detrusor simaizomzatban végbemenő élettani folyamatok pontos leírását és megismerését. Szerettem volna megtudni, hogy a kórképben szenvedők húgyhólyagjában látott súlyos pathológiai eltérések milyen elektrofiziológiai tulajdonsággal társulnak.

Az uréter egy sötét folt az urológia kísérletes és klinikai kutatásaiban, kevés figyelmet fordítottak pontosabb megismerésére. Fejlődésének, anatómiájának és élettani működésének pontos megismerését követően célom volt a részleges alsó húgyúti elfolyási akadály mellett nem csak a húgyhólyagban, hanem a húgyvezetékben végbemenő folyamatok elektrofiziológiai megismerése is. Hasonló vizsgálatok az uréter simaizomzat egy egy meghatározott irányú hengerét vették eddig górcső alá. Vizsgálatunk során célom az volt, hogy megismerjük alsó húgyúti elfolyási akadály mellett a húgyvezeték izomműködésének mind hosszanti, mind haránt irányú működését.

Külföldről hazatérve a megszerzett tapasztalatok birtokában célom volt a Semmelweis Egyetemen is a megkezdett kutatások folytatása, melyre lehetőséget bocsájtott Monos professzor és laboratóriuma, ahol tárt karokkal és szeretettel fogadtak. Itt lehetőség nyílt arra, hogy a korábbi in vitro vizsgálatok mellett in vivo kísérleteket is felépíthettünk. Módom volt megtapasztalni és megélni, hogy a magyar tudás, tapasztalat, ismeret nem áll hátrább akár a leghíresebb kutatóhelytől sem, és az anyagi lehetőségek korlátozottságát ellensúlyozni képes a leleményesség, az eszesség és a tehetség. Monos professzor és munkatársai érrendszeri kutatási tapasztalatait felhasználva érdeklődésünk középpontjába az uréter került. Célunk az volt, hogy egy olyan in vivo vizsgálómódszert építsünk fel, mely alkalmas az uréter 3 dimenzióban való mozgásának megismerésére, mely alapul szolgálhat egy későbbi kóros körülmények közötti vizsgálatra is. A laboratórium munkatársainak segítése, barátsága nem

csak lehetőséget biztosított számomra a közös gondolkodásra és munkára, de Monos Emil professzorral az élen személyes példamutatásukkal, szilárdan megerősítettek abban, hogy a magyar kutatásnak nincs oka szégyenkezésre.

A húgycső és férfi külső nemi szervek fejlődési rendellenességei között a Heim Pál Gyermekkorházban a napi gyakorlatban láthattam, tapasztalhattam a hypo- és epispadiasis műtétek nehézségeit, eredményeit, továbbá a betegek és hozzátartozóik aggodalmait. Később a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján felnőttekben találkoztam ezen fejlődési rendellenességek és beavatkozások késői szövődményeivel a vizeletürítésben, vagy a nemi életben megnyilvánuló zavarukkal. Magától adódott ezen két korcsoport ellátási tapasztalatai összesítésének az igénye. Kedvező lehetőség adódott ehhez azáltal, hogy bekapcsolódhattam az Urológiai Klinikán Kelemen Zsolt professzor vezetésével már évtizedek óta folyó gyakorlati és klinikai tudományos munkába, mely a húgycső és a hímvessző különböző rendellenességeinek korszerű helyreállító műtéteivel foglalkozott. A húgycsőszűkületek, sipolyok, szövethiányos állapotok, hímvessző torzulatok előzményében gyakran hypo- vagy epispadiasis műtét szerepelt, így egyszerre láthattam a gyermekkori elsődleges műtét lehetséges szövődményét, esetleg elégtelenségét, vagy csak részleges eredményét. Megismerhettem és elsajátíthattam a késői helyreállító műtét gyakorlatát és korlátait. Itt találkoztam továbbá a gyermekkorban csak ritkán panaszt okozó úgynevezett monosymptomás hímvessző görbület ellátásának gyakorlatával. Kézenfekvő volt az igény a két korcsoport tapasztalatainak összevetésére az eredményesebb kezelés érdekében. A gyermekkori műtétek sikerességének késői felnőttkori felmérése kínálta a lehetőséget a biztonságos, hosszú távon is és jó eredményt biztosító elsődleges ellátás megtalálásában, a pontosabban kivitelezhető gyermekkori műtét kiválasztásában.

Célul tűztem ki a húgycső és a külső nemiszervek ép és kóros fejlődésének megismerését követően a hypo- és epispadiasis valamint a veleszületett hímvesszőgörbületek jellegzetességeinek pontosabb feltérképezését, a műtéti ellátásuk valós távlati eredményének felmérését a jobb elsődleges ellátás megtalálása érdekében. Ezen szándék és igény birtokában angliai tanulmányutamon a kísérletes munka mellett kerestem és találtam lehetőséget Peter Cuckow személyében a korszerű húgycsősebészeti módszerek tanulmányozására is.

A Heim Pál Kórházban a hereviszértágulat ellátása során láttam és tapasztaltam a különböző műtéti megoldások hiányosságait, melyek ellenére nem volt ritka a betegség kiújulása, vagy esetleg viszér kialakulása. Céлом volt egy olyan módszer megismerése és művelése, mely biztonságos elvégzését követően ritkán fordul csak elő recidíva. Ennek érdekében vezettük be gyermekeken a varicokele új, laparoszkópos műtétének gyakorlatát.

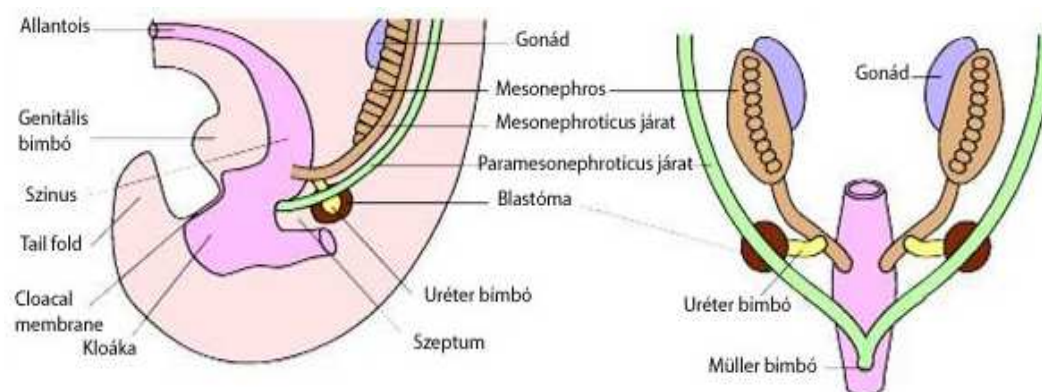
dc_36_10

Felnőtturológiai gyakorlatomban szintén találkoztam a kórképpel és felvetődött bennem a kérdés az ellátás időpontjának megválasztására vonatkozóan. Itt találkoztam továbbá a hereviszértágulat termékenyítő készséget károsító szerepével és ezért ennek vizsgálata is fontosnak tűnt, új szempontot jelentett a varicokele műtét eredményességének megítélésében. Célul tűztem ki tehát a hereviszértágulat műtete után a nemzőképességi viszonyok tanulmányozását a jobb gyógykezelés megtalálása érdekében.

I. A HÚGYHÓLYAG MŰKÖDÉSÉNEK KÍSÉRLETES VIZSGÁLATA ÉP ÉS KÓROS FEJLŐDÉS ESETÉN

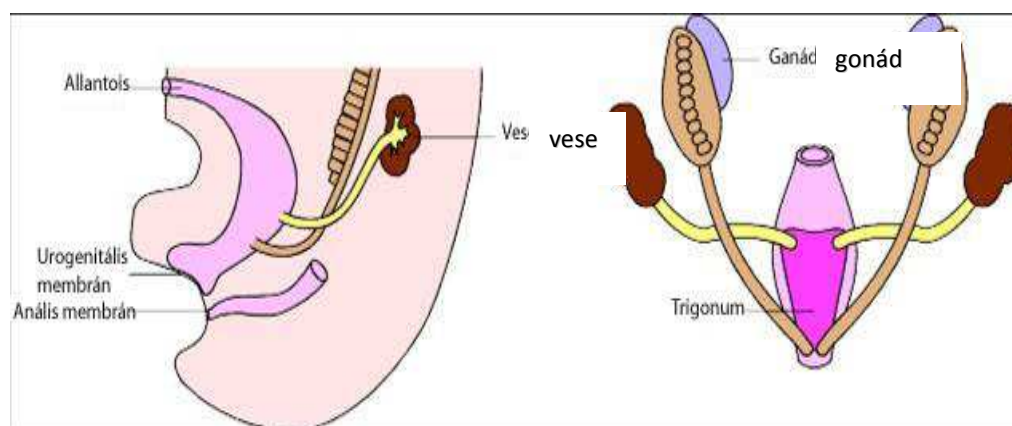
I/1. Az egészséges húgyhólyag fejlődése

A 28. gesztációs nap körül, az allantois és a hindgut (ösbél) találkozásánál mesodermális septum kezd növekedni, ezzel elindul a cloaca szétválása, és egyben kezdetét veszi a húgyhólyag kialakulása (1. ábra). A hártya kialakulása az oldalról növekvő Rathke féle tasakok támogatásával a cloacát egy, a mesonephrotikus csatornát befogadó mellső, primitív urogenitális sinusra és a rectumra választja szét.



1. ábra 5. magzati héten a farki rész keresztmetszeti képe és a húgy- ivar-szervek hosszanti sémás ábrázolása.

A szétválasztódás az urorectalis hártyának a cloaca membránt való elérésekor fejeződik be a 6. gesztációs hét körül, amikor kialakul a mellső urogenitális és a hátsó anális membrán (2. ábra). Az urogenitális membrán a 7. gesztációs héten nyílik meg, lehetővé téve az állandó kapcsolatot a fejlődő húgyutak és a magzatvíz között.

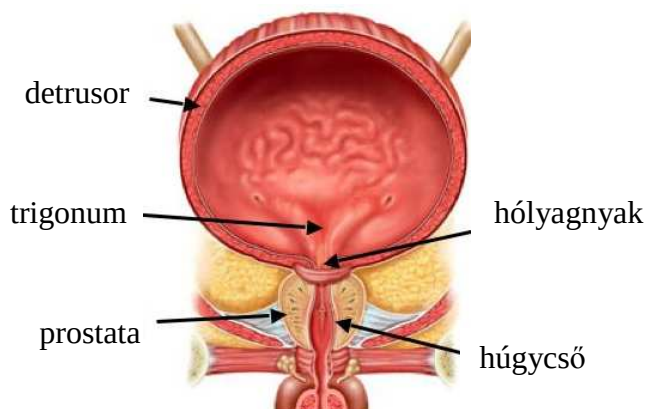


2. ábra 8. magzati héten az urogenitális és az anális rész elválasztódik, valamint már felismerhető válik a húgyhólyag trigonuma

Maga a húgyhólyag az allantois és a mesonephrotikus csatornák között elhelyezkedő vesico-urethrális csatornából fejlődik ki, mely a primitív urogenitális sinus felső részén helyezkedik el. A folyamat az urogenitális sinus endodermája és a szomszédos mesenchyma kölcsönös interakcióját követően kezdődik el [3]. Az előbbiből a húgyhólyag urotheliuma fejlődik ki, míg a mesenchyma lamina propriára, kötőszövetre és detrusor simaizomra differenciálódik. Az allantois közötti mellső hasfal és az urogenitális membrán növekedésével párhuzamosan a húgyhólyag kezdemény méretben és térfogatban is növekszik. Ez idő alatt az embrionális húgyhólyag apexével mindvégig kapcsolatban maradó megnyúló allantois a köldökzsínór bimbóba növe elveszti „önállóságát” és a köldökzsínórban mediálisan elhelyezkedve urachusként növekszik tovább. A 13. hétre a trigonum körkörös és hosszanti izomzata már felismerhető. A 16. gesztációs héten már a vizelettartási képesség elképzelhető, mikorra a detrusor tovább finomodva belső, külső hosszanti és középső körkörös simaizomzatra tagolódik. Az urothelium a 21. hétre válik felismerhetővé [1, 3,4].

A cloaca elkülönülésével egy időben a mesonephrotikus járat uréter bimbótól distalisan eső része elkezd a még primitív urogenitális sinus hátsó felszínével egyesülni. A húgyvezér szájadékok és a fejlődő embrionális húgyhólyagnak az egyesülését követően az uréterek és a mesonephrotikus járatok szétválnak. További egyesülést követően az uréter szájadékok superio-lateralis irányban haladnak a mesonephrotikus járatokhoz viszonyítva, melyek mindvégig a középvonalban maradv a hátsó húgycső irányába süllyednek. Végül a Wolf járatok a középvonalban egyesülnek és így a két uréter szájadékkal együtt a trigonumot alkotják (3. ábra).

A kezdetleges urogenitális sinus distalis részéből fejlődik majd ki a végleges urogenitális sinus. Nőben ebből a részből alakul ki a teljes húgycső és a vestibulum vaginae. Férfiben a hátsó húgycső fejlődik innen, de a húgycső többi része a záródó urethra lemezekből alakul ki.



3. ábra A férfi húgyhólyag és prosztata hosszanti síkjának vázlatos ábrája

I/2. A fejlődő húgyhólyag simaizomzat összehúzódási képességének vizsgálata

A húgyhólyag tökéletes működéséhez a simaizomzat egészséges fejlődése és idegi szabályozásának kialakulása is elengedhetetlen. Számos veleszületett alsó húgyúti megbetegedésben megfigyelhető a detrusor simaizomzat kóros állapota. Ugyanakkor sokszor a kivizsgálás során talált simaizomzat állapot nem ad elég ismeretet arra vonatkozóan, hogy mikor és milyen sérülés hozhatta létre a betegséget. Azt tudjuk, hogy a gesztáció első trimeszterében, a húgyhólyag izomzatában már mind a körkörös, mind a hosszanti izomzat elkülöníthető, de csak pár hét múlva alakul ki a külső és belső hosszanti és a középső körkörös szerkezet. Ugyanakkor ezen izomcsoportok összehúzódási képességét és működését nem ismerjük. Legszélesebb körben az alsó húgyúti részleges, vagy teljes elzáródás következtében kifejlődött húgyhólyag és a normálisan fejlődő kontroll összehasonlításáról vannak adataink, tekintettel arra, hogy a legtöbb vizsgálat erre a területre összpontosít. Ezek a vizsgálatok [5,6,7,8] azt mutatják, hogy bármilyen húgyúti elfolyási akadály sejt szinten történő összetett folyamatokat indít el, mely a szerv káros fejlődéséhez vezet. Kórélettanilag a húgyhólyag izomzatának összehúzódási képessége csökken, melynek hátterében a beidegzés és megemelkedett compliance áll [9,10,11]. Ugyanakkor a normális izomzat fejlődéséről rendelkezésünkre álló ismeretanyag nagyon szegényes.

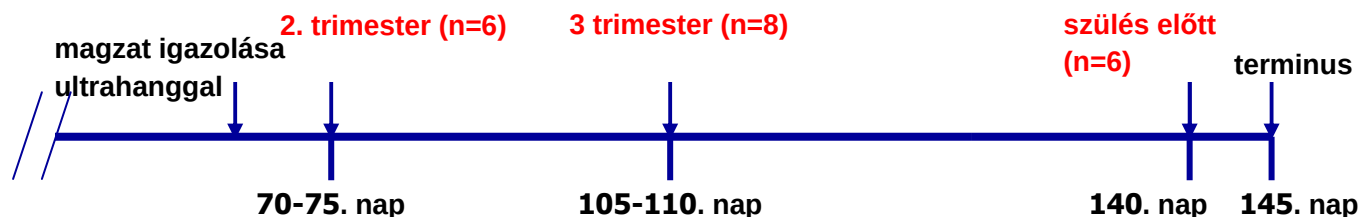
A legtöbb állatban a húgyhólyag beidegzése kettős, acethylchlin, és ATP neurotranszmitterek útján működik [12]. Ezzel szemben az egészséges emberi húgyhólyag szinte kizárólag cholinerg szabályozás alatt áll és purinerg összehúzódás csak az ún. instabil működés során figyelhető meg [13]. Hasonló eltérést találunk bármilyen intrauterin alsó húgyúti obstrukcióban is bárány kísérletben [10]. Humán hólyagban hasonló eltérés egészséges és obstruált állapotban nem figyelhető meg: a simaizom mintákban mind cholinerg, mind purinerg ingerlésre az összehúzódás hasonló [14]. Ez arra utalhat, hogy bármilyen kóros változás főképp az izom aktiválását, beidegzését érinti az aktiválás-összehúzódás párosban.

Módszer

A bárány egy jól ismert és leírt modell, melyben nagyszerű lehetőséget nyílik a fejlődő húgyhólyag simaizomzatának a tanulmányozására. [8,10]. Kísérleti munkánkban ezért bárány magzatokat, különböző fejlettségi állapotban vizsgáltunk és mértük az ideg közvetített és direkt izom ingerlés hatását a húgyhólyag simaizomzatban.

Munkánk során az állatkísérletekben Romney-Marsh bárányokat vettünk igénybe, melyek gesztációs ideje 145 nap. Az állatokon végzett mindennemű beavatkozás az Egyesült Királyság Home Office Animals (Scientific Procedure) Act 1986 törvénye alapján és engedélyével történt. A vemhes bárányokat a Royal Veterinary College, Potters Bar, UK biztosította, a gesztáció meglétét és pontos időpontját ultrahangvizsgálat igazolta.

A viselős bárányok magzatait a 70. és a 140. gesztációs nap között vizsgáltuk. A fejlődő magzati húgyhólyag detrusor simaizomzatának elektro- fiziológiai képességét 20 embrióban kutattuk 3 különböző fejlettségi állapotban: 1) 70 napos magzat (65 és 70 nap között), 6 állat; 2) 105 napos magzat (105 és 110 nap között) 8 állat; 3) 140 napos magzat (135 és 140 nap között) 6 állat (4. ábra). Minden esetben a magzatok egyedüliek voltak, iker terhesség nem fordult elő. Az elemzés során felhasznált magzatok különböző egyéb vizsgálatokból származtak. Az első (70 nap) és harmadik csoport (140 nap) bárány magzatai, replikációra alkalmatlan adenovírus vektor ultrahang vezérelt bejuttatását követően gén kezelés kutatásában vettek részt. A húgyhólyagot legalább 2 nappal az injekció bejuttatását követően távolítottuk el. A 105 napos csoportba tartozó állatok az alsó húgyúti részleges elzáródás vizsgálatban ál (sham) operált csoportból származtak [7].



4. ábra A fejlődő húgyhólyag detrusor simaizomzat vizsgálatának modellje

Szövetgyűjtés: Minden bárányt 40ml, Na pentobarbiton (állatgyógyászati) készítménnyel altattunk el (Euthatal, Rhone Merieux, Athens, USA). A magzatokat a méhből való kivételt követően megmértük és húgyhólyagjukat postmortem vizsgálat során sebészileg eltávolítottuk, tömegét szintén rögzítettük.

Izom kikészítés és ingerlés paraméterei: A húgyhólyag kupolájából izomszövetet metszettünk ki, melyet azonnal Ca^{2+} mentes Hepes Tyrodes oldatba helyeztük és az elektro-mechanikai vizsgálatokat 2 órán belül megkezdtük. Detrusor nyálábót preparáltunk ki, melyről az urotheliumot és az adventitiát mikroszkóp alatt eltávolítottuk, hogy az ezen rétegek

által kibocsátott anyagok ne befolyásolják vizsgálatunkat. Az izomnyalábót élettani körülmények között 7.4-es pH-jú Tyrodes oldattal áramoltattuk át, melyet 95%-os O₂ / 5% CO₂ gázzal telítettünk, 37°C-ra melegítettünk. A simaizmot elektromosan stimuláltuk (3sec tetanikus inger, 1 és 60 Hz között, 0.1 ms impulzussal, 90 másodpercenként) élettani körülmények között. Tetrodotoxin (1 µM), atropin (1 µM) vagy α-β methylen- ATP (ABMA) (10 µM) jelenlétében mértük, továbbá elektromos stimulálás nélkül a kontrakciókat, KCl (120 mM), carbachol (10 µM) és ABMA (10 µM) hozzáadásával.

A vizsgálatok végén a detrusor nyalábka tömegét lemértük és így az összehúzóerő egységét mN.mg⁻¹-ben adtuk meg függetlenül a nyaláb méretétől. A kiváltott erő, frekvencia hányadost a következő empirikus képlettel számoltuk ki: $T = \frac{T_{\max} \cdot f^n}{k_{1/2}^n + f^n}$ ahol T a nyomás, T_{max} a kalkulált maximális nyomás magas frekvenciánál, amely f és f_{1/2} az a frekvencia, mely szükséges T_{max}/2 nyomás eléréséhez, valamint n konstans.

Az elektromechanikai protokollt, a simaizom felhelyezését követően kb. fél óráig 16 Hz frekvenciás ingerlés után kezdtük, amikor az összehúzóerők értéke azonosra vált.

Oldatok: Normál Tyrode oldat: NaCl (118mM), NaHCO₃ (24mM), KCl (4mM), MgCl₂·6H₂O (1mM), NaH₂PO₄·H₂O (0.4mM), CaCl₂·6H₂O (6.1mM), glükóz (6.1mM) és Na pyruvát (5mM).

Ca²⁺ mentes Hepes-Tyrode oldat összetevői: NaCl (105.4mM), HEPES (19.5), KCl (3.6mM), MgCl₂·H₂O (0.9mM), NaH₂PO₄·H₂O (3.6mM), NaHCO₃ (21.5mM), CaCl₂·6H₂O (1.8mM), glükóz (5.5mM), Na pyruvát (4.5mM) és pH 7.1 értékre 1M NaOH-val beállítva. Minden vegyszert a SIGMA-Aldrich Company Ltd, Poole, Dorset, UK-tól szereztünk be.

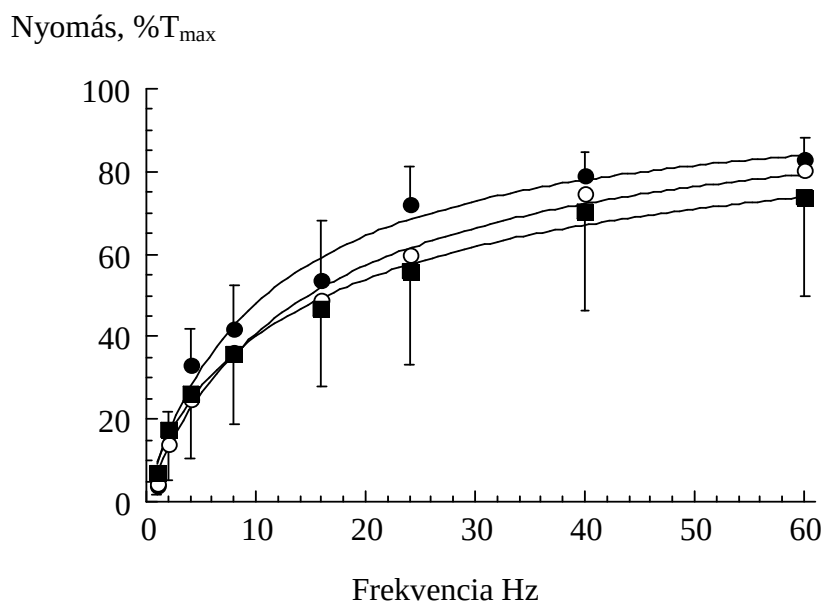
TTX (1mM), carbachol (10mM) és ABMA (1mM) oldatokat előkészített oldatból Tyrode hozzáadásával kellő koncentrációra hígítottuk. KCl-ot Tyrode oldathoz adtunk olyan mennyiségben, hogy magas-K töménységű (120mM) oldatot kapjunk. Ozmotikus korrekciót nem végeztünk.

Statisztikai vizsgálat: n-nel a vizsgált preparátumok számát jelöltük. A fenti méréseket mindhárom csoportban elvégeztük, majd Student T statisztikai vizsgálattal az adatok közötti eltérés szignifikanciáját számoltuk. Szignifikánsnak akkor tekintettük a csoportok közti eltérést, ha a p<0.05 (*). Nagyobb szignifikanciát p<0.01 és p<0.001 esetén "***" és "****" jellel jelöltük.

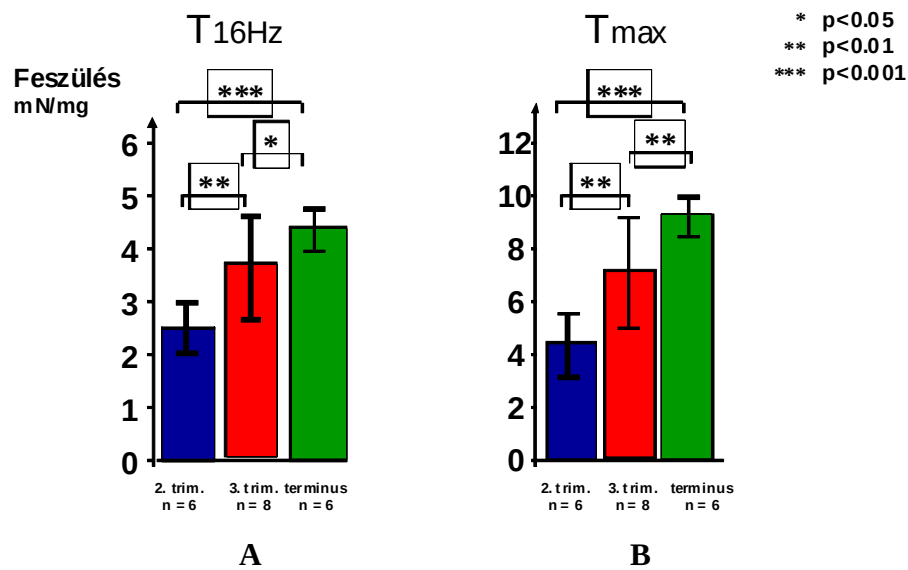
Eredmények:

Összehúzóási képesség: A simaizom nyalábok méretei és súlya mindegyik csoportban hasonló volt. Az idegi ingerlést az 1 és 60 Hz között tetanikus ingerlésre kialakuló teljes és a tetrodotoxin- rezisztens ingerlésre fellépő erő közötti különbséggel definiáltuk. A vizsgálat során szignifikáns atropin-rezisztens összehúzódást egyik csoportban sem figyeltünk meg.

Az 5. ábra a három csoport (2. és 3. trimeszter, terminus közeli magzatok) ideg-köszvetített összehúzódásának erő-frekvencia kapcsolatát mutatja. T_{max} egy számolt érték, a maximális összehúzódás százaléka, melyet a legmagasabb frekvencia során mérhetnénk. A három görbe között nem találtunk szignifikáns különbséget a $k_{1/2}$ értéket 11.2 ± 5.3 , 13.8 ± 7.0 és 14.8 ± 8.9 Hz frekvenciának számoltuk. Ugyanakkor, szignifikáns különbséget mértünk a három csoport között az elektromos ingerlésre válaszul fellépő összehúzódás során mért abszolút erő tekintetében ($mN \cdot mg^{-1}$).

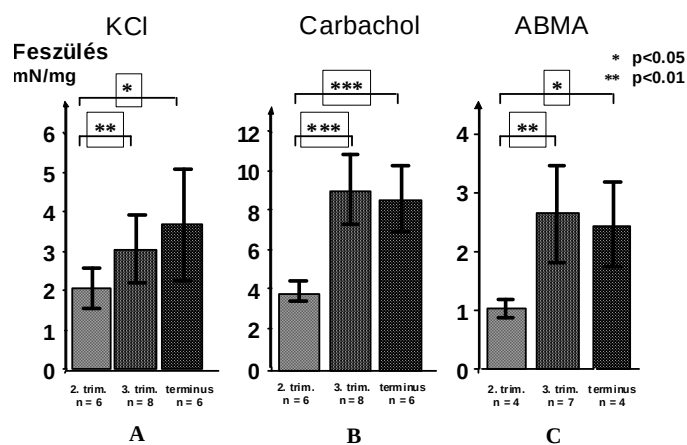


5. ábra Erő- frekvencia kapcsolat 70 napos (teli kör) , 105 napos (üres kör) és 140 napos (teli négyszög) magzatok húgyhólyag detrusor simaizom nyalábjaiban. A görbék pontjai n számú magzat adatai minden egyes T_{max} eredményének átlag értékeire illeszkednek valamennyi csoportban.



6. ábra Ideg közvetített összehúzódások: A; 16 Hz frekvencia ingerlésre kialakuló összehúzódás mindhárom kísérleti csoportban; B; erő-frekvencia kapcsolatból számolt Tmax értékek mindhárom csoportban.

A 6. ábra a 16 Hz frekvenciás ingerlés és a számolt maximális erő T_{max} során mért erő tekintetében a gesztáció során a gesztációs idővel egyenes arányban progresszív emelkedést találtunk.

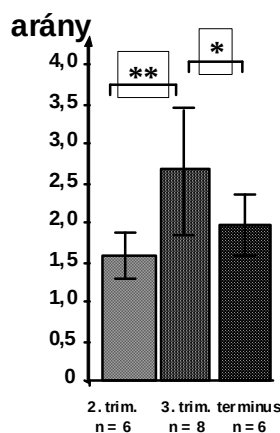


7. ábra Kémiai agonisták kiváltott összehúzódás mindhárom csoportban. A: 4-től 120 mM-ig emelkedő KCl hatása. B: 10 μ M carbachol. C: 10 μ M ABMA.

A 7. ábra az izomnyalábok közvetlen ingerlését mutatja, közvetlen sejt depolarizáció emelkedett extracelluláris [KCl] hatására (A rész), muszkarin (carbachol: B rész) és purinerg (ATP: C rész) ingerlésre. Mindegyik esetben szignifikáns emelkedést mértünk az összehúzódnások tekintetében a 2. és a 3. trimeszter csoportok között. Ugyanakkor nem találtunk különbséget a 3. trimeszter és a terminus közeli csoportok értékei között.

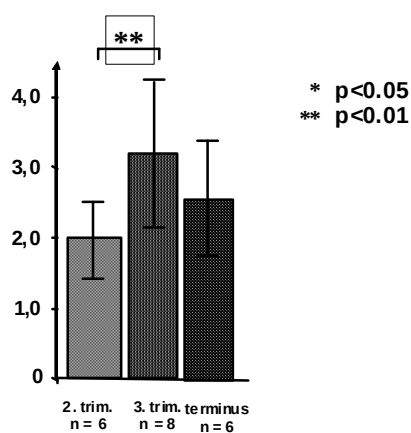
Az összehúzódnási képesség relatív fejlődésének vizsgálatára összehasonlítottuk az ideg-közvetített, receptor-aktivált és generalizált sejt szintű aktiválás következtében mért depolarizációt. A 8. ábra a 10 μ M carbachol és 16 Hz frekvenciás ingerlésre fellépő ideg-közvetített (F_{nm}) összehúzódnások összehasonlítása (A rész), valamint a carbachol és KCl l-kiváltott (F_{KCl}) összehúzódnások arányát mutatja (B rész).

Az A rész azt ábrázolja, hogy a $F_{carb}:F_{nm}$ arány a 3. trimeszterben volt a legnagyobb, összehasonlítva a 2. trimeszterrel és a terminus közeli csoporttal. A B rész, a $F_{carb}:F_{KCl}$ arány szintén nagyobb volt a 3. trimeszterben a 2. trimeszter csoporthoz képest, de az arány már nem változott a 3. trimesztert követően.

Carbachol/ T_{16Hz} 

A

Carbachol/KCl



B

8. ábra A: 10 μ M carbachol (F_{carb}) és 16 Hz ideg-kiváltott összehúzódnás aránya a három vizsgált csoportban. B: 10 μ M carbachol és 120 mM KCl közvetített összehúzódnás erejének aránya.

Megbeszélés:

A bárány magzat egy nagyon jól használható vizsgálati modell a különböző fejlődési rendellenességek, így az alsó húgyuti elfolyási akadály intrauterin kutatására is [5,8,10], de csak néhány vizsgálat ismert, mely a fejlődő bárány magzatok húgyhólyagját kutatta.

In vitro bárány magzatban vizsgálták a húgyhólyag compliance és kapacitás változását és azt találták, hogy a compliance folyamatosan növekszik, szemben az aktív simaizom összehúzódással, mely csökken a magzati fejlődés során [15,16].

Baskin L. és munkatársai az egészséges bárány magzatok húgyhólyagjának rugalmasságát határozták meg egy új, körkörös lefogott hólyag modellben és csökkent rugalmasságot mértek a compliance növekedése és az intrauterin fejlődés előremenetele mellett [15]. Az alsó húgyutak magzati működésének vizsgálata során perifériás és központi idegi szabályozást figyeltek meg intrauterin vizelés során és az találták, hogy ezt a folyamatot farmakológiailag és külső ingerléssel befolyásolni lehet [17,18].

A húgyhólyag, a végbél és a magzatburkon belüli nyomás változását figyelték meg párhuzamosan a distalis húgycsőáramlással, hím malac embriókban. Folyamatos tárolási és vizelési fejlődést találtak a középső 2. és késői 3. trimeszter között, hasonló korban saját vizsgálatunkkal a 2. és 3. trimeszterben [19]. A fenti vizsgálatok ellenére még nem állt rendelkezésünkre a saját kutatásunk idején olyan adat, mely a fejlődő detrusor simaizom intrauterin összehúzódási képességét kimutatta volna. Ezért, a kutatás céljából azt tűztük ki, hogy vizsgáljuk meg és írjuk le a detrusor simaizomzat intrauterin fejlődését, erő-frekvencia összefüggést mérve különböző fejlettségű magzat bárány húgyhólyagjában. Ezen fejlődés-élettani eredményeink segítségünkre lehetnek az obstruált vizsgálatok eredményeinek pontosabb megítélésében. A fenti vizsgálatunkban a detrusor simaizom normális működését figyeltük meg 3 különböző gesztációs időpontban, a 70. bárány gesztációs naptól - mely humánban a 2. trimeszternek felel meg- a terminus közeli állapotig. Vizsgálatunk azt bizonyította, hogy a 70. naptól egy folyamatos ideg-közvetített összehúzódási fejlődés mutatható ki (6. ábra). Ezen időpont során a következő tényezők és ezek kombinációi magyarázhatják megfigyeléseinket: i) egy folyamatos működési beidegzés történik a fejlődés során; ii) az izom relatív mennyisége növekszik a szövetekhez képest; vagy iii) az izomzat érzékenysége fokozódik a neurotranszmitterekre. Ugyanakkor, az erő-frekvencia görbe alakja $k_{1/2}$ tekintetében nem mutatott eltérést vizsgálatunkban (5. ábra), mely azt jelenti, hogy a beidegzés összegzett érzékenysége változatlan maradt.

A közvetlen ingerlésre adott válasz nem tükrözi ezeket a változásokat. A KCl, carbachol és ABMA kiváltott erő szignifikánsan növekedett a 2. és a 3. trimeszter között, de ezt követően változatlan maradt (7. ábra). Még inkább kifejezett eltérést mutatott a KCl agonista kiváltott hatás (8. ábra). A F_{carb}/F_{nm} arány változását azzal lehet magyarázni, hogy a carbachol hatás jobban növekedett, mint az ideg-közvetített hatás, az általunk vizsgált korai és középső gesztációs időpontok között, de az ideg-közvetített válasz folyamatosan fejlődött a terminus végéig. Ennek ellenére a F_{carb}/F_{KCl} arány szintén emelkedett a 2. és 3. trimeszter csoportokban. Így a fejlődési szakaszban a receptor-közvetített válasz fejlődése nagyobb volt, mint KCl agonistára adott izom válasz. A kutatásunk során gyűjtött adatok alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a 2. és a 3. trimeszter során mind a simaizom tartalom, mind a receptor aktiválta működés is növekedést, fejlődést mutat. A két későbbi (3. trimeszter és terminus közeli időpont) fázisban a fejlődés már nem mutatható ki. Ugyanakkor, az ideg-közvetített izom válasz ezen időszakban is folyamatos és töretlen fejlődést és érést mutat, továbbá az előbbi ciklusokban is növekedhet. Érdekes megfigyelés, hogy különbözően fejlett állatokban, az egyre fejlettebbekben egyre kevesebb atropin rezisztens összehúzódnak mutatható ki, mely feltételezhetően purinerg receptor mediált (P_{2x}) [13]. Egészséges felnőtt húgyhólyagban purinerg ingerlés nincs jelen és elsődlegesen cholinerg ingerlés ellenőrzi az összehúzódnak. Ugyanakkor, a húgyhólyag detrusor simaizomzatában ez a purinerg összetevő visszatérhet instabil, vagy obstruált hólyag esetén [12]. Hasonló atropin rezisztencia szintén megfigyelhető obstruált bárány magzat hólyagjában [10], de nem mutatható ki más állat vizsgálatokban (ahogyan kutatások sugallják a purinerg komponens fennmaradását a normál hólyag összehúzódnak fő tényezőjeként [20,21]. Ezzel szemben saját vizsgálatunkban nem volt szignifikáns atropin-rezisztens ideg-közvetített összehúzódnak egyik csoportban sem.

Egy in vivo bárány magzat vizsgálat a luminális hólyag nyomás monitorizálásával az autonóm kontrollt kutatta a gesztáció 117. és 128. napja között (terminus bárányban a 145. nap körül van) [22]. Fázikus és nem-fázikus összehúzódnakokat rögzítettek a kutatók. Ezek alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a fázikus összehúzódnak a magzati húgyhólyag elégtelen neuromuscularis átvitelének fejlődési elégtelensége, vagy spontán izomműködés okozhatja.

A detrusor izom működési érése egy folyamatos történés, ahogy saját vizsgálatunkban is igazoltuk, de nem csak intrauterin korban, hanem folytatódik postnatalisan is. Humán kutatások a 2. hónap vége és a 6. hónap eleje között vizsgált embriókban azt találták, hogy hatékony neuromuscularis interakció 70 napos differenciálódást mutat a húgyhólyag

dc_36_10

izomzatban. Ez a megfigyelés azt sugallja, hogy a simaizom ingerlésért felelős receptorok viszonylag már korán kimutathatóak a human fejlődés során, továbbá egybecseng saját eredményeinkkel [23].

I/3. A húgyhólyag működés károsodásának intrauterin vizsgálata bárányban, hátsó húgycső leszorítás esetén

Humán magzatban az alsó húgyúti obstrukció leggyakoribb oka a hátsó húgycső billentyű. Előfordulási gyakorisága 1/5000-hez [1]. A veleszületett rendellenesség közül e betegség vezet leggyakrabban gyermekkori vég-stádiumú veseelégtelenséghez [24]. A hátsó húgycső billentyű továbbá az egyetlen veleszületett rendellenesség, mely gyakorlatilag az egész urológiai rendszert érinti. Az elváltozástól proximálisan tágulat alakul ki, mely a vesékig felterjedhet (9. ábra). Gyakran az uréterekben vesico-ureteralis refluxszal párosul (10. ábra). Súlyosabb fokú elváltozás esetén még az intrauterin korban felismert és postnatalisan azonnal kezelt betegekben is maradandó károsodás jön létre, mely egész életen keresztüli urológiai ellenőrzést és ellátást tehet szükségessé.

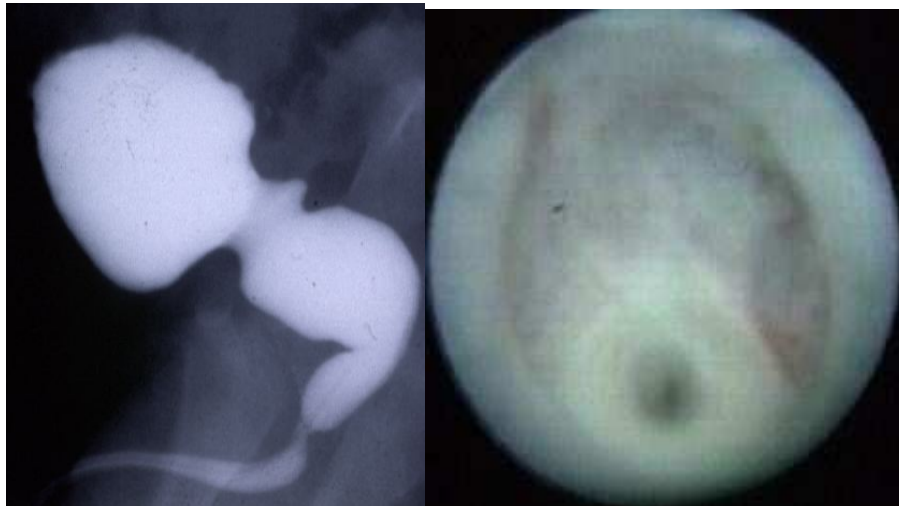


9. ábra Baloldali tágult üregrendszerű vese urografiás (bal) és ultrahangos (jobb) képe



10. ábra Kétoldali vesico-ureteralis reflux látható a mictios Rtg. felvételen

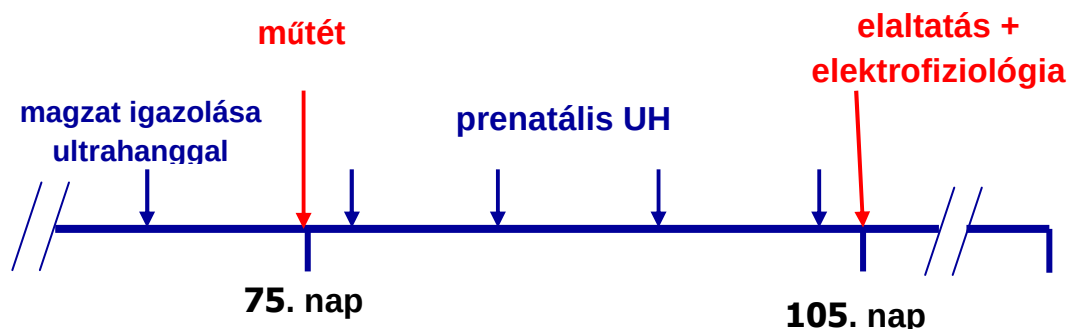
A hátsó húgycsőben kialakuló elfolyási akadály gyakran kis kapacitású, megvastagodott falú kóros hólyagfejlődést eredményez (11. ábra), irreverzibilis detrusor simaizom és beidegzési károsodással, mely együtt járhat uréter/vese rendellenességekkel, és súlyosabb esetben Potter féle végstádiummal [5].



11. ábra Hátsó húgycső billentyű cystográfiás és endoszkópos képe

Ez ideig a hátsó húgycső billentyű következtében kialakult hólyag elváltozásokat kizárólag postnatális vizsgálatokból ismertük. Ezen újszülöttekben a húgyhólyag kis kapacitású, megvastagodott falú [25,26,27,28]. Ugyanezen megállapításokat támasztják alá az elvégzett urodinamias vizsgálatok eredményei is [29]. Későbbi korban a húgyhólyag kapacitása jelentősen megnövekszik és izomzata hypokontraktilissá válik. Gyakran akár teljes fokú detrusor simaizom elégtelenség is kialakulhat. A magzati és újszülöttkori hátsó húgycső billentyűben szenvedők hólyag izomzat működésének élettana és az obstrukció következtében végbemenő szövettani változások nem pontosan tisztázottak. Jelen vizsgálataink célja a hólyag működés változásának és alkalmazkodó képességének a tanulmányozása volt, intrauterin létrehozott 30 napos részleges alsó húgyúti elzáródás után. Ezen cél, megbízható és reprodukálható kísérletes megvalósítására bárány magzatokat használtunk [30,31,32].

A Romney-Marsh bárány gesztációs ideje 145 nap. Ezen időszak alatt az állatokban az urachus csaknem a terhesség végéig nyitott, ellentétben a humán magzattal, ahol a 4. és 5. gesztációs hónap között elzáródik. Így a megfelelő eredmény eléréséhez az urachus elzárására is gondolnunk kell, az alsó húgyúti részleges obstrukció mellett. A kísérletben az alsó húgyúti szűkület hatását 75 és 105 napos intrauterin kor között vizsgáltuk (12. ábra).

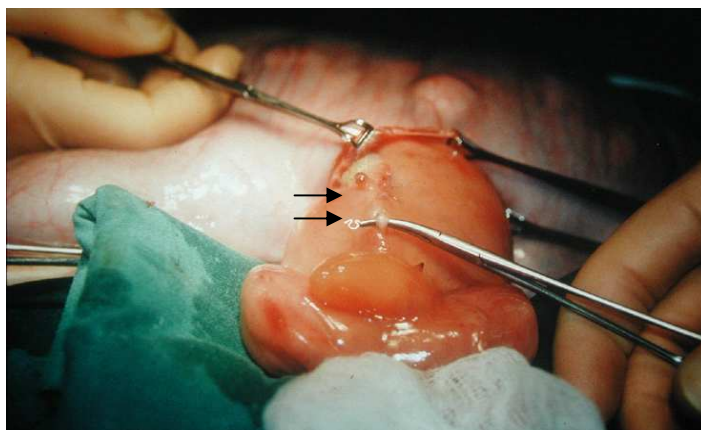


12. ábra A kísérletes hátsó húgycső leszorítás vizsgálatának modellje

Módszer:

Intrauterin sebészet és a szövettani anyagok összegyűjtése.

A kísérletben 16 túlélő hím bárány magzatot vizsgáltunk, melyből 8 alsó húgyúti obstruált volt és 8 állaton álműtétet (sham) hajtottunk végre. Az álműtét során az obstrukció minden lépését elvégeztük, kivéve az urachus elzárását és a húgycső szűkítését. A műteti beavatkozást a gesztáció közepén a 75. nap körül végeztük. A terhes bárányokat 1 g Na thiopenton premedikációt követően intubációs narkózisban 2-3%-os Halothan, NO és O₂ keverékével altattuk. A műtét megkezdését követően intramusculárisan 1 g streptomycin és penicillin antibiotikumot adtunk. Medián laparotomiából tártuk fel a hasüreget, és előemeltük a terhes méhet. Kitapintva a magzat fejét az ellenoldali, caudális terület felett kis területen nyitottuk meg az uterust, nagyon vigyázva arra, hogy ne veszítsünk magzatvizet. Ezt követően a hátsó lábakat megfogva a magzatot előemeltük valamivel a köldök feletti területig. A méh falát a magzat alfele körül Elise klippekkel zártuk. Operációs lupét használva, az urachust az abdominális területen kipreparáltuk, melyet a két umbilicális artéria között találtunk meg. A képletet kirekesztve 3/0-s selyem fonallal zártuk. Ezt követően a bárányban a hímvesszőtől caudálisan és a bőr alatt elhelyezkedő húgycsővet kis metszéssel keresztül felkerestük és 2 mm széles Omega formájú gyűrűvel szűkítettük, melynek szárait ugyancsak 3/0-ás fonallal rögzítettük (13. ábra).

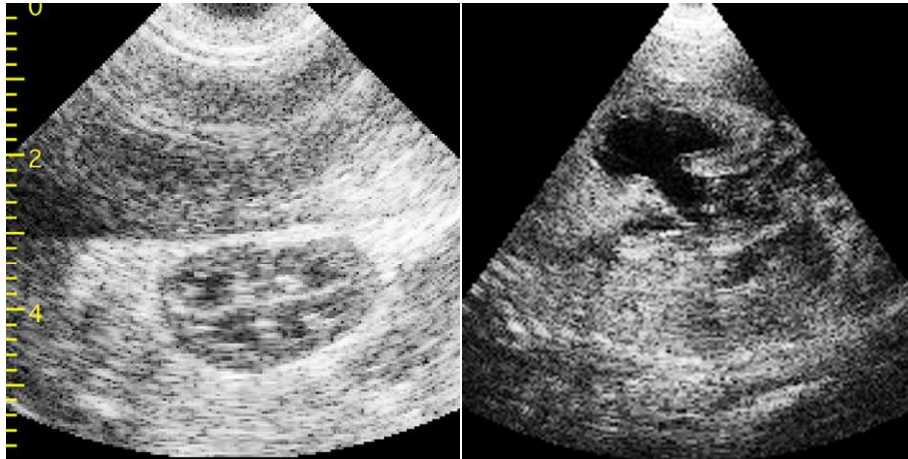


13. ábra Műtéti felvétel: a felső nyíl a lezárt urachust, az alsó a kipreparált urethrát és a szűkítésére használt gyűrűt mutatja.

A műtéti sebzéseket 6/0-ás prolennel zártuk. A magzatot visszahelyeztük a méhbe, melynek falát intraamniotikus antibiotikum beadását követően, két rétegben cseppmentesen 0/0-ás selyemmel, a hasfalat szintetikus szalaggal, a has bőrt 2/0-ás selyemmel zártuk. A sham operációban ugyanezen műveleteket végeztük el az urachus elzárása és a húgycső szűkítése nélkül. A műtétet követően az állatokat extubáltuk és post operatív őrző ketrecekbe helyeztük 24 órára, ahol fájdalomcsillapításban részesítettük őket. A 3-4. műtét utáni napon, majd hetenként szülészeti ultrahangvizsgálatot végeztünk, mellyel a műtét hatását és a magzatok vitalitását ellenőriztük. A magzati mortalitás közel 17%-os volt a beavatkozást követően.

Intrauterin ultrahangvizsgálat

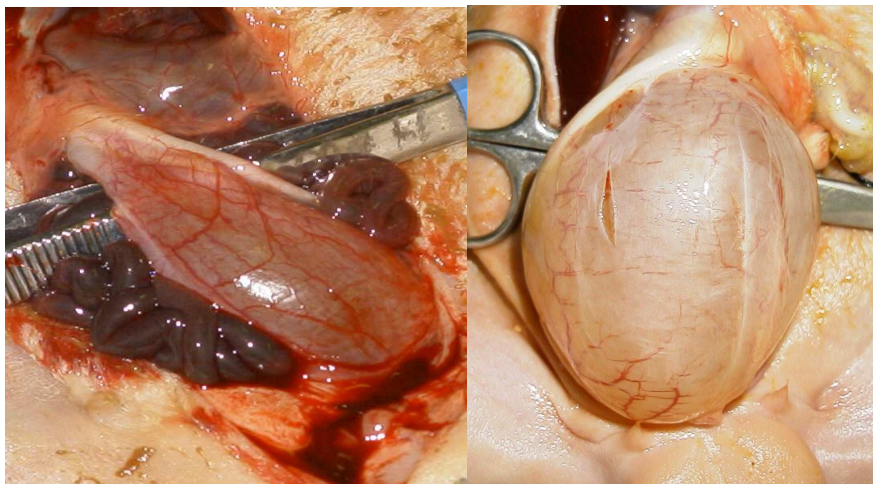
A vizsgálathoz Vingmed CFM 800, Vingmed Sound, Horten, Norvégia ultrahang készüléket és 5 Hz-es transducert használtunk. A vizsgálat során a hólyag, az uréterek és a vesék állapotát rögzítettük (14. ábra). Amikor a magzat vitalitása kétséges volt color- Doppler ultrahanggal az umbilicális erek áramlását ellenőriztük.



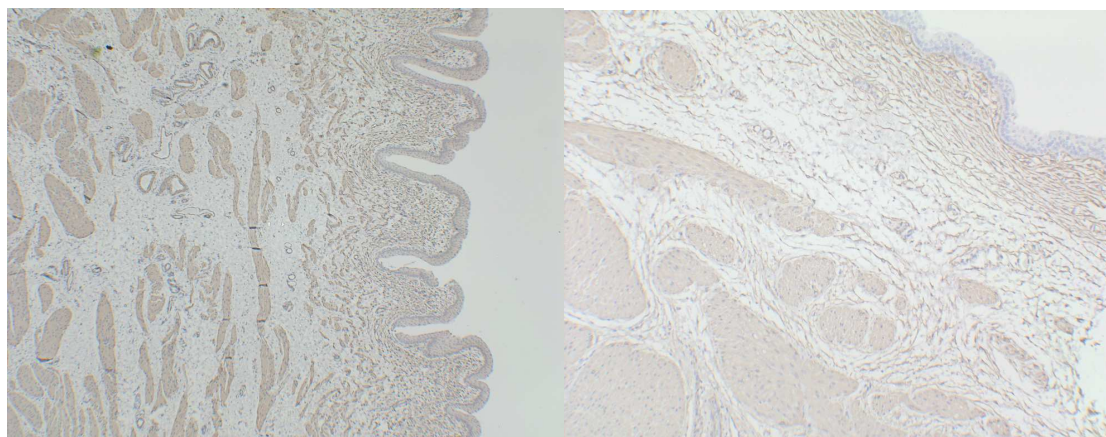
14. ábra Áloperált (bal) és obstruált (jobb) magzati vese intrauterin ultrahang-vizsgálati képe (transversalis sík) 1 hónappal a beavatkozást követően

Postmortem vizsgálatok

30 nappal a műtétet követően az állatokat, Na- pentobarbituráttal elaltattuk, és a magzatokon elvégeztük a postmortem vizsgálatokat. Minden állat hólyagját megmértük (15. ábra), a hólyag kupolából mintákat vettünk, melyeket folyékony nitrogén, 10%-os formaldehid és Ca mentes szabad Hepes Tyrode oldatba helyeztünk (1. táblázat) elkülönítve, további feldolgozásra. Mind az áloperált, mind az obstruált állatok kupolájából vett mintából szövettani vizsgálatot végeztünk (16. ábra).



15. ábra Az áloperált (bal) és az obstruált (jobb) magzatok húgyhólyagja 30 nappal a műtétet követően a postmortem vizsgálat során.



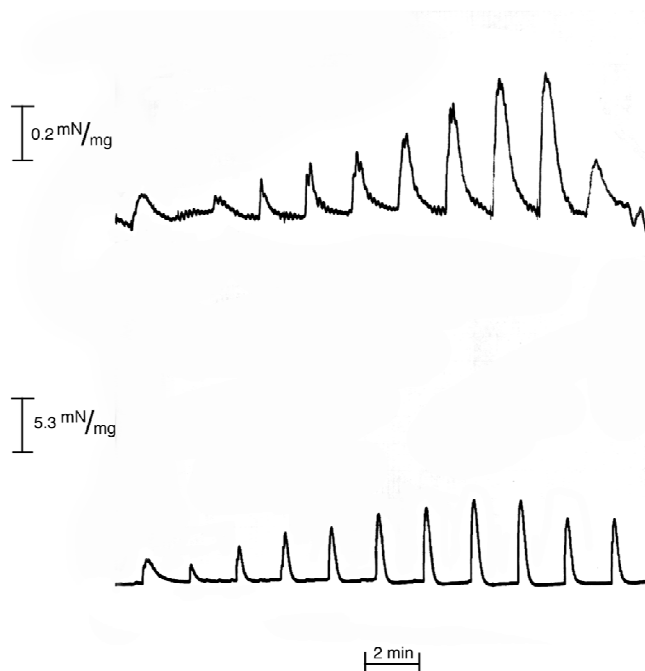
16. ábra Az áloperált (bal) és az obstruált (jobb) magzati húgyhólyag mikroszkópos képe

Hólyagizom kontraktilitás vizsgálata

A húgyhólyag kupolájából detrusor simaizom hengert izoláltunk úgy, hogy mind az adventitiát, mind az urotheliumot mikroszkóp alatt eltávolítottuk. Ezen kis hengerek átmérője 1mm-nél kisebb és hosszuk 2-3 mm-ig terjedt. Az izmot élettani körülmények között 7.4-es pH-jú Tyrodes oldattal superfundáltuk, melyet 95%-os O_2 / 5% CO_2 gázzal telítettünk, 37°C-ra melegítettünk. A simaizmot elektromosan ingereltük (3sec tetanikus inger, 1 és 60 Hz között, 0.1 ms pulzussal, 90 secundumonként) a fentiekben leírt fiziológiás körülmények között (17. ábra) és tetrodotoxin (1 μM) vagy α - β methylen- ATP (ABMA) (10 μM) jelenlétében. Mértük továbbá elektromos ingerlés nélkül a kontrakciókat KCl (120 mM), carbachol (10 μM) és ABMA (10 μM) hozzáadásával. A vizsgálatok végén a detrusor nyalábka tömegét lemértük és így az összehúzódás egységét $mN \cdot mg^{-1}$ -ben adtuk meg függetlenül a nyaláb méretétől. A kiváltott erő frekvencia hányadost a következő empirikus képlettel számoltuk ki:

$$T = \frac{T_{\max} \cdot f^n}{f_{1/2}^n + f^n}$$

ahol T a nyomás, $T_{\max}$ a kalkulált maximális nyomás magas frekvenciánál, amely f és $f_{1/2}$ az a frekvencia, mely szükséges $T_{\max} / 2$ nyomás eléréséhez, valamint n konstans.



17. ábra A felső az obstruált, az alsó az áloperált bárány magzat húgyhólyag simaizom elektromos ingerre adott válasza.

Az elektromechanikai protokollt, a simaizom felhelyezését követően kb. fél órás 16 Hz frekvenciás ingerlés után kezdtük, amikor az összehúzódások értéke azonossá vált. A méréseket a következő sorrendben végeztük el:

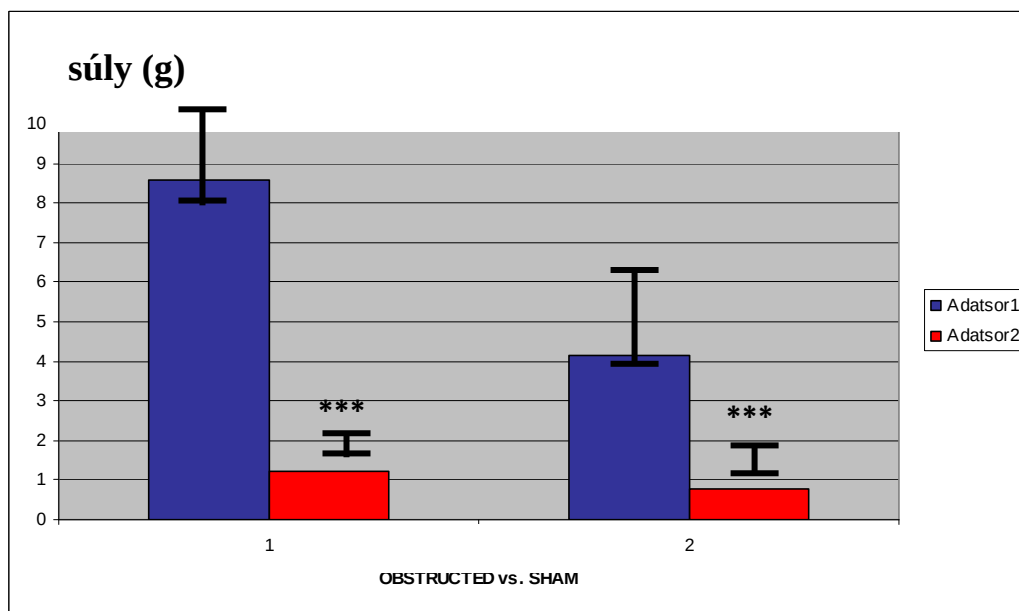
1. Erő és frekvencia kapcsolatot mértük, amikor rögzítettük a kitérést 1, 2, 4, 8, 16, 20, 24, 40 és 60 Hz frekvenciákon.
2. A simaizmot 120 mM-os KCl oldattal mostuk át.
3. A kémiai ágens kimosását követően 16 Hz frekvencián 1 μ M tetrodotoxint adtunk, majd végigmentünk az első lépésnél leírt frekvencia tartományon.
4. Tyrodes oldatos superfundálást követően 10 μ M carbachol hatást mértünk.
5. A kémiai ágens kimosását követően 10 μ M ABMA jelenlétében spontán kontrakciót és elektromos ingerlést rögzítettünk.
6. 16 Hz frekvenciás ingerlés mellett a simaizmot 1 μ M atropinnal superfundáltuk és regisztráltuk az összehúzódásokat.
7. 16 Hz frekvencián 1 μ M tetrodotoxint adtunk.

A fenti méréseket mindkét csoportban elvégeztük, majd Student T statisztikai vizsgálattal az adatok közötti eltérés szignifikanciáját számoltuk. Szignifikánsnak akkor tekintettük a csoportok közti eltérést, ha a $p < 0.05$ volt.

Eredmények:

Az alsó húgyúti obstrukció általános hatása a magzati húgyutakra

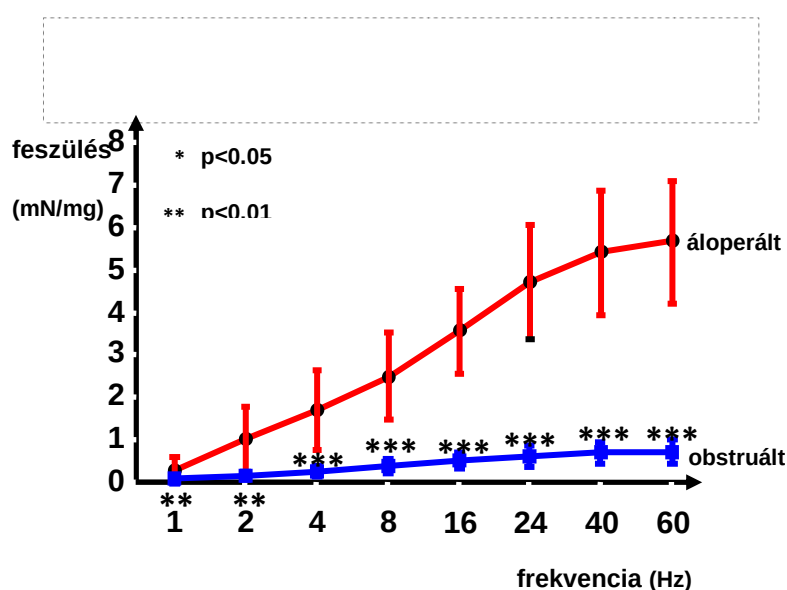
A műtét után heti gyakorisággal végzett ultrahangvizsgálat nem mutatott tágulatot a kontroll állatok veséjében (14. ábra) és húgyhólyagjában. Az obstruált állatok mindegyikében mindkét vese és a húgyhólyag is kifejezetten tágulttá vált, mely már a legelső vizsgálat során egyértelmű volt (14. ábra). Az idő előrehaladtával ennek súlyossága fokozódott. Az obstruált állatok húgyhólyagjának „nedves” súlya (8.56 ± 1.36 g, $n=8$) szignifikánsan emelkedett ($p < 0.001$) összehasonlítva a kontroll állatokéval (1.15 ± 0.29 g, $n=8$) (19. ábra). Az obstruált magzatok súlya nagyobb volt ($p < 0.001$) a kontrollokéhoz képest (1.53 ± 0.37 , $n=8$ és 2.09 ± 0.30 kg, $n=8$). A hólyag és testsúly hányados szignifikánsan emelkedett ($p < 0.001$) az obstruált magzatokban, összehasonlítva a kontroll csoportban lévő állatokéval (4.41 ± 0.62 , $n=8$ és 0.77 ± 0.16 g.kg⁻¹, $n=8$) (18. ábra).



18. ábra Az obstruált (kék) és az áloperált (piros) magzatok húgyhólyag tömegének (1) és a húgyhólyag, testtömeg hányadosának (2) aránya.

A húgyhólyag detrusor simaizomzatának összehúzóási képessége

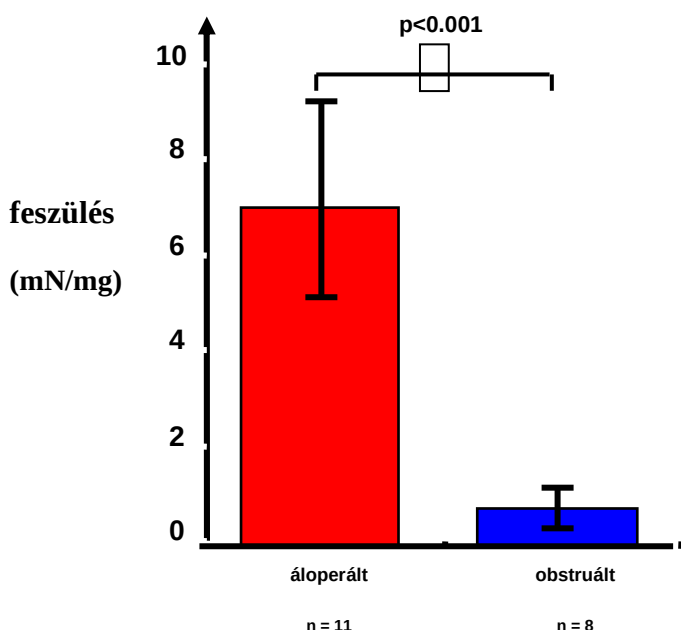
A kontraktilitás vizsgálat során használt simaizom nyalábok mérete és tömege megegyezett mindkét csoportban. A spontán összehúzódást nem mértük egyik preparátumon sem. A beállt alap összehúzódásokat 16 Hz-es frekvenciájú ingerlés mellett rögzítettük. Stimulus hatására a simaizom nyaláiban létrejövő összehúzóási erő (0.37 ± 0.19 mN.mg nedves izom tömeg⁻¹, n=8) szignifikánsan kisebb volt ($p < 0.001$), mint a kontroll csoportban (3.23 ± 1.62 mN.mg nedves izom tömeg⁻¹ n=8). Az összehúzóási profil is különbözött a két csoportban (17. ábra).



19. ábra Az áloperált (piros) és az obstruált (kék) húgyhólyag nyalábok összehúzóási emelkedő frekvencia mellett (kiváltott feszülés átlag diagram)

Az obstruált állatok húgyhólyagjának simaizom nyalábjaiban a relaxációs idő jelentősen megnyúlt. Az erő-frekvencia kapcsolatot normál Tyrode's oldatban, 1 μ M atropin és 1 μ M tetrodotoxin (TTX) jelenlétében, a tetánias ingerlés frekvenciáját 1-től 60 Hz-ig emelve mértük (19. ábra). A maximális erőt az erő-frekvencia görbéből matematikai úton számoltuk (20. ábra). Az ideg közvetített feszültséget a teljes és a TTX rezisztens erő különbségéből; atropin rezisztens összehúzóást az ideg közvetített és az atropin jelenlétében lévő kontrakció feszültségeinek különbségéből számoltuk. A detrusor simaizom

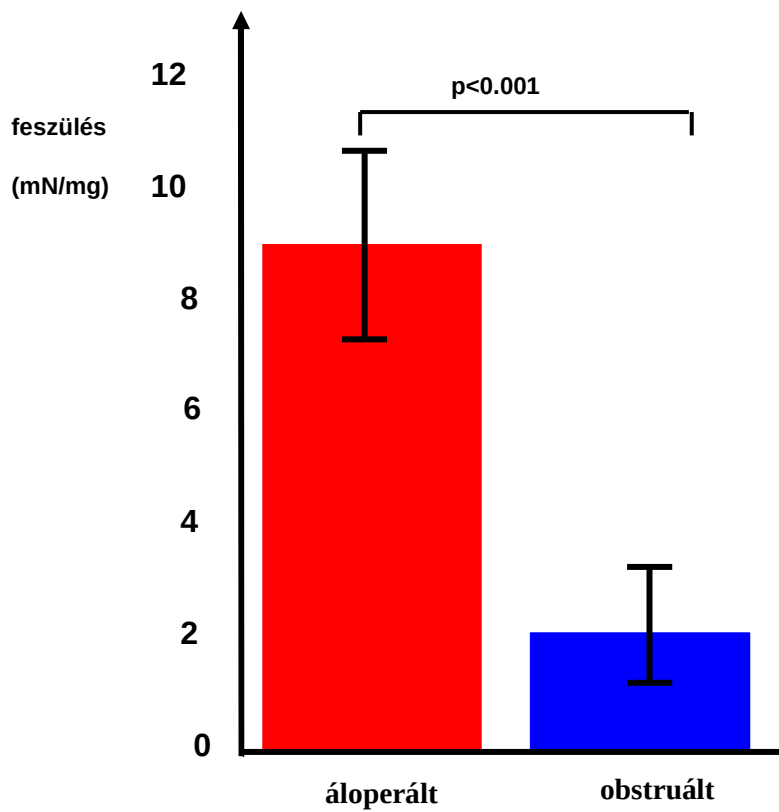
összehúzódásokat elektromos ingerlés nélkül, 10 μ M carbachol, 10 μ M ABMA és 120 mM KCl hozzáadással mértük.



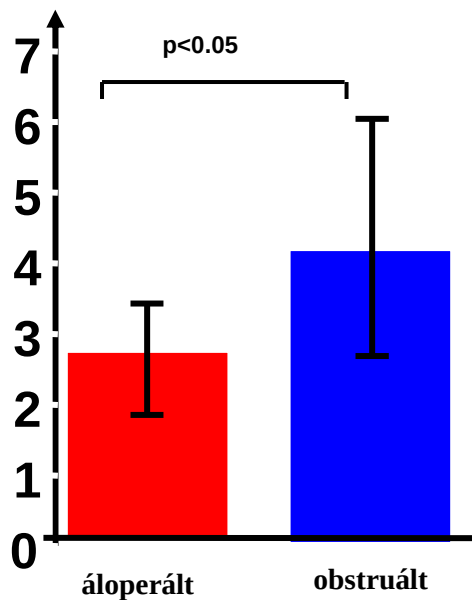
20. ábra T_{max} (számolt maximális feszülés) az áloperált (piros) és az obstruált (kék) magzatok húgyhólyag simaizomzatában

Ezen vizsgálat is az obstruált állatok simaizom nyalábjaiban fellépő abszolút erőt szignifikánsan kisebbnek találta ($p < 0.001$), mint a kontroll állatoké (20. ábra). A kontroll állatokban a carbachol hatására fellépő összehúzóási képesség egyértelműen nagyobb volt (21. ábra), mint az ideg közvetített. A kontroll csoport a hólyag nyaláb válaszáinak mérete KCl és ABMA hatására ugyanakkora volt, mint az ideg impulzusára. Ugyanakkor az obstruált állatok carbachol és elektromos stimuláció hányadosa szignifikánsan nagyobb volt ($p < 0.05$) mint a kontroll csoporté (22. ábra). Így az alsó húgyúton szűkített állatok ideg közvetített összehúzóadásának csökkenése szignifikánsan nagyobb volt, mint a carbachol kiváltott összehúzóadás gyengülése. A KCl és ABMA hatására fellépő erő aránya az idegi közvetített összehúzóadásra nem mutatott szignifikáns eltérést a két csoport között.

dc_36_10



21. ábra Carbachol hatására kialakuló feszülés (T_{carb}) az áloperált (piros) és obstruált (kék) magzatok húgyhólyag simaizomban.



22. ábra Carbachol és elektromos stimuláció aránya áloperált (piros) és obstruált (kék) magzati húgyhólyag simaizomban.

Ex vivo cystometria

Az obstruált állatok hólyag kapacitása a post-mortem vizsgálatnál szignifikánsan nagyobb volt ($p < 0.001$), mint a kontroll csoporté (63.5 ± 21.9 , $n=4$, és 5.6 ± 3.0 ml, $n=6$). A húgyhólyag teljes kiürítését követően hasonló nyomás mellett (11.5 ± 2.5 , $n=4$, és 12.1 ± 1.8 , cm H_2O , $n=6$) a hólyagba instillálható folyadék is szignifikánsan több volt az obstruált, mint a kontroll magzatokban (61.3 ± 14.4 , $n=4$, és 10.3 ± 2.3 ml, $n=6$). Folyadék injekciót követően a hólyagnyomás emelkedés után stressz-relaxáció alakult ki mindkét csoport post-mortem preparátumaiban. Az intravesicalis nyomás gyorsan emelkedett, majd a hólyag izomzat részlegesen magához tért és a nyomás stabilizálódott néhány másodpercet követően. Az egyensúlyi értékeket használtuk a compliance kiszámításához. Az individuális adatokból számolt egyenes vonal megfelel $1/C$ -nek ($C = \text{compliance} = \Delta V / \Delta P$). A számolt értékek szignifikánsan nagyobb ($p < 0.001$) compliance -t mutatnak az obstruált állatokban, szemben a kontrollal (átlag 6.42 ± 0.91 ml.cm H_2O^{-1} , $n=4$, és 1.03 ± 0.28 ml.cm H_2O^{-1} , $n=6$). A hólyag compliance -ének további vizsgálatára a hólyagfal stressz $-\sigma$, δ -t módosított Laplace törvény alapján számoltuk: $\delta = P \cdot r_1 / 2 \cdot d$, ahol P az intraluminalis nyomás, r_1 a hólyag belső sugara és d a falvastagság; r_1 a hólyag kapacitás V -ből az alábbi képlet alapján lett kiszámolva $V = (4\pi/3) \cdot r_1^3$. A hólyag szövet térfogatát T -t, a hólyagfalból számoltuk ki (hólyag tömeg / denzitás; denzitás = 1.05 g.ml^{-1}) és ezt felhasználtuk a hólyagfal vastagságának kiszámolásához, mely egy koncentrikus kört feltételezve a hólyag lumene körül helyezkedik el. A hólyag átmérőjét így a következő képlet alapján számolhatjuk ki:

$$d = \sqrt[3]{[(3T/4\pi) + r_1^3] - \sqrt[3]{3V/4\pi}}$$

A hólyagfal stressz lineárisan emelkedett mindaddig, amíg a hólyag kapacitásának határát el nem érte, majd δ elkezdett meredekebben emelkedni. A határ kb. 10 kN.m^{-2} volt a kontroll és kb. 6.5 kN.m^{-2} az obstruált csoportban. A görbék kezdeti szakaszán az látható, hogy az obstruált állatok hólyagja rugalmatlanabb volt, mint a kontroll állatoké (fal feszültség 0.24 ± 0.04 , $n=4$, és $1.72 \pm 0.30 \text{ kN.m}^{-2} \cdot \text{ml}^{-1}$, $n=6$, ahol $p < 0.001$). A húgyhólyag fal feszültség és kapacitás hányadosainak kiszámítása individuális kísérletekben és ezek átlag értékeinek összehasonlítása azt mutatta, hogy a kezdeti folyadék befecskendezésnek nem volt szignifikáns hatása a húgyhólyag fal emelkedő feszülésére, δ . A folyadék mennyiséget a kalkulált görbe egyenes abszcissa metszése adta meg, mely szignifikánsan kisebb volt ($p < 0.001$) a kontroll hólyagokban (0.41 ± 0.40 , $n=6$, és 5.37 ± 2.19 ml, $n=6$).

Megbeszélés

A bárány magzatokban az intrauterin 75. napon elvégzett urachus lekötés és húgycsőszűkítés, infravesicalis húgyhólyag obstrukciót hozott létre. 30 nap múlva a kísérleti húgyhólyag kiürülésének akadályozása jelentős változást hozott létre a magzati húgyutakban. Jelen vizsgálat figyelme az obstruált hólyag élettani eltéréseire koncentrált, azon belül is az összehúzóási képességre és cystometriára. 30 nappal az obstrukciót követően a sérült húgyhólyag csökkent kontraktilitási képességet mutatott, mely megegyezett az idegi ellátás változásával. A húgyhólyagban az emelkedett kapacitás mellett a nyomás gyakorlatilag változatlan maradt, viszont fala rugalmatlanabbá vált.

A normál magzati bárány húgyhólyag

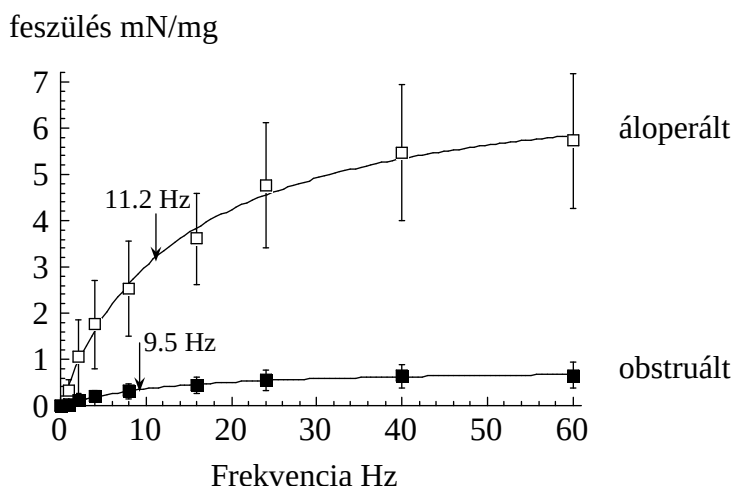
A kontroll csoport magzataiban a 105. gesztációs napon a húgyhólyag egy jól fejlett, alkalmazkodó szerv, melynek átlagos kapacitása 10.3 ml és teljesen feltöltött állapotban az intravesicalis nyomása 11.5 cm H₂O. A húgyhólyag részleges stressz - relaxációt, de állandó nyomásemelkedést mutatott az intermittáló töltés mellett. A lineáris nyomásnövekedés 0.4 ml kezdeti volument (unfold, vagy „kiterítés”) követően kezdődött el a kontroll állatokban. A hólyagfal elasztikus képességének mennyiségi meghatározása céljából, a nyomás értékeket húgyhólyagfal feszülésre számítottuk, Laplace törvényének segítségével. Az átalakítást követően a hólyagfal feszülés lineáris emelkedését állapítottuk meg a volumen növelésével, a kezdeti „kiterítési fenomén”-t (0.4ml) követően. Ez azt jelenti, hogy az egészséges bárány magzati húgyhólyag egy tisztán elasztikus szervnek tekinthető. 10 kN.m⁻² hólyagfal feszülés felett a lineáris emelkedés megszűnt, jelezve, hogy a szerv elaszticitásának maximumát elérte.

A kísérletek során a 105. napos egészséges magzatok húgyhólyagjában elektromos és farmakológiai stimulusra fellépő összehúzóó képességet is találtunk. Ez megegyezik más kutatók közléseivel, akik 95 napos [33] és 120 napos [20] bárány magzatokat vizsgáltak. Kísérleteinkben elektromos, direkt membrán depolarizáció KCl hatására és carbachol jelenlétében muscarin aktivált összehúzóódásokat mutattunk ki a simaizom preparátumokban. Tekintettel arra, hogy az elektromos ingerlés hatására fellépő izom összehúzóódást tetrodotoxin blokkolta, bizonyítja, hogy a kontrakciót a preparátumba beágyazottan megtalálható motoros ideg mediálja. Továbbá annak ellenére, hogy az ABMA, mely purinerg receptor agonista (P2X), jelentős összehúzóódást váltott ki a preparátumokban, atropin – rezisztens kontrakciót nem láttunk, kivéve egy izom nyalámban. Mindezt úgy lehet magyarázni, hogy a detrusor

myocyták felszínén ugyan megtalálhatók a P2X receptorok, de nincs idegi úton felszabaduló ATP, mely hidrolizálódni tudna, mielőtt elérné a simaizom sejteket. Ugyanezen megállapításra jutottak más kutatók, felnőtt bányai húgyhólyag [19] és egészséges humán detrusor simaizmok [13] vizsgálva. Ez különbözik más kutatásoktól, melyekben a hólyag izomnyalábokat különböző állatokban, mint tengeri malac [18], patkány és kutya [34], továbbá macska [35] valamint pathológiás humán hólyagban vizsgálták és szignifikáns purinerg mediált ingerelhetőséget találtak [13].

Súlyos alsó húgyúti obstrukció hatása a bányai magzat húgyhólyagján

Az obstruált bányai magzatok húgyhólyagjának detrusor simaizomzata elektromos ingerlés mellett minden frekvencián (1-60Hz) csökkent összehúzóási képességet mutatott (23. ábra)



23. ábra Erő-frekvencia görbe az áloperált és az obstruált csoportban.

Hasonló eredményt találtunk mindegyik összehúzóást stimuláló agonista jelenlétében is (az acetylcholin agonista carbachol, membrán potenciált depolarizáló KCl és a purinerg receptorokhoz kötődő ABMA). A csökkent kontraktilitást a sérült detrusor simaizom összehúzóási képessége okozta, mivel redukció mindegyik agonista jelenlétében megfigyelhető volt. Ezek a kísérletek különböző szinteken vizsgálták a simaizom nyálábok élettani viselkedését, közvetlen membrán depolarizáció KCl hatására, receptorokon keresztül (carbachol és ABMA), vagy motoneuronok közvetítésével, elektromos ingerlés során.

Különböző mértékű volt ugyanakkor az összehúzódások mértékének csökkenése. Az idegi úton kialakuló depolarizáció jobban, míg a direkt muscarin receptor mediálta összehúzódás kevésbé sérült. Ezt a detrusor simaizom denervációjával magyarázzuk. Továbbá az ABMA és KCl által kicsalt kontrakciók csökkenése megegyezett az elektromos ingerlésnél látottal. Ez azt jelenti, hogy egy a kontrakciót kiváltó további ingerlési lehetőség, mely hasonló az ABMA és KCl – hoz és L - típusú Ca^{2+} csatornának hívunk, szintén felhígult. A saját megállapításunkkal megegyezik az a kísérlet, ahol szintén L - típusú Ca^{2+} csatorna sűrűségének a csökkenését írják le humán obstruált húgyhólyagban [36]. Levin és munkatársai beszámolnak 90 napos gesztációs bárány magzatokban, 3-5 napig fenntartott alsó húgyúti obstrukció és urachus katéterezés eredményeiről [33]. Csökkent kontraktilitást találtak elektromos ingerlés mellett, de ATP, carbachol és KCl hatására nem alakult ki szignifikáns különbség a kontroll magzatokhoz képest. Továbbá nem találtak eltérést a húgyhólyag tömegében és nem írnak a felső húgyutak morfológiai eltéréséről sem. Az ő eredményeik egy enyhébb fokú alsó húgyúti elzáródást mutatnak, mint a mi kísérleti modellünk. Intrauterin nyúlban szintén vizsgálták a hátsó húgycső billentyű hatását. Rohrmann és munkatársai [4] főtális nyúlban végzett kísérleteiben (urethra lekötés a 23. és 31. magzati napok között) elektromos ingerlésre fellépő csökkenést találtak az összehúzódásban, ugyanakkor a betanechol és KCl mellett a válasz nőtt. Mindez csökkent innervációt jelent növekedett stimulusra adott válasszal.

Az obstruált állatokban végzett töltésezés cystometria, hasonlóan alacsony nyomás mellett (12 cm H_2O), hatszorosan emelkedett húgyhólyag kapacitást (61 ml) mutatott a kontroll állatokhoz képest. Továbbá az operált magzatok „unfold” kapacitása több mint tízszerese volt a kontrollokénak (5 és 0.4 ml). Ezen mennyiséget követően a nyomás csaknem lineárisan növekedett a folyadék mennyiségének növelésével. A nyomás-volumen diagram emelkedett compliance $-t$ ($\Delta V/\Delta P$) mutatott, mely csökkent elaszticitást tükröz a húgyhólyagfal feszülés és folyadék mennyiség görbén. Ezen kísérleti eredmények megfelelnek egy nagy, rugalmatlan szervnek, de meglepő módon nem korrelálnak az elektrofiziológiailag talált csökkent összehúzódási képességgel a vizsgált magzatokban. Érdekes módon a hólyagfal feszülés és folyadék mennyiség görbe mindkét csoport egyedeiben elérte az elaszticitásuk határát, de az obstruált állatokban határozottan nagyobb volumennél ez az érték alacsonyabb volt. Ezt úgy magyarázhatjuk, hogy jelentős vizelet tárolási emelkedés mellett az elaszticitási képesség javulása irreverzibilis változásokat hoz létre az obstruált húgyhólyag falában. Ezen változások in utero alsó húgyúti elfolyási

akadályozottság mellett hevenyen vagy idülten jönnek létre és szerepet játszhatnak a simaizomzat hipokontraktilitás kialakulásában. Fontos ugyanakkor felhívni a figyelmet arra, hogy ezen elaszticitási képességet tükröző eredmények az idegi összekötetés nélküli húgyhólyagfalra vonatkoznak.

I/4. Összefoglalás, következtetések

Bárány magzatokban a húgyhólyag simaizom összehúzódás intrauterin fejlődésének vizsgálata során az ideg-közvetített izomválasz a gesztációs korral párhuzamosan növekszik, mely feltehetően növekvő detrusor beidegzés és fejlődő receptor- mediált válasz együttes hatásával magyarázható (emelkedett számú és érzékenységgű receptor szám, vagy hatékonyabb intracellularis működés), valamint több izom jelenlétével. Rendkívül fontos meghatározni azon tényezőket a fejlődés során, melyek fejlődési rendellenességekben, így magzati korban történt alsó húgyúti elfolyási elégtelenségben is kóroki szerepet játszhatnak.

A húgyhólyagműködés károsodásának intrauterin vizsgálata során bárányban hátsó húgycső leszorítása esetén bizonyítottuk, hogy az intrauterin alsó húgyúti obstruált húgyhólyag simaizomzata denerválódik és az összehúzódási képessége csökken. Eredményeinket összehasonlítottuk emberi alsó húgyúti obstrukcióval. Emberben a hátsó húgycső billentyű következtében kialakult hólyag elváltozásokat postnatális vizsgálatokból ismerjük, a húgyhólyag átmenetileg kis kapacitású, megvastagodott falú [25,27,28,36,37] lesz az obstrukció következtében. Általánosságban a hátsó húgycső billentyűvel születettek húgyhólyagja - a billentyű reszekciójakor 1 hónapos kor körül - kicsi, megvastagodott falú és „túlműködő”. A következő évtizedben ugyanakkor a kapacitás a várt kornál nagyobb mértékben emelkedik és a detrusor simaizom gyakorlatilag, megszűnik működni, így hátrahagyva egy nagy, atóniás szervet [29,38]. A hátsó húgycső billentyű egy széles klinikai spektrumú megbetegedés, ahol a fiúkban tágult, rosszul működő húgyhólyag látható már születésnél [38]. A kísérleti modellünk terminushoz közeli magzatokban egy nagy, hipokontraktilis hólyagot hozott létre. Ezért úgy gondoljuk, hogy a saját modellünk az emberi hátsó húgycső billentyű spektrumán egy súlyos fokozatot képvisel. Továbbá felhívja a figyelmünket arra is, hogy a tudomány haladtával a betegségnek már intrauterin életben való felfedezésekor gondot kell fordítanunk az irreverzibilisnek tűnő idegi folyamatok kivédésére. Terápiás döntéseinket befolyásolhatja a fentiekben bemutatott végstádium kialakulásának menete.

II. AZ URÉTER MŰKÖDÉSÉNEK TANULMÁNYOZÁSA IN VITRO ÉS IN VIVO KÍSÉRLETBEN

II/1. Az uréter fejlődése, anatómiája és élettana

Az uréter bimbó, a megtermékenyítést követő 28. nap körül, a Wolf csatorna distalis részének postero-medialis oldalából ered. A bimbó ezt követően cranial irányba megnyúlik és csúcsa a 32. gesztációs napon a metanephros szövetét, meghatározott helyen penetrálja. Itt a sacralis részen az intermedialis mesenchyma szövelei a növekvő ampulla körül összesűrűsödnek. Speciális és kölcsönös hatás eredményeképpen az uréter bimbó néhány dichotómiás osztódást végez és így kifejlődik a vesemedence, a kelyhek és a vese gyűjtőcsatornáskái. Az osztódás első négy generációja hozza létre a nagy vesekelyheket, a hatodiktól a nyolcadikig a kis kelyheket és az utolsó nyolc sorozat alakítja a gyűjtőcsatornákat. Ugyanezen idő alatt az uréter bimbó csúcsa a mesenchymát indukálja, ennek hatására epitheliális átalakulás kezdődik, amely glomerulust, gyűjtőcsatornákat, Henle kacsot és distalis gyűjtőcsatornákat tartalmazó nephronokat hoz létre.

A cloaca elkülönülésével egy időben a mesonephrotikus járat uréter bimbótól distalisan eső része elkezd a még primitív urogenitalis sinus hátsó felszínével egyesülni. A húgyvezér szájadékok és a fejlődő embrionális húgyhólyagnak az egyesülését követően az uréterek és a mesonephrotikus járatok szétválnak. További egyesülést követően az uréter szájadékok a superio-lateralis irányba haladnak a mesonephrotikus járatokhoz viszonyítva, melyek mindvégig a középvonalban maradván a hátsó húgycső irányába süllyednek. Végül a Wolf járatok a középvonalban egyesülnek és így a két uréter szájadékkal együtt, a trigonumot alkotják (3.ábra)

A veséknek a kismedencéből való felfelé való vándorlásukkal párhuzamosan a húgyvezérek gyors ütemben, hosszanti irányban megnyúlnak. Kezdetben nincs lumenük, de az később a 8. hét elejére mind cranial, mind caudal irányból a középpont felé kifejlődik, amikor is már csak egy membrán található az alsó uréter szakasz és az urogenitális csatorna között. A 8. gesztációs hét közepére ez a hártya (más néven Chawalla féle membrán) felszívódik. Az uréterek simaizomzata – feltehetőleg- a 9. héten meginduló vizeletkiválasztás hatására fejlődik ki. 18 hét intrauterin fejlődést követően pyeloureteralis és uretero-vesicalis belső szűkületek kialakulhatnak [1]

Uréter motilitás, vérellátás és beidegzés

Nem áll rendelkezésünkre olyan adat, mely a vizelet összetételének megváltozását igazolná a kehelyvégektől, a vesemedencén keresztül, az uréterbe való jutásáig. Az uréter szerepe a vesében kiválasztott vizelet továbbítása a húgyhólyagba, ahol addig tárolódik, míg kiürítésre nem kerül. Ezen egyszerűnek tűnő, „csatorna” szerep ellenére a vizelet továbbításához az uréter erőteljes hosszanti- és körkörös- összehúzódására van szükség. Ez, simaizomzatának sajátos perisztaltikus mozgása a vesemedence proximalis területéről indul ki, de továbbhaladásában az uréterbe jutó vizeletadag („bólus”), húgyvezeték falat tágító-, feszítő- ingere is szerepet játszik. Az átlagosan 30 cm-es uréter függ az egyén magasságától és a vesék elhelyezkedésétől [39,40]. Felső része vérellátását a vese artériájából kapja, középső részén az artéria spermatica/ovarica interna táplálja, míg alsó szakaszán az artéria iliaca communis, iliaca interna (hypogastrica) és a húgyhólyagból eredő erek látják el.

Az uréterek nyirokelvezetése az izom- és az adventitia - rétegben hálózatszerűen kezdődik. Felső részének nyirokereit az aorta és a v. cava inferior menti nyirokcsomókba ömlenek. A középső területről a belső és a közös iliacalis nyirokcsomókba, míg az alsó részről a húgyhólyag és a hypogastricus nyirokcsomókba szedődnek össze.

Az uréterek beidegzésüket a coeliacalis, aorto-renalis, mesenterialis hypogastrica superior és inferior ganglionokból kapják. Az uréter szimpatikus beidegzése a XI és XII thoracalis és az első lumbaris szegmentumból ered. A paraszimpatikus ellátás az uréter felső szakaszán a coelicalis plexuson keresztül a vagusból származik, míg az alsó szakaszt a szakrális S2, S3 és S4 szegmentjeiből eredő idegrostok idegezik be. Az afferens rostok a felső szakaszból a szimpatikus rostokkal együtt a Th11, Th12 és L1 szegmentumokba, míg az alsó részből a pelvici plexuson keresztül a gerincvelő S2, S3 és S4 részébe futnak.

Funkcionális szövettan

Az uréterek szövettana, falának átmérője és vastagsága sem állandó a teljes hosszában. Az uréter keresztmetszete hármas rétegbe tagolódik, mint nyálkahártya, izom réteg és adventitia [41]. Az uréter mucosa membránját 4-6 sejtrétegben átmeneti hám alkotja, melynek különleges képességet tulajdonítunk, mert összehúzódáskor és elernyedéskor képes megváltozni [42]. A felső részen ugyan az izomréteg vékony, de a középső területről már jól felismerhető az izomzat hármas tagolódása, mely középső körkörös és belső-, valamint külső-hosszanti izomzatból áll. Az alsó szakaszon a körkörös izomzat csökken, míg a hosszanti izomrostok megerősödnek.

Az areolaris és fibroelasticus kötőszövetből álló adventitia vastagsága az egyén tápláltságától függően változó, de az uréter legalsó 3-4 cm-es szakaszán speciális Waldeyer hüvelynek nevezett izomnyaláb köteg veszi körbe [43]. A Waldeyer gyűrű és az uréter fala között kötőszövet található, melynek szerepe egyrészt, hogy síkosítsa, megkönnyítse a húgyhólyag melletti uréter alsó szakasz finom mozgását, továbbá megakadályozza vizelelkor a vizelet visszaáramlását [44].

Uréter akciós potenciál és propagáció

Az uréter simaizomsejtek membránja nyugalmi helyzetben polarizált elektromos potenciált tart fenn. A sejtek magas koncentrációban káliumot tartalmaznak és elektromosan negatívak. A membrán depolarizációja akciós potenciált hoz létre, mely az uréter teljes szakaszán végigfut. Az uréter elektromos aktivitása a vesemedence proximális részében található összehúzó, pacemaker sejtekből ered [45-48]. Ez az ingerület terjed tovább akciós potenciálként simaizom összehúzódást kiváltva az uréter teljes hosszában egészen a húgyhólyagig [49,50].

Az emberi uréter akciós potenciáljára a jelentős hosszúság jellemző, mely néhány száz millisekundumig tart. Ezen időtartam legnagyobb részét az elhúzó plató szakasz teszi ki [51]. A plató hossza Ca^{2+} szinten keresztül hatással van az uréter összehúzódásra [52]. Az akciós potenciál összefügg a húgyvezér falának feszességével, a test pillanatnyi folyadéktartalmával, K, Ca, Na és H ion koncentrációjával [47,53,54].

Bizonyított, hogy a nyúl vesemedence simaizomzatának lassú hullámai ellenállóak mind cholinerg, mind noradrenerg és neuron gátlókkal szemben, mely tisztán myogén eredetre utal [55]. Az impulzusok tovaterjedése a simaizomsejtek kapcsolódó pontjai közötti elektromos hatásra kialakuló myogén folyamat [49]. E modell szerint az uréter bármely szakaszán az akciós potenciál tovaterjedésének megállítása az összehúzódást is blokkolja. Így a sejtek közötti gyenge kapcsolat, vagy feszülés lehet az oka a vesemedencében való terjedésnek [56]. Normális diurézis során egy részleges blokádnak található a vesemedence és az uréter között [57]. Nem mindegyik vesemedencében kialakuló pacemaker összehúzódás tevődik tovább a húgyvezetékre. A pyloureteralis átmenetben az uréter perisztaltikája valószínűleg a vizelettermelődés mennyiségétől függ [58]. A vizelet mennyiségének emelkedésével a húgyvezeték perisztaltikus összehúzódásának a gyakorisága elérheti az ingerületkeltő („pacemaker”) frekvenciáját. További vizelet termelődés következtében az

uréterbe jutó vizeletadagok térfogata emelkedik mindaddig, amíg az uréter egy nyitott csőre nem fog hasonlítani [59].

A felső húgyutak ingerületkeltő (pacemaker) működése

A legtöbb szerző az üregrendszer és az uréter összehangolt működését szabályozó ingerületkeltő központját a kelyhek és a vesemedence területén helyezi el [45-48]. Gosling és Dixon [60,61] meghatározó anatómiai tanulmánya szerint speciális sejtek találhatók a vesemedencében, melyek spontán ritmust hoznak létre. Lang és munkatársai [47] tengerimalac vesemedencéjének proximális vesemedencéjében fibroblast-szerű sejteket találtak, melyek hasonlítanak szerkezetükben a Cajal féle interstitialis sejtekhez (ICC). Ezekből feltételezik, hogy pacemaker szerepet töltenek be. Az ICC-szerű sejtek emlősökben a pyeloureterális átmenetben is kimutathatók [62,63]. Az ember húgyvezetékének azon képessége, hogy a proximális pacemaker nélkül is képes perisztaltikus mozgást végezni, az ICC-szerű sejtek sajátos képességével magyarázható [64]. Az uréter proximális, középső és distalis szakaszának átmetszését követően is mindegyik szakasz képes az ép állapothoz hasonló gyakoriságú mozgást végezni [58]. A húgyvezér e tulajdonsága a húgyutak önálló ritmusos mozgására utal, ahol a legmagasabb frekvenciával a legproximálisabb rész “tüzel”, majd ezzel egy hosszanti láncreakciót indít meg distalis irányba. Az egységes pacemaker aktivitást az alegységek egymásra hatása és ezen egységek összehangolt működése hozza létre [51].

Zhang és Lang munkatársaikkal [65-67] tengerimalac vesemedencéjében lévő önálló sejtek elektrofiziológiáját vizsgálták. Akciós potenciáljuk szerint három különböző felépítésű sejtet találtak: (1) a pacemaker sejtek kb. 10%-ában lassan emelkedő és lassan kialakuló pre-potenciál tetején repolarizálódó spontán aktivitást állapították meg; (2) a sejtek zöme egy sokkal összetettebb speciális “uréter-típusú” akciós potenciált mutatott; (3) egy “átmeneti” akciós potenciált végző sejtcsoport is felismerhető volt. Lang és munkatársai szintén leírtak úgynevezett “tüzelő” pacemaker sejteket, melyeket az “ingerelt” sejteknél alacsonyabb nyugalmi membrán potenciál jellemez.

Gosling és Dixon [61] a többszörös kehellyel rendelkező fajokban különböző kelyhekből számos pacemakert mutattak ki, melyek párhuzamos működése egyesülve egy egységes hullámot indított el. Ezzel az állásponttal szembe helyezkedett el Lammer munkatársaival [56], aki izolált bárány vesemedencében párhuzamos területeken elektrofiziológiai vizsgálatokat végzett. Az aktivitás terjedésének rekonstruálásával Lammers

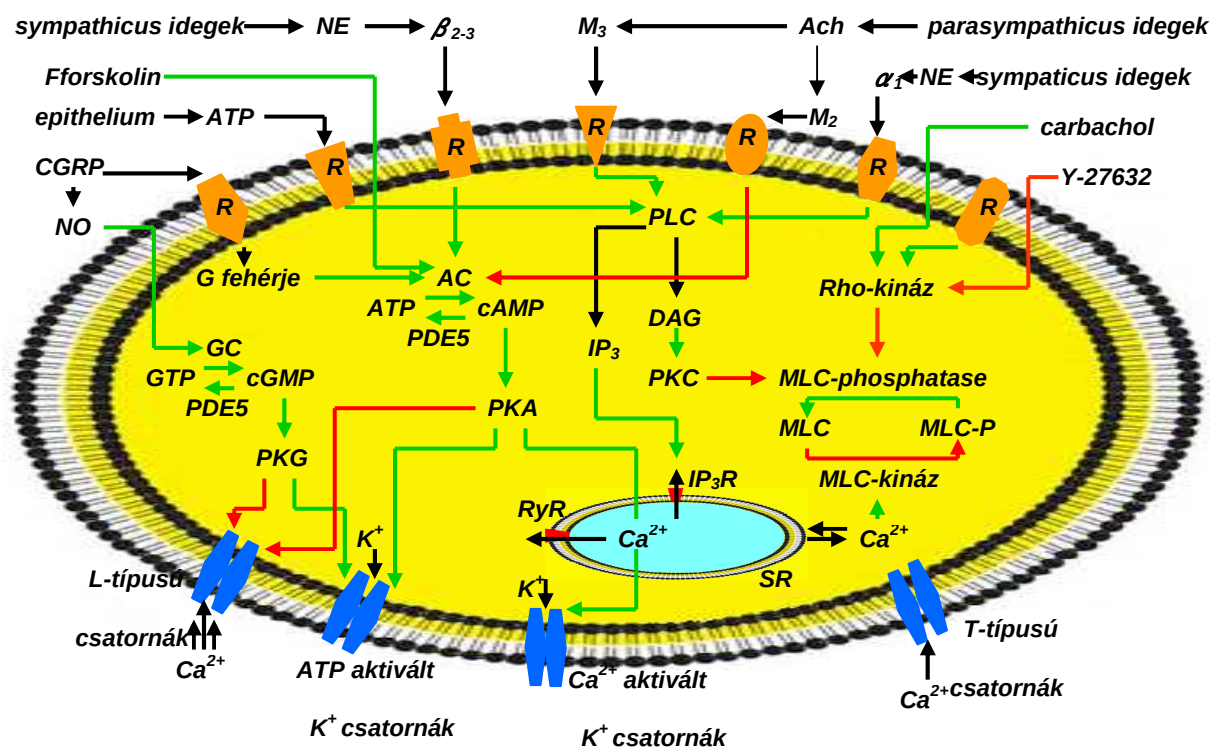
[56] a pacemaker aktivitást nem a vesemedencében és nem a pyeloureterális átmenetben, hanem a kehely és a vesemedence határán helyezte el. Egyetlen pacemakert talált felelősnek az egyes tovaterjedő működésekért és két vagy három aktivitás egyesülését nem tudta igazolni. Ezen vizsgálati eredményei alapján azt a hipotézist állította fel, hogy ép vesemedencében az egyes vesekelyhek vizelettel való telítettsége, vagy falának feszülése szabályozza a pacemaker működést [56].

Lang és Tonta [68] szerint a pyeloureterális (PU) átmenet legproximálisabb és az uréter legdistalisabb szakaszát kivéve, kétféle pacemaker sejt működik, atípusos simaizomsejtek (SMC smooth muscle cells) és ICC-szerű sejtek. Mindkét pacemaker rendszer típusos simaizomsejtek segítségével működik aszerint, hogy milyen mennyiségben van jelen, továbbá milyen távolságra helyezkedik el a papilla alapjától. Jelen tudásunk szerint nincs olyan farmakológiai szer, mely képes lenne szelektíven blokkolni vagy aktiválni ezeket a speciális pacemaker rendszereket.

Ingerlés-összehúzódnak kapcsolat

Más simaizomsejtek működéséhez hasonlóan, az uréter simaizomsejtjeinek membránján is szétterjedő akciós potenciál indítja be az összehúzódnak. A simaizom mechanikai erejének aktiválásáért az intracellularis Ca^{2+} emelkedése felelős [69-71]. A sejtekben a Ca^{2+} legfontosabb raktára a sarcoplasmaticus reticulum (SR). Két úton szabadulhat fel Ca^{2+} a SR-ból, IP_3 -kiváltott Ca^{2+} felszabadulási mechanizmus, vagy Ca^{2+} -kiváltott Ca^{2+} felszabadulás útján [72] (24. ábra). A legtöbb simaizom mindkét utat használja, de pl. a tengerimalac uréter kizárólag az utóbbit [73,74]. A cytoplasmaticus kalcium a calmodulin MLCK (myosin light chain kinase) folyamattal aktiválja az összehúzódnak apparátust [75]. Különböző típusú Ca^{2+} szinteket határoztak meg az uréter simaizomzatában [76]. A legfontosabb Ca^{2+} beáramlás L-típusú Ca^{2+} csatornán keresztül jön létre az uréter simaizomban [77-79], míg az L-típusú csatorna mellett szintén jelenlévő T-típusú csatornákon kisebb mennyiség áramlik be [76] (24. ábra). Az inaktiváló, vagy lassan inaktiváló Ca^{2+} összetevő egy "ablakot" nyit ki, mely az akciós potenciál során látható platóért [80], valamint elhúzódnak depolarizáció során a Ca^{2+} csatornák aktiválásáért tehető felelőssé. Ismeretes, hogy a kalcium antagonisták csökkentik a húgyvezér összehúzódnakát [81]. Kalcium-csatorna blokkoló gyógyszerek használhatók kő esetén az uréter fal feszülésének csökkentésében [82]. Bebizonyították, hogy humán uréter simaizomnyalábot a nifedipin (egy kalcium-csatorna

blokkoló) és az 5-methylurapidil (egy szelektív α_1 -receptor gátló) jobban ellazította, mint a diclofenac [83].



24. ábra Az üréter összehúzódás és elernyedés alapja élettani és farmakológiai folyamatának sematikus ábrája. A mechanizmus a szövegben kerül összefoglalásra. R különböző típusú receptorok; SR, szarkoplazmatikus retikulum; RyR, ryanodin receptor; IP₃R, inozitol trifoszfát receptor, ATP, adenosin 5'-trifoszfát; AC, adenil cikláz; GC, guanil cikláz; cAMP, ciklikus adenosin-3,5-monofoszfát; cGMP, ciklikus guanosin-3,5-monofoszfát; NO, nitrogén oxid; PDE, foszfodiészteráz; Forskolin, egy PDE gátló; PLC, foszfolipáz C; DAG, diacilglicerol; PKC, protein kináz C; MLC, myosin könnyű lánc; PKA, cAMP-függő protein kináz; PKG, cGMP-függő protein kináz; CGRP, Kalcitonin Gén-Függő Peptid; Y-27632, egy specifikus Rho-kináz inhibitor; NE, noradrenalin; α_1 , α_1 -adrenoceptor; β_{2-3} , β_2 , és β_3 , adrenoceptor altípusok; Ach-áz, acetylcholinészteráz; M_2 és M_3 , muscarin receptor altípus. Zöld nyilak jelzik a stimuláló, míg pirosak a gátló folyamatokat.

A sarcoplazmatikus reticulum az ingerlés- összehúzódás kapcsolásban, az összehúzódás megindítását Ca²⁺ kibocsátásával, vagy a membrán ingerelhetőség megváltoztatásával tudja szabályozni [77,84-86]. Carbachol hatására megemelkedő Ca²⁺ szint üréter összehúzódást váltott ki patkányban, míg tengerimalacban nem hozott létre változást.

cAMP, cGMP

A ciklikus adenosine-3,5-monophosphate (cAMP) és a ciklikus guanosine-3,5-monophosphate (cGMP) másodlagos intracelluláris hírvivő (messenger) celluláris válaszban, melyek szerepet játszanak a simaizom elernyedésében (24. ábra) [87]. A cAMP és/vagy a cGMP szint emelkedése egy folyamatot indít be, mely aktiválja a nukleotid-függő protein kinázt, mely következményesen a membránon lévő Ca^{2+} - csatornákat foszforilálja. Ez a folyamat (kaszkád), a cytosolban a Ca^{2+} szintet csökkenti, ezáltal a simaizmot elernyeszti (24. ábra). A ciklikus nukleotid foszfodiészteráz (PDE) izoenzimek olyan fehérjék, melyek kulcsszerepet játszanak az intracelluláris ciklikus nukleotidok átalakulásában, a simaizomban [88,89].

Taher munkatársaival szervkád módszerrel ember uréter szövet elkülönített felülúszójából PDE 1, 2, 4 és 5 izoenzimeket mutatott ki és igazolta a PDE3 gátló quazinon, PDE4 gátló rolipram és kettős PDE5/PDE1 gátló zaprinast hatását az uréter körkörös simaizomzat KCl indukált feszülésének visszafordításában. Gratzke és munkatársai [90] bizonyították, hogy a cGMP részt vesz a húgyvezér simaizomzat működésének szabályozásában, és azt sugallták, hogy a szelektív PDE izoenzim gátlók alkalmasak lehetnek az uréter görcs (kólika) kezelésében.

Gratzke munkacsoportjával [90] nem talált cAMP emelkedést a szövetekben különböző PDE5 gátlók, mint sildenafil, vardenafil és tadalafil jelenlétében. Ezen eredmény megegyezik azzal a feltételezéssel, hogy a PDE5 gátlók hatása az ember uréter simaizomzatára kizárólag a NO/cGMP útján szabályozódik és ez a folyamat felelős az uréter elernyedéséért is (24. ábra).

Az uréter összehúzódás szabályozása a Rho-Kináz által

A cytoplazmatikus szabad Ca^{2+} koncentráció növekedése a simaizom összehúzódás elsődleges kiváltója [69-71] ugyan, de másodlagos szabályozóként a Rho-kináz a simaizom összehúzódást befolyásolhatja. E szignál mechanizmus egy fontos szerepet játszik az egész összehúzódás folyamatában [72, 91]. Számos vizsgálatban igazolták már a Rho-kináz utat az uréter összehúzódásban [92,93] (24. ábra). A Rho-kináz aktiválása a simaizom myosin foszfatáz működését gátolja. Ezt úgy éri el, hogy foszforilálja a szabályozó alegységét, mellyel a myosin könnyű láncának defoszforilációját megelőzi. Ez a simaizmot érzékenyebbé teszi a Ca^{2+} koncentráció szintjének megváltozására [93] (24. ábra). Ezáltal, a Rho-kináz

gátlása a simaizom elernyedését eredményezheti. Az Y-27632 egy különleges Rho-kináz gátló [94], mely mind az állati, mind az emberi uréter simaizomzatot elernyeszti [92,93]. Vizsgálatok igazolták, hogy az Y-27632 a Rho-kináz gátlásán keresztül csökkentheti a könnyű lánc foszforilációját [95,96] (25. ábra). Az Y-27632 hatását az akciós potenciálra ugyanakkor kiszámíthatatlannak találták patkány uréterben. Az Y-27632 jelentősen csökkentette az akciós potenciál plató összetevőjének időtartamát elektromos ingerlésre vagy carbachol hozzáadására.

Egészen napjainkig a Rho és a Rho-kináz működésének jelenlétét az agonista kötés következményének tekintették. Mita és munkatársai [97] akik magas koncentrációjú K^+ -ot alkalmaztak a caudális artéria depolarizációjára és az összehúzódást érzékenynek találták a Rho-kináz-ra, továbbá összefüggőnek találták a myosin könnyű láncának gátlásával (MLCK). Más vizsgálatok is megerősítették ezt a megfigyelést [98-100]. Sakurada és munkatársa [101] bemutatta, hogy a Rho-kináz depolarizálásának aktiválása Ca^{2+} függő az erek simaizom elemeiben. Úgy tűnik, hogy a Rho és a Rho-kináz aktiválása két úton történik, Ca^{2+} független és Ca^{2+} függő úton [101] (24. ábra).

A refrakter időszak

A refrakter időszak szerepe a maximális frekvencia beállítása, továbbá a nyugvó ingerületkeltők (pacemakerek) által kiváltott ingerek, anti-perisztaltikus hullámok kialakulásának megelőzése, megakadályozása. A gátló mechanizmusban egy calcitonin gén-függő peptid játszik meghatározó szerepet a tengerimalac uréterében. A refrakter periódus depolarizáló ingerét a CGRP gátló innerváció blokádjá után is ki lehet mutatni [102]. Tengerimalac uréter CGRP beidegzésének gátlása és in vitro capsaicin előkezelés lehetővé teszi a számos myogén-komponens szabályozó mechanizmusának vizsgálatát [102,103]. A ryanodin és a cyclopiazon sav (kemikáliák, melyek a belső Ca^{2+} leadásra képesek) egyaránt a tengerimalac uréter membrán depolarizáció fenntartását előidézni és lerövidíti a refrakter időszakot [102,103].

Az összehúzó apparátus

Az uréter összehúzó rendszerének irodalma hiányos. A leginkább megfigyelésekre támaszkodó közlemények azt sugallják, hogy az uréter simaizom összehúzó rendszere hasonló, vagy azonos más simaizmokhoz, de célzott vizsgálat jelenleg nem elérhető. Hasonlóan más simaizmokhoz, az uréter simaizomsejtek cytoskeletonja 3 nagy filamentózus rendszerből áll. A microfilamentumok G-aktin alegységekből felépülő vékony struktúrák,

melyek hálózata a széli citoplazma gél állományáért felelős. A myosin feji részével kialakuló kapcsolatot követően, a mikrofilamentumok egy nyílszerű fejet formáznak. Számos aktin modulátor szabályozza a citoplazma gél rigiditását, melyek F-aktinból és más zselatinózus összetevőből állnak. A mikrotubulusok nem-kontraktilis struktúrák, melyeket gyorsan szét lehet alegységekre bontani (tubulin dimerek). A mikrotubulusok érzékenyek a magas hidrosztatikus nyomásra, az alacsony hőmérsékletre, és magas kalcium koncentrációra, mely nagyon fontos a működésük szabályozásában. A mikrotubulusok gyakran kötődnek speciális fehérjékhez (MAPs), melyek összekötik az együttműködésben az aktin filamentumokat a mikrotubulusokkal. Ez a kapcsolat egy hálózatot épít fel, mely mikrotubulusokat tartalmaz az összekötő mikrofilamentumokkal [104,105]. Az úgynevezett intermediális filamentumok összekapcsolódnak más sejtszintű szerkezetekkel, mint mikrotubulusokkal, membránnal [106], poliriboszómával és más speciális fehérjékkel [107,108]. Ezek a szerkezeti egységek élettani körülmények között nem oldódnak, mely arra enged következtetni, hogy biokémiai szempontból függőek. Az intermediális filamentumok immunológiai szempontból függőek és meghatározott antigén szerkezettel bírnak [109,110].

Uréter perisztaltika

Az uréter feladata a vizelet húgyhólyagba juttatása. Az uréter teljes hosszában kialakuló összehangolt izomműködés teszi mindezt lehetővé, melyet uréter perisztaltikának nevezünk. Az uréter összehúzódást mérsékelten mind szimpatikus, mind paraszimpatikus blokkolók befolyásolják [111]. Ezzel szemben az érzékelő idegblokkolók, vagy a prosztaglandin termelés gátlók in vitro körülmények között csökkentik a perisztaltikát [112,113]. Denervációt, majd autotranszplantációt követően az uréter spontán összehúzódása fennmarad in vivo [51] és in vitro, ha a vesemedencével a kapcsolata megőrződik [112,114].

Az uréter nyomás in vivo mérése alapján az uréter perisztaltikának mind az amplitúdója, mind a frekvenciája a vizelet mennyiségétől függ. Kis mennyiségű vizelet termelődés esetén csak néhány izom összehúzódás halad végig az uréter hosszán. Fokozott diurézis esetén a vesemedencéből való vizelet továbbítása egy pontról pontra, szakaszról, szakaszra történő összehúzódást hoz létre az uréterben [57,59]. Az uréter perisztaltika egy myogén természetű folyamat, mely a vesemedence pacemaker területének aktivitásán alapul, de nem függ a vizeletáramlás szintjétől.

Egy több papillával rendelkező vese urétere in vitro körülmények között is spontán összehúzódik; míg uni-papilláris vesében kizárólag akkor, ha a proximális vesemedence is érintetlen marad [112,114].

Farmakológiai kontrol

Az uréternek kolinerg, adrenerg és non-adrenerg (NANC) komponensű efferens, valamint afferens beidegzése van [51].

Muscarin receptorok

Prieto és munkatársa [115] kimutatta az uréterben kolinerg muscarin receptorok és acetylcholinészterázt tartalmazó idegek jelenlétét. A muszkarin receptor mind az 5 altípusának (M1–M5) jelenlétét igazolni tudták immunhisztokémiai vizsgálattal az emberi uréterben [116]. A muszkarinerg acetylcholin receptorok fokozzák az uréter összehúzódását a foszfolipáz C (PLC) aktivitásán keresztül [117] (24. ábra). Az IP₃ aktiválja a Ca²⁺ mozgósítását a szarkoplazmatikus retikulumból [118], míg a DAG a protein kináz aktiválásával fokozza a kalcium beáramlását a sejtmembránon keresztül [119]. A muszkarin receptornak egy muszkarin agonista carbachollal való ingerlése összehúzódást hoz létre izolált tengerimalac uréterben [120]. Ezzel szemben, Roshani és munkatársai [121] azt igazolták, hogy az uréter középső és distalis szakaszának működését nem befolyásolták muszkarin receptorok. Egy másik vizsgálatban, altatott kutyában létrehozott uréter obstrukció során carbachol kiváltott cholinerg receptor ingerlés gátló hatását figyelték meg az uréter nyomás és perisztaltika vonatkozásában [122].

Adrenerg receptorok

Hasonlóan a muszkarin receptorokhoz az α₁-adrenoceptorokat is lehet a PLC/ IP₃ /DAG folyamaton keresztül aktiválni, mely összehúzódáshoz vezet (25. ábra). Az α₁-adrenoceptorok blokkolása gátolja az izomzat alap tónusát, perisztaltikájának frekvenciáját és az uréter összehúzódást [123]. A noradrenalin, mely egy α-adrenerg agonista, fokozza az uréter perisztaltika aktivitását és az izomtónust. A tamsulosin, mely egy szelektív α₁-adrenoceptor antagonist, tekintettel a szelektív anti-adrenerg hatását, sikeresen alkalmazható betegeknél a distalis uréter szakaszban elhelyezkedő kő távozásának elősegítése céljából [124]. A tamsulosinon túl más α-adrenerg receptor-gátlók, glükokortikoidokkal és Ca²⁺ beáramlás gátlókkal kombinálva, sikeresen alkalmazható az impaktált uréter kövek kezelésében.

Az adrenerg idegvégződéseken felszabaduló norepinephrin, a β -adrenoceptorok cAMP növelésére aktiválja az adenylat cyclázt, mely tovább fokozza a protein kináz A aktivitást és relaxációhoz vezet [125] (25. ábra). A cAMP elernyesztő folyamat részben a szarkoplazmatikus retikulum kalcium felvételétől függ, mely így csökkenti az intracelluláris szabad kalcium koncentrációt. Az ember uréter simaizomban mind a β_2 , mind a β_3 adrenoceptor altípus mediálja az adrenerg stimulációt és uréter elernyedéshez vezet [126]. Az uréter simaizomzatának β adrenerg relaxációja csökkenti az uréter nyomást [127].

Nonadrenerg-noncholinerg (NANC) receptorok

Mechanikus nyújtás és ingeráram hatására tengerimalac uréter epitheliuma adenosin 5-triphosphátot bocsájt ki. Az idegvégződés és a nem idegi struktúrákból felszabaduló ATP egy ingerlő anyag, mely összehúzódot vált ki az uréter simaizomban [128]. Emberben és disznóban az ATP a purinerg receptorokon (P_{2X} és P_{2Y}) hat, információt küld a fájdalom központokba és helyi reflexet vált ki [129]. Az ATP a P_{2X} purinoceptorokat aktiválja, mely segíti az extracelluláris Ca^{2+} beáramlását a simaizom sejtekbe. A P_{2Y2} , vagy a P_{2Y4} purinoceptorok indukálják a simaizom összehúzódot a PLC/ IP_3 szignálon keresztül, mely az intracelluláris Ca^{2+} felszabadulásra hat [130] (24. ábra). Kimutatták, hogy a tengerimalac uréter tágítása nyomásfüggő módon ATP felszabadulással jár az epitheliumból és ez a folyamat aktiválja a P_{2X3} purinoceptorokat a subepitheliumban, mely az érzőidegekben fájdalmat és összehúzódot vált ki [131].

Calcitonin Gén-függő Peptid (CGRP)

Az emlősök vesemedencéjének és uréterének elsődleges afferens idegeiben, mint meghatározó neurotranszmitter, két tachykináz (substance P és neurokinin A) található. A CGRP szintén jelen van a SP/NKA érző idegekben; CGRP pozitív (CGRP1) idegek megfigyelhetők az uréterben [132,133]. Az úgynevezett sub- és intraurotheliális SP/NKA/CGRP1 idegeknek köszönhetően az uréter falában, az érző idegek alkalmasak érzékelni a vizelet uréterbe, vagy vesemedencébe való visszafolyását. A sűrűségük a vesemedencében nagyobb, mint az uréterben [133-134].

Prostaglandinok

A prostaglandinok fontos szerepet játszanak mind a gyulladásos folyamatokban, mind a felső húgyutak egészséges élettani működésében. Feltételezhető továbbá egy központi analgetikus hatás is. A vese véráramlásának és a vizelet kiválasztásának csökkenése egy

nagyon fontos mechanizmus vesegörcs esetén, amikor a cyclo-oxygenáz enzim gátlók (COX) fájdalomcsillapítót termelnek [135]. A COX enzimnek két izomerje van: a COX-1 mely a normál élettani működést szabályozza, a COX-2 a gyulladásos folyamatok közvetítéséért felelős. Non-steroid gyulladásgátló szerek (NSAIDk) gátolják a vesében a prosztaglandinok szintézisét. Mastrangelo és munkatársai vizsgálták a diclofenac, mely egy nem szelektív (COX) gátló, és az NS-398, egy szelektív COX-2 gátló hatását a vese kólika kezelésében [136]. Hasonlóan a celecoxib (egy szelektív COX-2 gátló) és az indomethacin (egy nem szelektív COX gátló) egyaránt gátolja a prosztglandinok felszabadulását az uréterben még a COX-2 indukció jelenlétében is [137]. Zhang és Lang [65] kimutatta, hogy az indomethacin gátolja az akciós potenciál amplitúdóját és frekvenciáját tengerimalac proximális vesemedencéjében és ezen kívül hibát okozott a „befolyásolt” sejtek akciós potenciáljának tüzelésében.

Az uréter motilitás kórélettana

Az uréter obstrukció kórélettanában érintett számos tényező egy összetett halmazt alkot. Az elzáródás hatása jelentősen függ attól, hogy a kiváltó ok kívülről, vagy belülről éri az urétert, a formája részleges, vagy teljes, továbbá attól, hogy az a proximális, vagy a distalis részét érinti. Az eredményt befolyásolja az obstrukció foka, időtartama és szintje egyaránt. A tárgulat mértékétől függően, a szűkülettől proximális uréter szakasz a vesét is feszíti, főleg normális vizeletkiválasztás mellett. Az érintett vese hemodinamikája, nephronjainak működése hatással van a szűkület kórélettanára. Obstrukció idején gyulladás jelenléte, vagy hiánya, valamint a visszaáramlás tovább befolyásolja a rendszert. Az érintett uréter szakasz kóros működése leginkább a következményesen kialakuló ödéma, infiltráció, granuláció és fibrózis tovább színesíti a képet. Az uréter kólika és a kő távozás zavara további kérdést vet fel. Az ödéma és a következményes fibrózis következtében felvetődik a kő vagy fragmentuma kóroki szerepének a kérdése is. A kólika idején a perisztaltika kóros működése a meghatározó. A teljes keresztmetszetet érintő elzáródást okozó periureterális hegesedés hydronephrosist okoz.

II/2. Részleges alsó húgyúti elfolyási akadály mellett az uréter simaizom összehúzóási képességének változása bárány magzatban

A vese és a húgyutak veleszületett fejlődési rendellenességei szoros összefüggést mutatnak a későbbi vég-stádiumú vesebetegséggel és a húgyhólyag kóros működéseivel [138]. Az ilyen betegségben szenvedő gyermekben az alsó húgyúti elfolyási akadály okozza a legsúlyosabb megbetegedéseket [138]. Ezen gyermekek húgyutaiban a húgyvezeték is kitágult [139-142], ami feltételezhetően egy csökkent ellenállást biztosít a vesemedence és a húgyhólyag között. Ha, ugyanakkor alsó húgyúti elfolyási akadály következtében a húgyhólyagban lévő nyomás tartósan emelkedik, az uréter ellenállásának hiányában az alsó húgyúti nyomásfokozódás egyből a vesemedencére tevődik át, s ez gyorsabban vezet veseelégtelenséghez. Elzárt húgyhólyagú magzatokban a csökkent veseműködés markerei, mint nem-oldódó főtális vizelet, emelkedett szérum/urin β_2 -microglobulin és a vizelet IGF-1/TGF- β_1 értéke, összefüggnek a rossz veseműködés kimenetelével [143,144]. Intrauterin alsó húgyúti elfolyási akadályozottságban a húgyvezérek kitágulásának valódi oka nem tisztázott. Többen megfigyelték, hogy a simaizom mennyiségének és az extracelluláris mátrix tartalmának növekedése később a legsúlyosabb húgyúti elzáródásnak a fokmérője [139-142]. Funkcionális vizsgálatokat végeztek állatok húgyúti obstrukciójának vizsgálatára. Bárány magzatokat késői (95 napos) gesztációs időben használtak az alsó húgyúti elfolyási akadály modellezésére és emelkedett spontán összehúzóási frekvenciát, valamint feszülést írtak le, ha az eredményeket áloperált állatokéval összehasonlították [145]. Az intrauterin obstruált uréter detrusor simaizomzatának működési változása a vizsgálat idejének és időtartamának ismeretében viszonylag jól meghatározható [3,8]. Saját vizsgálatunkban ezért az alsó húgyúti elfolyási akadály bárány magzat uréter simaizmára kifejtett hatását, a középső trimeszterben (bárányban 75. nap) figyeltük meg, amikor a veleszületett fejlődési rendellenességek, mint a hátsó húgycső billentyű, emberben felismerésre kerül. A változás merőben más, mint a későbbi magzati korban létrehozott obstrukció.

Módszer

Állatmodell létrehozása: A módszer megegyezik a bárány magzatokban részleges alsó húgyúti elfolyási akadály során létrehozottal és ugyanazon magzatok uréterét használtuk fel ebben a kísérletben. A 105 gesztációs napon való elaltatást követően, az uréterek középső részét kimetszettük és azonnal Ca-mentes transport oldatba helyeztük, majd a laboratóriumi

vizsgálatokat 2 órán belül megkezdjük. Megegyező szakaszból kis részt 10% paraformaldehid oldatba helyeztünk későbbi szövettani vizsgálatra.

Szövettani vizsgálat. A postmortem vizsgálat során az elektrofiziológiailag vizsgált szakasz mellől származó uréter darabkát 10%-os paraformaldehid (BDH, Poole, UK) oldatban fixáltunk. A rögzített mintákat alkoholban dehidráltuk, viaszba beágyaztuk, és 4- μ m vastagságú metszeteket készítettünk. A metszetekből a viaszt eltávolítottuk, majd rehidráltuk, és Masson trichrommal megfestettük. Az uréterek átmérőjét a metszeteken mért legnagyobb és legkisebb távolság átlagából számoltuk. Számítógépes programot használtunk (KS 300, Zeiss, Oberkochen, Germany), mely lehetővé tette az uréter teljes falában megfestett izom és extramusculáris szövet arányának, valamint a lumen átmetszeti területének a kiszámítását.

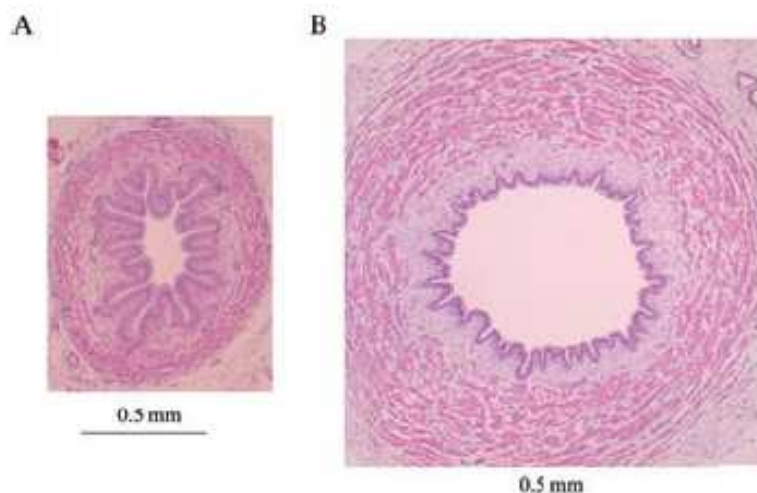
Izom kikészítés és beidegzés. Keresztmetszeti és hosszanti darabokat preparáltunk ki Tyrode's oldatban az uréter középső harmadából. Az urotheliumot, a mucosát és az adventiciát elválasztottuk az izomrétegtől és simaizom nyalábkákat (<1 mm széles; 3-5 mm hosszú) metszettünk ki. A nyalábkákat horizontálisan fiziológiás oldattal átáramoltatott kádba helyeztük, ahol egyik felét egy rögzített, míg másikat egy izometriás erőmérőre rögzítettük. A preparátumot 4 ml/min sebességgel, 37°C-on legalább 60 percig áramoltattuk át fiziológiás oldattal, mielőtt még a vizsgálatokat elkezdjük volna. Ezen időszak alatt spontán összehúzódások jöttek létre, melyek egy nyugalmi állandósult kitérést és frekvenciát értek el; majd a 60 perc elteltével 10 percig mértük a spontán összehúzódások gyakoriságát. A preparátumokat ezután emelkedett koncentrációjú KCl (120 mM), carbachol (10 μ M) és α - β metilén ATP (ABMA; 10 μ M) oldatokkal áramoltattuk át. A vizsgálatok végén a simaizom nyalábkákat megmértük és az összehúzóási képességet nedves szövetre számoltuk ki mN.mg⁻¹.

Statisztikai analízis: Az eredmények átlagát számoltuk $\pm$ s.d. A szignifikanciát a mért adatok között Student's t teszt használatával vizsgáltuk és a nulla hipotézist $p < 0.05$ (*) jelentette.

Eredmények:

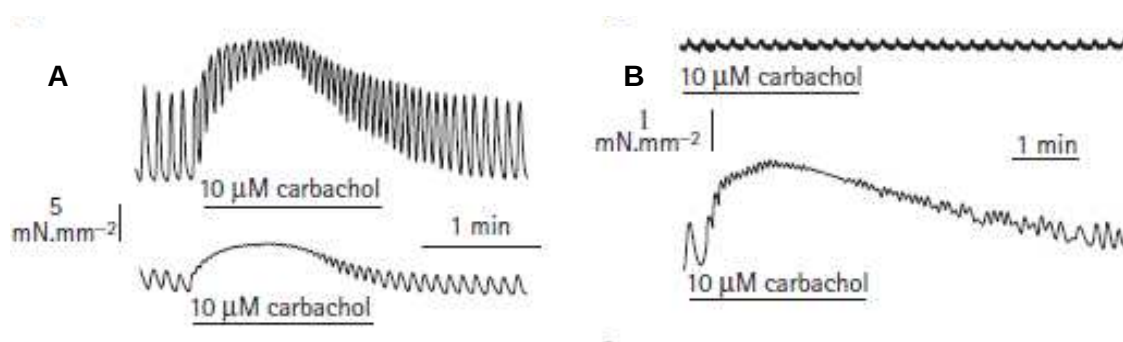
Eredményeinket 6 álműtéten átesett és 5 húgyhólyag obstruált bárány magzatból nyertük. A 25. ábra az áloperált, mint kontroll állatok uréterének keresztmetszetét mutatja (A rész), és egy másik állat uréterét a húgyhólyag obstrukciót követően (B rész). Az obstruált

magzatok urétereinek átmérője szignifikánsan nagyobb volt (középső-uréter rész külső átmérője 1.1 ± 0.3 vs 4.2 ± 0.3 mm, a kontroll vs obstruált), tágult lumennel (0.038 ± 0.017 vs 0.27 ± 0.15 mm²) és így a tágulat következtében kialakult fal elvékonyodás miatt tágult csoportnak neveztük. Az izomréteg a dilatált csoportban vékonyabb volt, de a belső mucosa rétegben nem találtunk eltérést. Az izomrétegben az izom és az extramusculáris szövet arányában nem találtunk eltérést a két csoport között (45.8 ± 2.3 vs $45.4 \pm 4.7\%$)



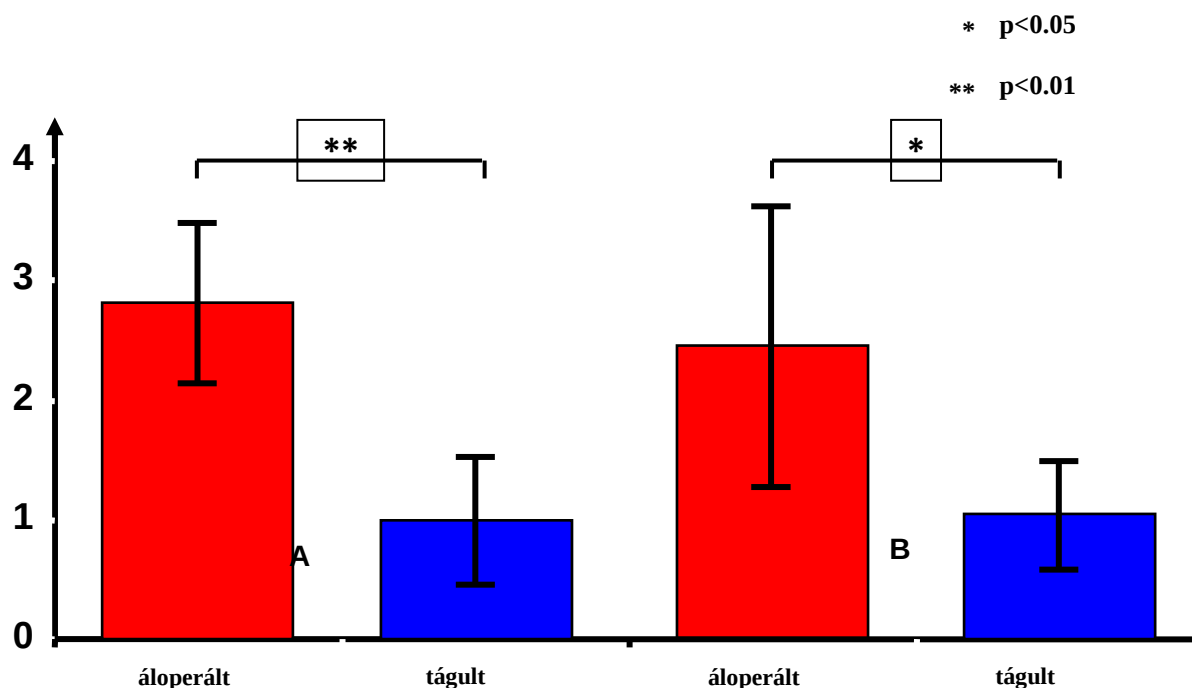
25. ábra Az áloperált (bal oldali) és az obstruált (jobb oldali) bárány magzatok uréterének keresztmetszeti képe Masson-trichrom festéssel.

Keresztmetszeti nyalábok: Mindegyik preparátum spontán összehúzódást mutatott a 60 perces megfigyelés alatt, melyet sem tetrodotoxin ($1 \mu\text{M}$), sem atropin ($1 \mu\text{M}$) nem befolyásolt. Az összehúzódások száma szignifikánsan magasabb volt a dilatált csoportban (9.8 ± 2.3 vs 14.9 ± 2.3 percenként), de az összehúzódás csúcsa alacsonyabb maradt (2.81 ± 0.66 vs 0.99 ± 0.53 mN.mg⁻¹). A spontán összehúzódás gyakorisága és a csúcs nyomása egy szorzatot eredményezett, mely a teljes összehúzódást jellemző indexet képezte. Ez az index egy értéket jelentett 14.9 ± 3.7 és 9.5 ± 4.4 mN.mg⁻¹.min⁻¹, mely szintén szignifikánsan alacsonyabb volt a dilatált csoportban. A carbachol ($10 \mu\text{M}$) és magas koncentrációjú K oldat egy alap összehúzódást hozott létre, de ezzel szemben a $10 \mu\text{M}$ ABMA oldatnak nem volt hatása. A 26. ábra a két csoport nyalábjainak példáját mutatja be a reverzibilis carbachol -kiváltott összehúzódásról: a „rarakódó” spontán kontrakciók eltűntek, de általában magasabb frekvencián.



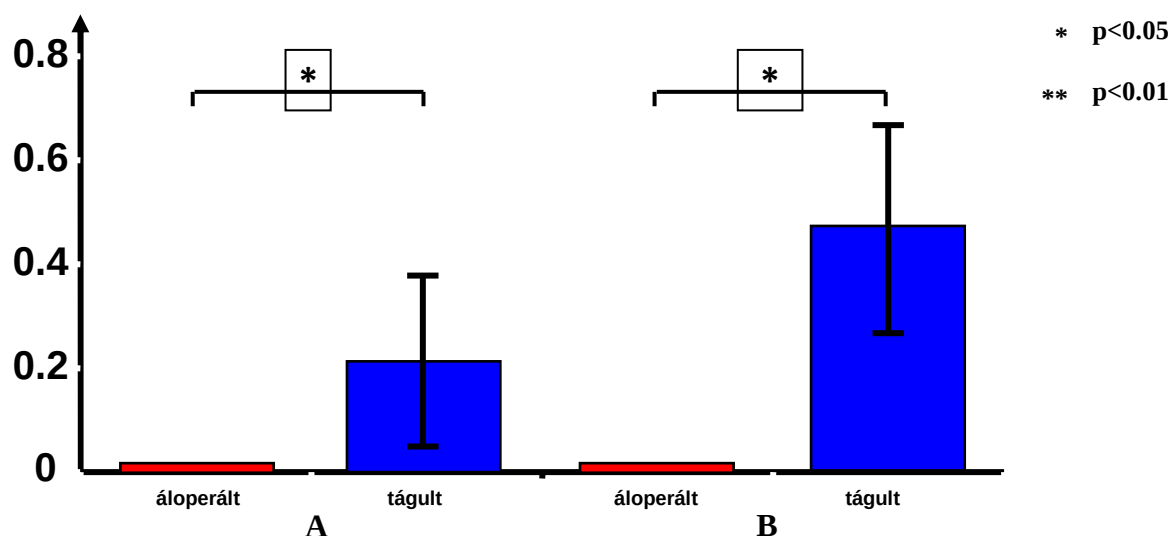
26. ábra A: Haránt összehúzóási képesség az áloperált (felső görbe) és a tágult (alsó) uréterből. A hosszanti vonal jelzi a carbachol hozzáadását. **B:** Hosszanti izomnyalábok kontraktilis válasza a kontroll (felső görbe) és tágult (alsó) uréterben. A hosszanti vonal jelzi a carbachol hozzáadását.

A kontroll csoportban az alap feszülés növekedett $2.69 \pm 0.96 \text{ mN.mm}^{-2}$ -rel, de a dilatált csoport bázis nyomása szignifikánsan alacsonyabb volt ($1.05 \pm 0.46 \text{ mN.mm}^{-2}$) (27. ábra). Meghatároztuk a carbachol kiváltott vizsgálatot megelőző spontán összehúzóáskor mért feszülés ($T_{\text{carb/sp act}}$) arányát. Ez egy számolt érték és amennyiben figyelembe vesszük azt, hogy a carbachol-indukált erő kisebb volta a dilatált csoportban részben azért lehetséges, mert a funkcionális muszkarin receptor sűrűsége alacsonyabb, akkor az arányszám szintén csökkent. A $T_{\text{carb/sp act}}$ értékek 1.19 ± 0.54 és 1.12 ± 0.63 voltak a kontroll és a dilatált csoportban és nem különböztek szignifikánsan. Magas koncentrációjú K oldat jelenlétében mért átlag összehúzóó erő a két csoport között nem mutatott szignifikáns különbséget (0.42 ± 0.13 vs $0.69 \pm 0.28 \text{ mN.mg}^{-1}$), és a spontán összehúzóási aktivitást a magas-K jelenléte csaknem teljesen megszüntette.



27. **ábra** Bárány magzat uréter keresztmetszeti izomnyalábok spontán kontrakciója (A) és (B) 10 μ M carbachol kiváltott alapnyomás az áloperált és a tágult csoportban.

A hosszanti irányú izomnyalábok vizsgálata merőben eltérő eredményhez vezetett a haránt irányúhoz képest. A kontroll csoport preparátumaiban kizárólag alacsony-kitérésű spontán összehúzódás volt megfigyelhető, de sem exogén carbachol, sem magas-K oldat nem tudott választ kiváltani (26. ábra). Ezzel szemben, a dilatált uréter nyalábok spontán összehúzódást indítottak, melyek átlagos mértéke $0.15 \pm 0.13 \text{ mN} \cdot \text{mg}^{-1}$ és gyakorisága percenként 15.3 ± 3.1 volt. Az erő és a frekvencia szorzatát $3.1 \pm 1.7 \text{ mN} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ mértük, de ez az érték szignifikánsan kisebb volt, mint a megegyező keresztmetszeti mérések eredménye. Carbachol és magas- KCl oldat szintén kiváltott összehúzódást - 0.47 ± 0.19 és $0.23 \pm 0.16 \text{ mN} \cdot \text{mg}^{-1}$ – de ezek szintén szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mint az obstruált állatokban hasonló mérések eredményei az izomnyalábok haránt átmetszetében (28. ábra).



28. ábra Bárány magzat uréter hosszszetszeti izomnyalábok feszülése KCl (A) és 10 μ M carbachol (B) jelenlétében az áloperált és a tágult uréterben.

Megbeszélés:

Bárány magzatokban a gesztáció közepén létrehozott alsó húgyúti részleges obstrukció a hosszanti síkra merőleges simaizom nyálábok spontán összehúzódásának mértékében szignifikáns csökkenést eredményezett, míg az összehúzódások gyakoriságában átmeneti növekedés volt kimutatható. Az erő és a frekvencia szorzatában, mely az uréter összehúzódási képességének egyik legjobb paramétere, az obstruált csoportban csökkenést találtunk. A megfigyelésünk merőben különbözik attól, amikor bárány magzatban húgyúti elfolyási akadályt az intrauterin fejlődés egy későbbi időpontjában hozták létre [145], továbbá azon eredményektől melyeket nyúlön húgyúti obstrukció esetén észleltek [146]. A carbachol - kiváltott összehúzódások hasonlóan csökkentek a vizsgált csoportokban. A spontán, vagy carbachol hatására kialakuló aktivitás nem különbözött a két csoportban. Ez azt sugallja, hogy a carbachol-indukálta erő mérséklődése a dilatált csoportban nem a működő muscarin receptorok relatív csökkenésének köszönhető. Az összehúzódási erő redukciója nem a simaizom egységek számának csökkenése miatt jött létre, mivel ez hasonló volt mindkét csoportban, és a magas koncentrációjú K oldatra kialakuló válasz is összehasonlítható volt. Az adatok továbbá arra engednek következtetni, hogy különböző mechanizmusok következtében jön létre a spontán aktivitás és a magas koncentrációjú K kiváltott összehúzódás. Az obstruált csoport csökkent kontraktilis aktivitása megegyezik emberben a felnőttek tágult uréterében mért elektromos aktivitással [147] és megauréter esetén fennálló

mérsékelt a fázikus aktivitással kutyákon is csökkent működést mutat [148] mesterségesen tágult húgyvezeték esetén [149].

A longitudinális és a tranzverzális irányban metszett izomnyalábokban létrejövő összehúzódás különbsége feltűnő volt. A kontroll, nem obstruált állatok uréterének hosszanti irányú izomzatában kizárólag alacsony szintű spontán összehúzódás és exogén agonistákra nem válaszoló összehúzódás volt megfigyelhető. Ez ellentétes volt a tágult uréterű csoport izomválaszával. Korábbi vizsgálatok különböző eredményeket mutattak az izom készítmények irányát illetően. Több kutatásban hosszanti, továbbá gyűrű formájú izomnyalábokat használtak [150], míg mások nem tudtak hosszanti irányú spontán összehúzódást kimutatni [151]. Saját kutatásunkban kiemelendő, hogy a tágult uréterekben is ki tudtuk mutatni összehúzódási választ. Ez arra enged következtetni, hogy a simaizom nyalábok elrendeződése megváltozik a tágult uréterben. Körkörös, vagy haránt elrendeződésű izomnyalábok, ugyanezen dimenzióban képesek az üreges szerv falában az összehúzódást fokozni, így az intraluminális nyomást növelni. Az izomelemek újra elrendeződésének folyamata során a hosszanti dimenzióban nőhet meg az összehúzódási képesség fokozódása. Ez szintén megegyezik azzal a megfigyeléssel, hogy az obstruált húgyvezér inkább fokozódó megnyúlást, mint további kitágulást mutat [152]. Az erővonalak átrendeződése szintén segíti a korábbi vizsgálati megfigyelések megértését. Noradrenalin jelenlétében a megureter falában a hosszanti erő jobban fokozódott, mint normál húgyvezérben [153]. Ez megegyezik azon saját megfigyelésünkkel, hogy a dilatált uréter hosszanti izomnyalábjainak mind spontán, mind agonista kiváltott összehúzódása fokozott.

Vizsgálatunkban a preparátumok simaizomzatának arányát nem érintette az uréter tágulat és ez ellentmond annak a feltételezésnek, hogy az összehúzódási képesség csökkenése a simaizom elemek kicserélődése extramusculáris mátrixra.

II/3. Új videomikroszkópos módszer az uréter perisztaltika in vivo vizsgálatára

Célkitűzés

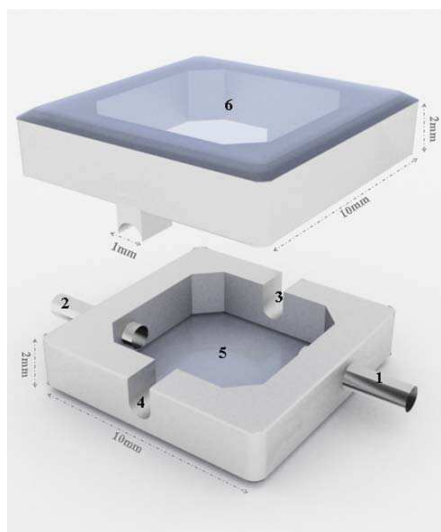
Az in vitro élettani vizsgálatokat mindig kritika illeti abban a tekintetben, hogy leg gondosabb körütekintés mellett sem képes a fízioiógiás körülmények teljes másolására. Ezért célunk volt egy jól működő in vivo állatmodell felállítása, mely lehetőséget biztosít az uréter mozgásának pontos megfigyelésére és ezen i birtokában később alkalmassá válhat és segítségünkre lehet abban, hogy kóros körülmények között az eltéréseket leírassuk.

Módszer

Az uréter pontosabb élettani vizsgálatára az általunk is alkalmazott in vitro simaizom nyalábok helyett [67,83,154-159] új in vivo módszert fejlesztettünk ki. Általánosságban az in vivo vizsgálatokra jellemző, hogy segítségükkel mérhetjük az intraureteralis nyomást [160-162], készíthetünk ultrahang- [163], vagy urodynámiás- vizsgálatokat [164,165], továbbá a vizelet mennyiségének mozgását figyelhetjük meg patkányban, videomikroszkóppal [165,166]. Ugyanakkor a megelőzőekben egyik módszer sem volt képes az uréter perisztaltikájának többdimenziós leírására, valamint arra, hogy az uréter falában elkülönítve figyelje meg a hosszanti és a körkörös izmok mozgását. Egy új, általunk kifejlesztett módszert építettünk fel, melynek során mikrosebészetileg kikészítettük a patkány urétert, melynek mozgását videomikroszkóppal rögzítettük. Saját módszerünkben azt a hipotézist állítottuk fel, hogy sikerülhet nemcsak a simaizom összehúzódásának kitérését (amplitúdó) és frekvenciáját megmérnünk, hanem választ kaphatunk arra, hogy a vizelet bólus továbbítása során, hogyan működik összhangban a húgyvezér körkörös és hosszanti simaizomzata. Célunk megvalósítására a húgyvezeték kikészített középső részét egy általunk kialakított speciális szövetkádba helyeztük, melyben az élettani körülmények biztosítása céljából élettani só oldatot (oxigenizált Krebs-Ringer) áramoltattunk keresztül. A videomikroszkópos képeken a húgyvezér mozgását gondosan megvizsgáltuk. A perisztaltika analízise során, az uréter felszínén a vasa vasorum hálózatan meghatározott fix pontokat jelöltünk ki, melyek helyzetének változását rögzítettük. A húgyvezeték mozgás analízis Lentle vékonybélén végzett hasonló vizsgálatának az analógiája [167].

Sebészi előkészítés és szövetskád

250-350g súlyú hím Sprague-Dawley patkányokat intraperitonealis narkózisban pentobarbitallal (Nembutal, Sanofi, 45 mg/kg testsúly kg) beállított hőmérsékletű műtőasztalra rögzítettünk. A vérnyomás változásának mérése és gyógyszer infúzió biztosítása céljából a jobb artéria carotist és a baloldali juguláris vénát kanüláltuk. A hasüreget a symphis felett 10 mm-rel a processus xyphoideus alatt 15mm-ig terjedő medián metszésből megnyitottuk. A beleket nedves ronggyal izoláltuk. A fali peritoneumon baloldalon, a középvonaltól kb. 1cm-re a lumbaris véna kereszteződésének magasságában, kb. 2 cm hosszú hosszanti metszést ejtettünk. Pontos mikrosebészi módszerrel az uréter középső harmadát kikészítettük és megszabadítottuk a körülötte lévő retroperitonealis zsírtól úgy, hogy a felszínén futó ereket érintetlenül hagytuk. A felszabadított uréter szegmentumot saját magunk által tervezett és gyártott szövetskádba (29. ábra) helyeztük. A kád teljes, kb. 200mm³ térfogatát 5ml/óra állandó áramlással Braun pumpa segítségével testhőmérsékletre melegített és oxigenizált Krebs-Ringer oldattal perfundáltuk.



29. ábra A patkány uréter in vivo vizsgálatához használt szövetskád háromdimenziós képe. Két részből épül fel, van egy alapja, melyet az uréter alá helyeztünk, majd a húgyvezér elrendezése után a felső résszel zártuk le. 1 az átáramlás bemenete, 2 az átáramlás kimenete, 3. mélyedés az uréter befogadására, 4. az uréter kimenete, 5. üveg alap, 6. üvegfedő.

Videómikroszkópos adatrögzítés

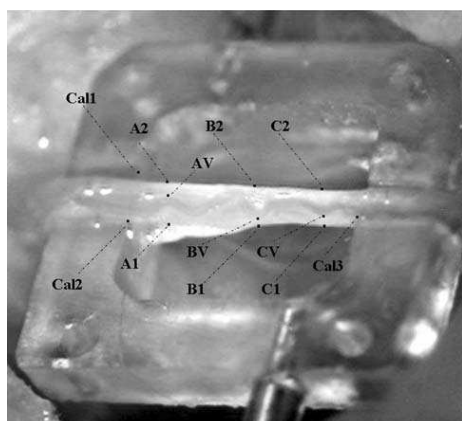
A videómikroszkópos képeket Wild M3Z preparációs mikroszkóp segítségével rögzítettük, melynek 1.0-ás objektívjét 10 és 40-es zoom között változtattuk. Az uréter összehúzódást Philips analóg videokamerával videoszalagra vettük fel.

Gyógyszeradagolás

Az uréter motilitásának változását vizsgáltuk olyan kémia hatóanyag és gyógyszer jelenlétében, melynek ismert van hatása a húgyvezér izomzatára. A szereket vagy helyileg a perfúziós oldatba juttatva, vagy szisztémásan a juguláris vénába adva jutattuk be. Jelen vizsgálatban szisztémás (5 ml/h, 0.83 mg/min) vagy helyileg infundált acetylcholin hatását rögzítettük.

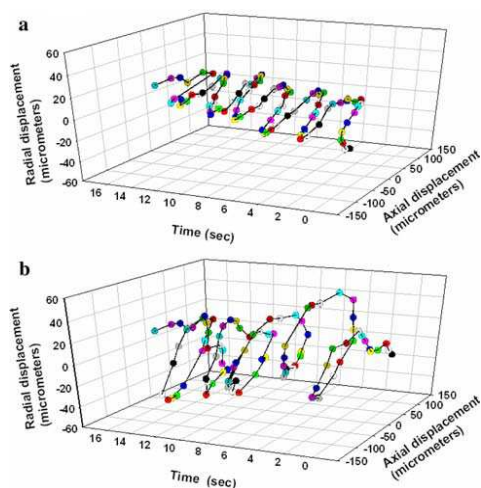
2.1.1.1.1. Adatfeldolgozás

A méréseket és az adatok digitalizálását számítógéppel végeztük. A digitális képeket 166.7msec időközönként megállítottuk és a felvételeket rögzítettük. A legmeghatározóbb pontokat felismerve azok koordinátáit feljegyeztük további számítógépes feldolgozás céljából. A távolságot speciális mikrométer (Wild, Svájc) segítségével úgy kalibráltuk, hogy azt a szövetkád ismert távolságú pontjaihoz mértük. A vizsgálat pontosságának a digitalizált képek pixel mérete szabott korlátot (30. ábra).



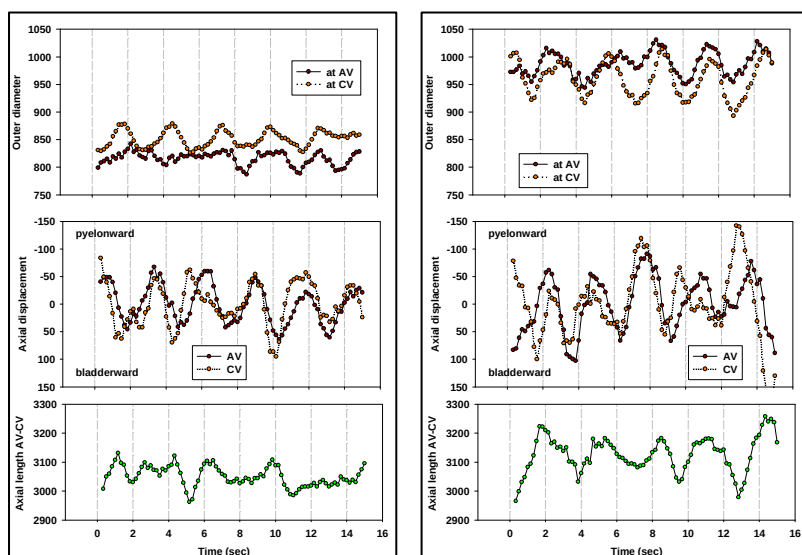
30. ábra Az uréter középső rész perisztaltikájának tanulmányozása videómikroszkóppal. 12 kijelölt pont, melyek koordinátáját rögzítettük. 3 fix pontot Cal1, Cal2 és Cal3 a kalibrációhoz használtuk. AV, BV és CV, 3 kijelölt pont az uréter felszínén. A maradék 6 pont A1, A2, B1, B2, C1 és C2 végpontok az uréter felszínén.

A felbontóképesség megközelítőleg 5 micrometer volt. Az uréter felszínén futó erek meghatározott pontjai lehetővé tették számos mozgás pontos megfigyelését, leírását (30. ábra). Ezen pontok koordinátáit használtuk az uréterfal mozgásának különböző irányú meghatározására. Az uréter felszínén lévő jellegzetes pontok horizontális síkban lévő mozgását az idő függvényében 3 dimenziós ábrán mutatjuk be (31. ábra).

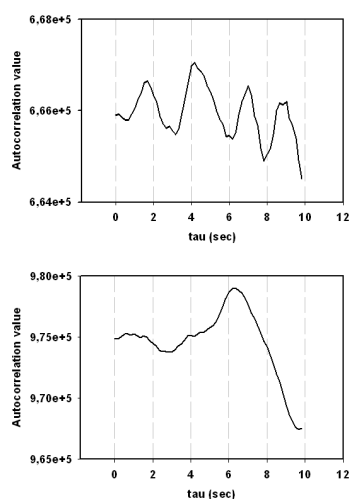


31. ábra Az uréter AV (31. ábra) kijelölt pontjának mozgása: (a) radiális és axiális mozgás a az élettani körülmények között; (b) radiális és axiális irányú mozgás acetylcholin (0.83 mg/min) adása mellett.

A keresztmetszet külső átmérőjén lévő jellegzetes pontok változása az idő függvényében jellemzi a körkörös izomzat működését. Az uréter felszínén lévő kijelölt pontok közötti hosszanti megrövidülés az idő függvényében jellemzi leginkább a helyi hosszanti izomzat működését, de az axiális irányú megnyúlása is jelentőséggel bír (32. ábra). A periodikus mozgásokat autó-korreláció segítségével szintén megfigyeltük és leírtuk (33. ábra).



32. ábra Az ábra felső részén lévő vonalak az AV és CV kijelölt pontok külső átmérőjének változását mutatják. A középső görbék az AV és CV pontok axiális elmozdulását ábrázolják. Az alsó rész az AV és CV pontok közötti axiális irányú megrövidülést szemlélteti. A bal oldali az élettani körülmények közötti kontroll, míg a jobb oldali szisztémás acetylcholin (0.83 mg/min) infúzió adása mellett.



33. ábra Az uréter kijelölt AV pont elmozdulásának autokorrelációs működése. A felső görbe a kontroll, míg az alsó a szisztémás acetylcholin (0.83 mg/min) adása mellett mért értékek.

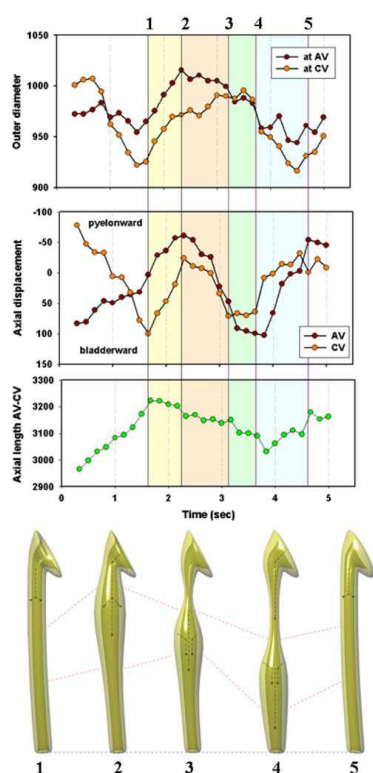
Eredmények

A kikészített, szervkádban átmosott uréter szakasz periodikus összehúzódó aktivitást végzett, mely mozgását helyi, vagy szisztémás gyógyszerekkel befolyásolni tudtuk. Módszerünk lehetővé tette az uréter felszínén lévő kijelölt viszonyítási pontok összetett mozgásának megfigyelését a periodikus összehúzódás alatt. A háromdimenziós feldolgozást követően egy összehangolt mozgás volt megfigyelhető a hosszanti és a keresztmetszeti síkban egyaránt (31. ábra). A 31. ábrán ábrázolt pont az uréter szélén helyezkedett el (30. ábra AV pont); és hosszanti irányú mozgása kifejezettebb volt, mint a radiális. Mind a frekvencia, mind a kitérés megváltozott acetylcholin hozzáadására (31. ábra felső és alsó rész). A módszer lehetővé teszi az uréter perisztaltikájának még részletesebb vizsgálatát. A 32. ábrán a felső felvétel a kijelölt pontok radiális irányú mozdulása látható, melyek a körkörös összehúzódást írják le a (AV és CV pontokban a 30- ábrán). A második görbe ugyanazon pontok hosszanti síkban való mozgását mutatja be; a negatív előjelű értékek a vese üregrendszerének irányába tartó elmozdulást, míg a pozitív előjelű értékek a húgyhólyag felé tartó elmozdulást írják le. A negatív előjelű hosszirányú elmozdulást a megfigyelt területtől cranialisan lévő inger váltja ki. A vizsgált terület alá, caudális irányba terjedő hosszanti összehúzódás pozitív elmozdulást hoz létre. A legalsó görbe a hosszanti távolságot mutatja két kijelölt pont között, a két meghatározott pont közötti longitudinális rövidülő gyűrű maximuma jelenti a minimális távolságot. Ezen megfigyeléseink azt sugallják, hogy a simaizom hosszanti irányú összehúzódásának meghatározó szerepe van a húgyvezeték működésében. A periodikus összehúzódás további vizsgálatára számítógépes autokorrelációs módszer lehet alkalmas. A 33. ábra a húgyvezér mozgási értékeinek változását mutatja be

szisztémás acetylcholin adás hatására. A periodicitás idejének alap értéke 1.8 másodperc körül volt, mely 1 másodpercre csökken acetylcholin infúzióra, de egy még jellemzőbb periodikus mozgás is megfigyelhető volt vizsgálatunk során melynek időtartama körülbelül 6.2 másodperc.

Megbeszélés

A fentiekben bemutatott módszerünket a bélmozgás leírására használt vizsgálatok mintájára alakítottuk ki [167]. A kísérlet során nem az állat uréter egy rögzített szakaszához képest figyeljük az összehúzódó mozgást, hanem a húgyvezér felszínén kijelölt pontok mozgását rögzítjük egy koordináta rendszerben. Mind a hosszanti, mind a körkörös mozgást külön is tudjuk vizsgálni és egymásra hatását is megfigyelni. Az uréteren végigfutó vizelet bólus mozgásában főleg a körkörös mozgás játszik szerepet. Az összehúzódó gyűrű lefelé fut a húgyvezetéken és a húgyhólyag irányába lefelé nyomja a vizelet bólust [113,168]. Saját vizsgálataink kiemelik a hosszanti mozgás jelentőségét. Az uréter mozgásának egy adott fázisát a (34. ábra) mutatja be.



34. ábra. Az uréter mozgás ciklikus fázisai: felső rész: az átmérő változása az AV és CV pontokban, az AV és CV pontok axiális elmozdulása, és az axiális rövidülés a két pont között. A felvételeket szisztémás acetylcholin (0.83 mg/min) infúziója mellett rögzítettük. Alsó rész: a felső részen bemutatott uréter ciklikus mozgás háromdimenziós ábrázolása.

A húgyvezeték összehúzódása az uréter felső szakaszán lévő hosszanti izomzat gyűrűszerű összehúzódásával kezdődik. Ezt a passzív hosszanti irányú mozgást a pyelonfaltól kifeszülő húgyvezeték szakasz jelzi (1-2 fázis a 34. ábrán). A passzív működést később egy lefelé irányuló aktív mozgás követi, mely hosszanti irányú összehúzódást jelent (2-3 fázis a 34. ábrán). Egy jelentős átmérőbeli növekedés jelzi a lumen telődését, ezen szakaszt az érintett uréter részen „diasztolés periódusnak” is hívhatjuk. Ezt követően a körkörös összehúzódó gyűrű eléri a vizsgált területet és az aktív hosszanti rövidüléssel maga előtt lefelé tolja a vizelet bólust (3-4 fázis a 34. ábrán). Ugyanezen időben a vizsgált terület alatti rész aktív hosszanti összehúzódása a fölötte lévő szakaszon passzív megnyúlást idéz elő, mely a kiürült szakasz ismételt megtelését segíti elő. Ezután a körkörös összehúzódó gyűrű elhagyja lefelé a vizsgált területet és az alsó szegmens hosszanti elernyedése a felette lévő rész passzív hosszanti tágulását idézi elő, így a pyelon irányába mutató mozgás átmérő emelkedése megkezdődik (4-5 fázis a 34. ábrán). Mindezen megfigyeléseink aláhúzzák a hosszanti simaizom összehúzódó ciklusának jelentőségét, mely a körkörös izomcsoportokkal szinkron működik [167]. Szemben a bél perisztaltikával, a húgyvezér működése jóval összetettebb, bonyolultabb, tekintettel arra, hogy az uréter a vesemedence és a trigonum között ki van feszítve és a környező retroperitonealis szövetek is a mesenteriumnál kevésbé engednek a szabad mozgást. Az aktív hosszanti összehúzódás a szomszédságban passzív tágulatot vált ki. Vizsgálataink alapján úgy gondoljuk, hogy a hosszanti izomzat e tulajdonsága és megfelelő összehangoltsága a körkörös izomzattal, jelentős folyamat a húgyvezeték működésében. Saját megfigyeléseink alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy olyan kóros uréter működések, mint a vesicoureteralis reflux, húgyvezér elzáródás vagy megaureter esetén módszerünk alkalmas lehet célzott szerek hatásának tanulmányozására és ennek során nem csak az uréter összehúzódásának frekvenciáját és a körkörös izom kitérését tudjuk vizsgálni, hanem az egész szerv perisztaltikájának összehúzódás- elernyedés ciklusát tudjuk görcsö alá venni. Módszerünket kísérleti szempontból jól hasznosíthatónak tartjuk.

II/4. Összefoglalás, következtetések

Alsóhúgyuti elfolyási akadály következtében tágult uréter középső harmadának simaizomzata mind a spontán, mind az agonista kiváltott összehúzódási képességében abszolút csökkenést mutat. Az uréter falában lévő összehúzódó elemek újra rendeződése vizsgálatunkban szintén bizonyítást nyert. Ez a simaizom átrendeződés a húgyvezetékben tehető felelőssé az intraluminális nyomás kifejtésének és a perisztaltika támogatásának megszüntetésében. Kijelenthetjük továbbá, hogy ez szerepet játszik a simaizom csökkent összehúzódásában is. Ezek a változások eltérnek a késői gesztáció során kialakuló alsó húgyúti obstrukciótól és így felhívják a figyelmet a prenatalis felismerés fontosságára, valamint a tágult felső húgyúttal született gyermekek hosszútávú utánkövetésére. Megválaszolásra vár még az a kérdés, hogy a szűkület eltávolítása visszafordíthatja-e, és ha igen még mikor az összehúzódási elégtelenséget.

Az uréter mozgás mechanizmusának saját videomikroszkópos módszerünkkel történő vizsgálata egy új és a korábbiaknál pontosabb vizsgálati lehetőséget nyújt bizonyos gyógyszerek uréterre gyakorolt hatásának megismerésében és segítségével pontosabban megértünk olyan kóros uréter működést, mint a reflux. Kifejlesztettünk egy új módszert, mely alkalmas a patkány uréter összehúzódásának annyira pontos megfigyelésére, melyet más eljárás nem tesz lehetővé. Kezdeti megfigyeléseink alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy az uréter hosszanti izomzatának működése sokkal jelentősebb, mint azt korábban gondolták. A hosszanti megnyúlás és összehúzódás alapvető jelentőségű a vizelet bólus lefelé való továbbításában az alábbiak okok miatt: (i) a hosszanti összehúzódás váltja ki a körkörös tágulatot a distalis területen; (ii) a kezdő hosszanti kontrakciós gyűrű segíti a vizelet bólus továbbítását a passzív átmérő tágulat irányába; (iii) a hosszanti összehúzódás, együtt a maximális körkörös összehúzódó gyűrűvel közvetlenül maga mögött segíti a vizelet bólus lefelé tolását; (iv) a hosszanti összehúzódó gyűrűtől proximális húgyvezér szakasz passzívan megnyúlik, mely szintén szerepet játszik a telődésben. Összefoglalva a hosszanti simaizom összehúzódásnak fontos szerepe van az uréter ciklikus mozgásában, mind a „diastolés” telődési fázisban, mind a vizelet bólus húgyhólyag irányba való továbbításában.

III. A HÚGYCSŐ ÉS A NEMI SZERVEK EGYES FEJLŐDÉSI RENDELLENESÉGEINEK KLINIKAI VIZSGÁLATA

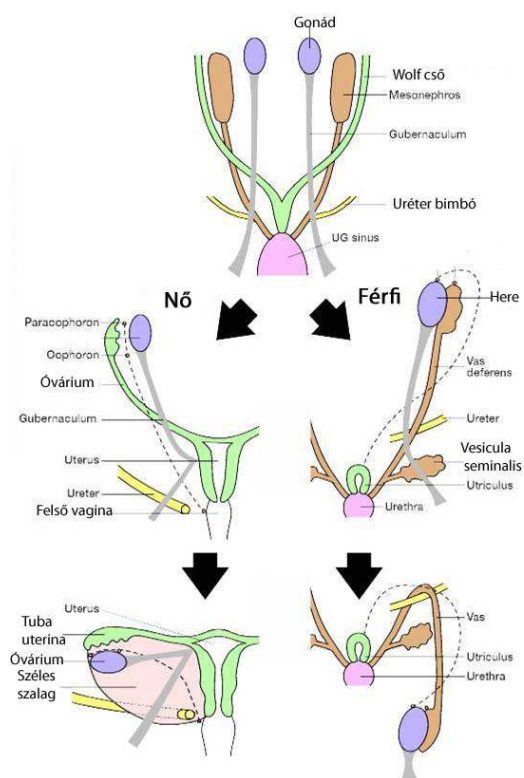
III/1. A húgycső és a férfi nemi szervek fejlődése és rendellenességei

A vizelet, a tároló szerepét betöltő húgyhólyagból a húgycsövön keresztül jut a külvilágba. A húgycsőnek a szerepe nem csak a salakanyag kivezetésére korlátozódik, hanem ép működése elengedhetetlen a külvilágból a szervezetet érő kórokozók a húgyutakba való bejutásának a megakadályozásában is. A helyesen kifejlődött és működő húgycsövön át távozik továbbá férfiban a belső nemi szervekben kiválasztódott ondó is.

A veleszületett húgycső rendellenességek, továbbá a férfi nemi szervek megbetegedései javarészt már születéskor észrevehetőek. A korrekciós beavatkozás idejének és módjának legjobb megválasztásához elengedhetetlen az érintett szervek helyes és kóros fejlődésének ismerete [1,2,168]. Az egyed neme a spermiumban tárolt szex kromoszóma alapján már a megtermékenyítés pillanatában meghatározott. A primordiális nemi sejtek a szikhólyagból a dorsalis mesenteriumon keresztül a későbbi gonádok területére, a X. thoracalis szint magasságában fejlődő mesonephros mediális területére vándorolnak és az intermediális mesodermába jutnak. Itt az 5. gesztációs hét környékén mindkét nemből egyformán, a mesonephros sejtjeiben és a coeloma epitheliumában proliferációt indukálva részt vesznek a páros genitális tarék kialakításában. A megtermékenyítést követő 6. héten a nemi sejteket alkotó mesonephros, coeloma epithelium és egyéb segítő sejtek együttesen felhalmozódva, teljesen előzönlük a primitív nemi csíkot. Ez alkotja mindkét nemből a genitális tarék mesenchymájának kérgi és velőállományi részét. Ezt követően a fejlődés hím és női irányba szétválk, a nemi kromoszóma állományban tárolt információ szerint. Nőben az ováriumok a nem differenciált gonád kéregállományából fejlődnek, melynek járata a későbbi tuba uterina, a paramesonephrotikus csatornából (Müller cső) alakul ki, a mesonephrotikus csatorna (Wolff cső) párhuzamos elsorvadásával. Ezzel szemben férfiban a herék a nem differenciált gonád medulláris részéből, míg ennek kivezető járata a ductus deferens, a paramesonephrotikus csatorna (Müller cső) degenerálódása mellett, a mesonephrotikus csatornából (Wolf cső) fejlődik ki [1,2,168,169].

A férfi nemi jelleget az Y kromoszóma rövid karján az SRY gén kódolja, melynek hatására a még nem differenciált gonád velőállománya seminiferi tubulusokká és rete testissé fejlődik. A tubuli seminiferi tartalmazzák a primordiális spermium sejteket, a spermatogoniákat. Az embrionális herében lévő fejlődő Sertoli sejtek, a 7. gesztációs héten termelik a Müller- cső gátló anyagot, az AMH-t (anti-müllerian hormon). A Müller- cső gátló

faktor hatására, a Müller cső visszafejlődik, és így megindul a férfi fenotípus kifejlődése. Ugyanezen hormon, a 8. gesztációs héttől, a méhlepény által termelt chorion gonadotropin jelenlétében, a Leydig sejteket tesztoszon kiválasztására serkenti. A hím magzatban a tesztoszon szint egészen a 20. hétig emelkedik, majd ezt követően a női embrióban mért értékre süllyed [1,2,168,169].



35. ábra. A belső nemi szervek fejlődése: egy közös indifferens szakaszt követően a férfi és női fejlődés szétválk. Nőben a gonádokból ováriumok a paramesonephrotikus csatornákból, pedig a tuba uterinák, a méh és a hüvely felső része fejlődik. A mesonephrotikus csatorna degenerálódik és az ovárium környéki ligamentumot alkotja, a vestigiális maradvánnyal, az epoöphoron- és paroöphoron-nal, valamint a Gartner féle cystákkal. Férfiban a gonádból here fejlődik, a mesonephrotikus csatornából pedig a mellékhere és a ductus deferens. A here a mesonephros maradvány tubulusaival egyesül, és a mesonephros felső végéből alakul ki a mellékhere appendixe. Az appendix testis és az utriculus prostaticus a paramesonephrotikus csatorna maradványa.

A tesztoszon a mesonephrotikus csatornát a férfi fejlődés irányába tereli. A csatorna cranialis felől fejlődnek ki a mellékherék, melyek a mesonephrotikus csatornák révén a rete testissel közvetlen kapcsolatba kerülnek (35. ábra). Ettől caudalisan a járat falában simaizom elemek fejlődnek és így alakul ki a vas deferens. Az ejaculatorius csatorna alsó felén, annak csaknem a végén, laterálisan, egy diverticulum kezd növekedni, melyből a vesicula

seminalisok fejlődnek ki. Kb. a 10. gesztációs héten, az intrauterin testosteron hatására, a húgycső prostaticus szakaszán az epithelium a környező szövetekbe kezd bimbózni, és létrehozza a prosztatata csatornákat valamint a stromát. Hasonlóképpen nőnek ki a húgycső elülső részéből a bulbourethralis mirigyek.

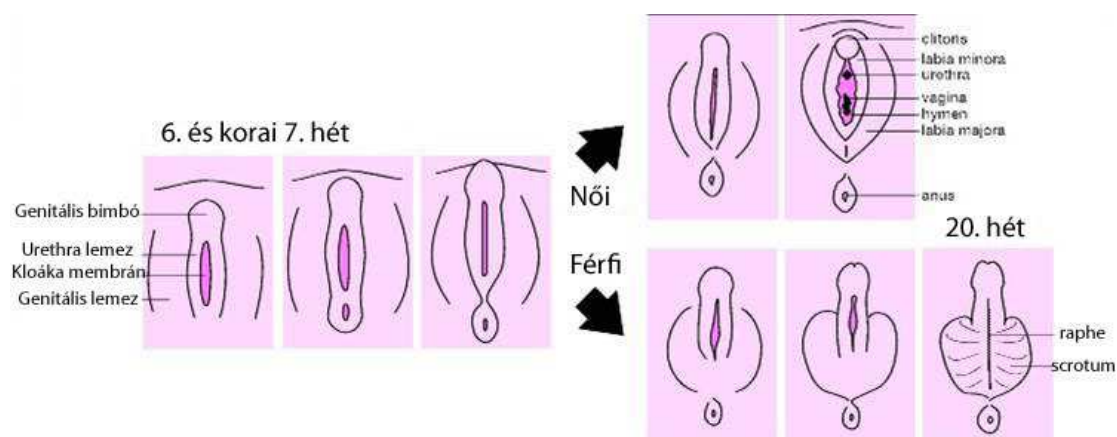
A paramesonephrotikus csatorna kis része, mint vestigialis maradvány férfiban is megmarad an, appendix testis a here felső pólusán, vagy distalisan mint a prostaticus húgycsőbe nyíló utriculus, mely megfelel nőben a vaginának. A mesonephrotikus csatorna felső vége, mint appendix epididymis marad meg. A mesonephros visszafejlődése során a here anteriomediális felszíne tőle függetlenné válik, és a peritoneális térben a mesenterium mentén elindul. Hasonlóan az ovárium fejlődéséhez, egy mesodermális húr, vagy más néven a gubernaculum húzódik a here alsó pólusától a hasfal hátsó felszíne mentén az inguinalis tájékig, ahol a hasi izomzatot a későbbi inguinalis csatornának megfelelően keresztezi. Ennek a húrnak a hosszúsága a magzat egész fejlődése során nem változik, így később a heréket a kismedencébe húzza. A magzat 6. hónapos korában a gubernaculum előtt, az inguinalis csatornán keresztül a hasfal egy kis tasakja, a processus vaginalis bújik elő. A herék leszállása a 8. gesztációs hónap végére fejeződik be, amikor a processus vaginalis hátsó felszíne mentén a scrotumba jutnak. A processus a születéskor, de legkésőbb 2 éves korra normálisan, elzáródik. A distalis része a here körül, mint tunica vaginalis megmarad [1,2,169,171,172].

A férfi külső genitálék fejlődése a testosteron normális termelődésén, az azt aktívabb dihydrotestosteronná alakító enzim, az 5α -reduktáz és a dihydrotestosteront szöveti szinten érzékelő receptorok helyes működésén múlik. Normális körülmények között a genitális tuberculum növekedésével alakul ki a hímvessző. A fejlődés során az alsó felszínre benövő sejtekből és azok egymásra hatásából a 6. gesztációs hétre alakul ki a húgycső lemez. Ez a mesodermális genitális tuberculumból növekedő phallusban egy endodermális tömör, hosszanti sejtszaporulat. A húgycső lemez tovább terjeszkedik a hímvessző mesenchymájába és részleges degenerációjával, kialakul az urethra barázda, melyet ektoderma határol. Ezen mély vályút a mesoderma a pénisz alsó felszínén körülnövi és így fejlődik csővé az urethra. Ezen idő alatt a hímvessző végén a glandularis szakaszon lévő ectoderma „dugó” a mesenchyma mélyébe furakszik, így kialakítva a fossa navicularist.

Ellentétben a nőkkel, a férfiakban az urogenitális, majd a labioscrotalis lemezek a középvonalban összenőnek. A húgycső a genitális lemezek egyesülésével az urethra lemezből fejlődik. A distalis szakasz a makk végén lévő epitheliális sejtek alkotta lemez kanalizációjával alakul ki, ahol kiszélesedve a fossa navicularist hozza létre. A folyamat a 20.

gesztációs hét végére fejeződik be. A labioscrotalis lemezek megnövekedve a herezacskót formázzák, mely fölött összenőve a raphe-t alakítják ki. A fityma a makk alapjáról és főleg a hímvessző dorsalis felszínén növekszik. Majd, ahogy a fityma distalisan fejlődik, úgy ventral irányba is nőve, a középvonalban összetalálkozik. Így a raphe folytonossága a hímvessző teljes hosszában kialakul [1,2,168-171].

Hasonlóan a belső nemi szervek fejlődéséhez a külső nemi szervek kialakulásában is a 3. gesztációs hónapig egy mindkét nemből azonos úgynevezett indifferens szakaszt figyelhetünk meg (36. ábra). A korai szakaszt a cloaca membrán mindkét oldalán megjelenő urogenitális lemez jellemzi, melyek mellső felükkel a középvonalban egyesülve a genitális tuberculumot hozzák létre. Az urogenitális hajlattól laterálisan, a nagyobb kiemelkedést létrehozó labioscrotalis hajlat elkülönül és a cloaca membrán hátsó részén egyesülve az anális és az urogenitális membránt szétválasztja. Az urogenitális membrán a 7. gesztációs héten szakad át, lehetővé téve a közvetlen kapcsolatot a fejlődő húgyrendszer és a magzatvíz között.



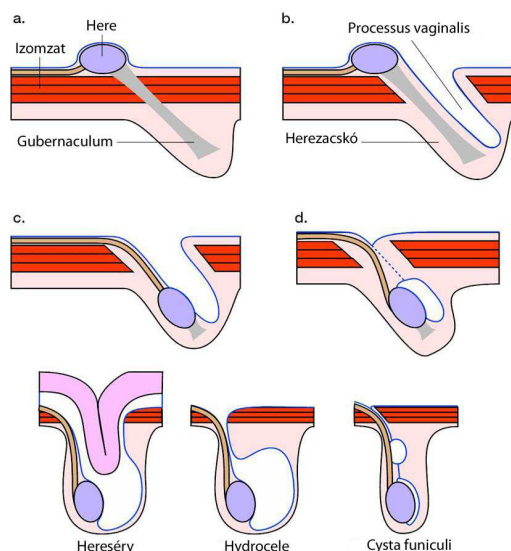
36. ábra. A külső nemi szervek fejlődése: az indifferens szakaszt követően a férfi és női fejlődés útja kettévál. Nőben, a genitális tuberculum megnagyobbodik és clitorist alkot. A genitális lemezekből a kisajkak, míg a labioscrotalis lemezekből a nagyajkak fejlődnek. Férfiban a genitális tuberculum megnagyobbodása révén a hímtag alakul ki. A genitális lemezek a középvonalban összenőnek, és a húgycsövet alkotják. A glandularis urethra szakasz invaginációval fejlődik. A labioscrotalis lemezek egyesülnek a középvonalban, és később belőlük alakul ki a scrotum.

A nemi szervek fejlődésének rendellenességei

A processus vaginalis kóros fejlődése

A processus vaginalis záródásának hibája változó súlyosságú fejlődési rendellenességet okozhat. Amennyiben lumene jelentős mértékben fennmarad, akkor hasüregi tartalom kerülhet bele, mely sérvet hoz létre. Amennyiben, a járat kisebb vizont nem elég

nagy ahhoz, hogy bél, vagy csepplesz jusson bele, akkor peritoneális folyadék gyűlik össze, mely hydrocelét alakít ki. Ritkán a járat mentén cysta is kialakulhat, melyet cysta funiculinak nevezünk (37. ábra) [172].

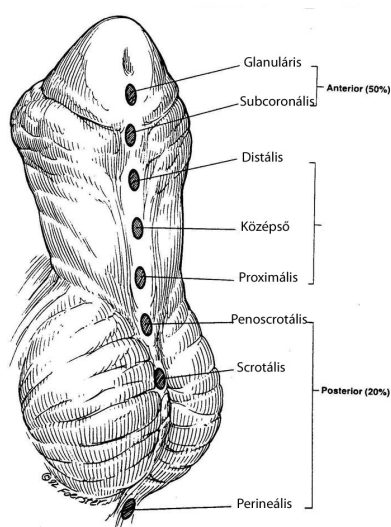


37. ábra. A processus vaginalis fejlődése és a here leszállása: (a) A gubernaculum keresztezi a hasfal izomzatát. A processus vaginalis a gubernaculum mentén megnyúlik (b), és a here ennek hátsó falán száll le, így annak teste a processus vaginalisban található (c). (d) A hasüreggel való kapcsolat elzáródik maga után hagyva a here mellső felszínén egy üreget, a tunica vaginalist. A processus vaginalis elzáródásának elégtelensége esetén, a kapcsolat lumenének nagyságától függően sérv, vagy hydrocele alakul ki. Ritkán az inguinalis csatorna mentén cysta alakulhat ki, melyet cystocelének hívunk.

Hypospadiasis

E rendellenességet a húgycső fejlődésének hibája okozza. Súlyossága az ectopiás külső húgycsőnyílásnak a hímvessző csúcsától való távolságától, valamint a ventralis felszínen, leginkább a húgycső két szélén a tunica albugineáig terjedően kifeszlő húr, chorda által okozott ventralis hímvessző görbület mértékétől függ. Külföldi statisztikák szerint a betegség incidenciája 0.5% minden élve született fiúban. Legenyhébb esetben a külső húgycsőnyílás a makkon, annak csúcsától kissé an nyílik, mely valószínűleg csak a glandularis kanalizáció hibájának a következménye. A genitális lemezek egyesülésének elégtelensége pendularis szakasz rendellenességet okoz. Legsúlyosabb esetben a középvonalban lévő egyesülés teljes hiányával állunk szemben, amikor is a külső húgycsőnyílás a herezacskón, vagy a gáton nyílik. Mennél proximálisabban van a meatus

externus, annál nagyobb az esélye a hímtag ventralis görbületét okozó chorda jelenlétének (38. ábra) [1,2,168-171,173].



38. ábra. A húgycső záródási rendellenessége esetén kialakuló hypospadiasis különböző megjelenési formái. Minél proximálisabban helyezkedik el az ectopiás külső húgycsőnyílás, annál súlyosabb a rendellenesség és annál nagyobb az esélye a ventralis görbületet okozó chorda jelenlétének.

III/2. A hímvessző veleszületett görbülete

A veleszületett hímvesszőgörbületeket három csoportba sorolhatjuk eredetük szerint: ventralis vagy lefelé görbülő hímvessző jellemzően hypospadiasisban, dorsalis vagy felfelé görbülő hímvessző epispadiasisban, valamint a monoszimptomás görbület a hímvessző vagy húgycső egyéb fejlődési rendellenessége nélkül. Monosymptomás hímvesszőgörbületről akkor beszélünk, ha a rendellenességhez nem társul hypospadiasis és a húgycső külső nyílása normál helyzetű. A péniszgörbület oka a hímvessző valamely szövetének rendellenes fejlődése, dysplasiája, mely akadályozza a hímtag megnyúlását merevedés közben, így a hímvessző elgörbül [174-177]. Hypo- és epispadiasisban a hímvessző fejlődési rendellenessége általában nyilvánvaló, mely könnyen felismerhető. Összetett húgycső-rendellenességgel járó kórképeket a húgycső rendellenes helyzetű külső nyílása szerint nevezték el. Monoszimptomás hímvesszőgörbület esetén a veleszületett rendellenesség fizikális vizsgálattal rendszerint nem ismerhető fel, a hímvessző külleme normális. A betegség egyetlen tünete a merevedéskor észlelhető hímvesszőelhajlás, innen ered a *curvatura penis congenitalis* elnevezés (39. ábra).



39. ábra Megfelelő méretű merev hímvessző lefelé irányuló kifejezett görbülete

A betegség jelei leggyakrabban serdülőkorban vagy később jelentkeznek. Serdülőkor után a kórképben szenvedő férfiak legfőbb panasza a görbült hímvessző külleme. A betegek valahányszor sikertelenségtől való félelem ellenére megpróbálnak nemi aktust kezdeményezni, a görbület megakadályozza a hímtag bevezetését a hüvelybe. Devine és Horton leírta és osztályozta 3 csoportba a hypospadiasis nélküli hímvesszőgörbületet [176]. Az I. csoportba a legsúlyosabb forma tartozik, melyben hiányzik a vékony húgycsővet körülvevő corpus spongiosum. A II. csoportba tartozó esetekben a húgycsővet ép corpus spongiosum veszi körül, de a Buck-féle fascia penis és a tunica dartos rendellenes szerkezetű. A III. csoportba tartozó esetekben csak a tunica dartos fejlődése rendellenes. A hazai

szakirodalomban Gyarmathy a hypospadiasis sine hypospadiasia elnevezéssel a rövid húgycső okozta veleszületett görbületet ismerteti [175]. Kelemen a különböző hímvessző görbületek között elkülöníti a monosymptomás görbületeket és beszámol azok felnőttkori korrekciójának műtéteiről [178]. Az egyre jelentősebb klinikai beteganyag a hímvessző görbületek tanulmányozásának további lehetőségét jelentette, mely munkába az Urológiai Klinikára kerüléssel magam is bekapcsolódhattam. Tovább elemeztük és pontosítottuk és kivizsgálás és műtéti gyógyítás lehetőségeit, módszereit.

Célkitűzés

A fejlődéstan a veleszületett, egyedüli tünettel járó hímvesszőgörbületet nem tisztázza és írja le pontosan. Ennek oka lehet a gyermekkori viszonylag ritka felismerés és így gyermekurologiai szerényebb igény a megismerésre. Ezen pontatlan ismeretnek a hiánya lehet a magyarázata és következménye, hogy sokszor gyermekkorban helytelenül frenulotomiát, vagy circumcisiót végeznek a tünetek enyhítésére. Felmerül ennek alapján, hogy szükséges-e a veleszületett egyedüli tünettel jelentkező hímvesszőgörbület gyermekkori ellátása. Célunk volt a congenitalis curvatura pontos szerkezeti megismerése és leírása, valamint a műtéti ellátás módszereinek pontosítása.

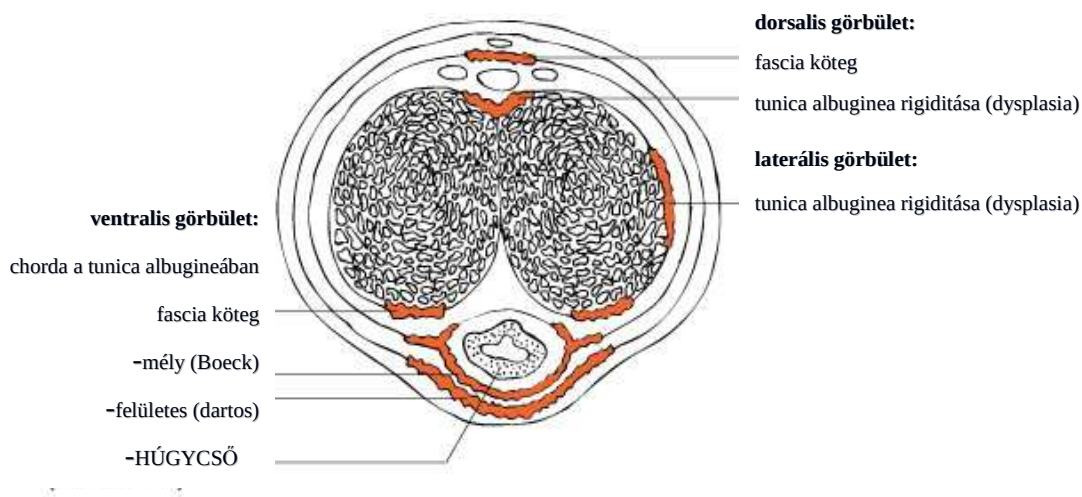
Kivizsgálás

A rendellenesség pontos diagnózisához és a műtéti javallat felállításához legtöbbször nem elegendő a kórelőzmény és a beteg által készített fénykép. A legtöbb betegben merevedés közben is meg kell vizsgálni a hímvesszőt, mert csak így határozhatjuk meg pontosan a görbület pontos helyét, típusát és mértékét. Gyakorlatunkban 10 (esetenként 20) µg alprostadilt fecskendeztünk a hímvessző corpus cavernosumába. Felmérjük a főleg ventralis görbületek esetén előforduló kóros fasciakötegeket, mert ezeket el kell távolítani a műtét során. A görbület iránya alapján döntjük el, hogy melyik műtéttípust válasszuk.

Javasolt fényképet készíteni művi merevedés alkalmával, mely rögzíti a műtét előtti állapotot. A fent említett vizsgálatok azért szükségesek, mert pl. egy enyhe, (40°-os vagy kisebb) oldalsó hímvesszőgörbület nem jelenti a műtét abszolút indikációját, hiszen legtöbbször nem gátolja a normális nemi aktust. Saját tapasztalataink is azt bizonyítják, hogy a diagnózis felállítása nem mindig egyszerű feladat: betegeink egy részénél korábban frenulotomiát és circumcisiót végeztek, mert úgy gondolták, hogy a görbület oka a rövid fék vagy a phimosis. A hímvessző kiegyenesítését csak megalapozott diagnózis esetén indokolt elvégezni. Korábban színes doppler vizsgálatot is végeztünk a mesterséges erekció alatt, de

egyetlen esetben sem mutatott kóros keringést a barlangos testben. Emiatt egészséges fiatal férfiaknál nem végzünk ilyen vizsgálatot.

A fizikális vizsgálat és a műtét közben jelzett tapasztalataink alapján a különböző irányú görbületek kórosi jellemzőit, a kóros szöveti elemeket pontosítottuk, és a helyreállító műtétet ehhez igazítottuk [179].



40. ábra A hímvessző keresztmetszete: a görbületet okozó kóros szövet és az elhajlás iránya közötti összefüggés.

Oldalirányú görbület

A legtöbb esetben a hímvessző jól fejlett és hosszú, melyben nem tapintható kóros köteg. A merev hímvessző fizikális vizsgálatakor lapszerű feszülés tapintható mélyen, a barlangos test tokján az elhajlás irányának oldalán. A hímvessző bőre ép, a görbület oka a tunica albuginea dysplasiája (40. ábra). Ilyen esetekben nincs szükség chordectomiára, s a hímvessző elég hosszú marad a tunica albuginea ellenoldali rövidítése után is. A hímvessző görbülete ezzel az eljárással teljesen megszüntethető. A tunica albugineát egy kicsi, ellenoldali, hosszanti bőrmetszésből tárjuk fel. A görbület konvex oldalán a tunica albugineán kb. 1 cm-es hosszanti metszéseket ejtünk, melyeket haránt irányban, lassú felszívódású (poligalaktin) varratsorral zárunk, ezáltal a tunica albugineát megrövidítjük (Heinecke-Mikulitz elv). Műtét alatt fiziológias sóoldatot fecskendezünk a barlangos testbe, így ellenőrizzük a műtét hatását és a hímvessző kiegyenesedését, melyet 2-3 varratsorral sikerült elérnünk valamennyi betegben.

A műtét során húgycsókatétert vezettünk fel 12 órára és kötést helyeztünk a hímvesszőre, hogy megelőzzük az ödéma kialakulását és a varratelégtelenség okozta szövődményeket.

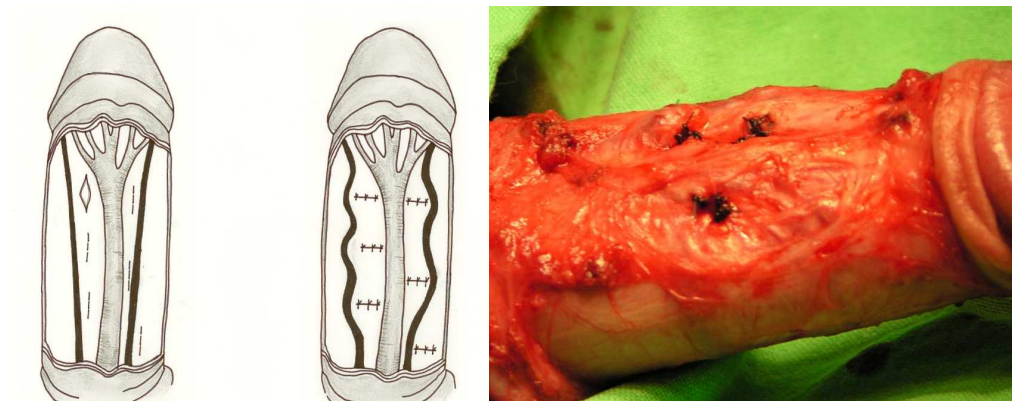
Ventralis (lefelé irányuló) görbület

Veleszületett ventralis hímvesszőgörbület esetén a hímvessző úgy néz ki, mint hypospadiasisban, de a húgycső külső nyílása a makk csúcsán helyezkedik el. Innen ered a kórkép latin elnevezése: hypospadiasis sine hypospadia. Az ernyedt hímvessző fizikális vizsgálatakor a ventralis oldalon köteget tapinthatunk, mely a subdermalis plexus, a felszínes (tunica dartos) és a mély (Buck-féle) fascia dysplasiája. Ha a hímvessző nyugalmi helyzetében nem is tapintható köteg, merevedéskor a húgycső két oldalán, mélyen észlelhető kifeszülő húrként a barlangos test tokjának dysplasiája. Ventralis görbületet ritkán okoz az úgynevezett rövid húgycső, mely a hímvessző bőre alatt kitapintható, mivel a corpus spongiosum elvékonyodott, heges vagy dysplasiás (40. ábra).

Mivel gyakorlatunkban minden esetben találtunk ventralis kötegeket, a műtétek során mindig végzünk ventralis feltárást. A hímvessző bőrének makk alatti körkörös átvágása és a bőr gyökig történő hátratulása elengedhetetlen a kóros fascia teljes kimetszéséhez. Ugyanakkor a chordectomia önmagában sosem elegendő a hímvessző teljes kiegyenesítéséhez, így szükséges a szemközti corpus cavernosum tokjának a megrövidítése is.

A hímvessző bőrének hátratulásakor a rendellenes kötegeket átvágjuk, és részben kimetsszük. A chordectomiát amennyire csak lehetséges, a tunica albugineát és a húgycsővet követve végezzük. A kötegeket maradéktalanul kimetsszük, de a húgycsővet nem választjuk el a corpus cavernosumtól. Az eljárás során egyértelműen észleljük, hogy a hímvessző egyenesedik, de még mindig görbíti a barlangos test tokjának tapintható, vastag dysplasiája. Mesterséges merevedést előidézve ellenőrizzük a görbületet, majd kijelöljük a corporoplastica helyét. Korábban a dorsalis ér-ideg kötegtől laterálisan végeztük a corporoplasticát. Újabban a dorsalis véna és artériák között, a dorsalis idegeket megkímélve ejtjük a hosszanti metszéspárokat a tunica albugineán (41. ábra) a rövidítő corporoplastica során. A hímvessző distalis részén az artériák és véna dorsalis nagyon közel fut egymáshoz, így a metszéseket az artériáktól laterálisan ejtjük. A barlangos test tokján ejtett metszéseket haránt irányú, lassan felszívódó, viszonylag vastag és erős varratokkal egyesítjük (41. ábra). Betegeink között általában 2-3 metszéspárra volt szükség a hímvessző teljes kiegyenesítéséhez, egy esetben

azonban 4+5 (Heinecke–Mikulitz szerint végzett) rövidítő varratsorral sikerült megfelelő eredményt elérnünk. A mély és felszínes fasciák rekonstrukcióját csak részlegesen végezzük el. A belső fitymalemezt általában kimetszettük, hogy megelőzzük a hímvessző műtét utáni vizenyőjét, hacsak a beteg nem rendelkezett az ellenkezőjéről.



41. ábra Ventralis hímvesszőgörbület helyreállítása dorsalis rövidítő varratokkal az ér- és ideg- képletek között (Heinecke- Mikulitz módszer).

Dorsalis (felfelé irányuló) görbület

A hímvessző dorsalis görbülete nagyon ritka veleszületett állapot. Az elmúlt 25 év gyakorlatában mindössze 3 ilyen beteget operáltunk. Tapintható volt dysplasiás fasciaköteg, ugyanakkor nem lehetett kizárni, hogy a tunica albuginea rövidsége is hozzájárult a görbülethez (40. ábra). Mindhárom betegnél olyan körkörös bőrmetszést ejtettünk, mint a ventralis görbület műtétekor, s mintegy „chordectomiát” végezve annyi dysplasiás köteget távolítottunk el, amennyit a dorsalis ér-ideg kötegek sérülése nélkül lehetett. A húgycső két oldalán, ahhoz a lehető legközelebb corporoplasticát is végeztünk. Véleményünk szerint a húgycső felszabadítása nem célravezető, bár elméletileg ez lenne az ideális kezelés. Ennek oka, hogy corpus cavernosum tokja, a tunica albuginea a húgycső alatt a leggyengébb.

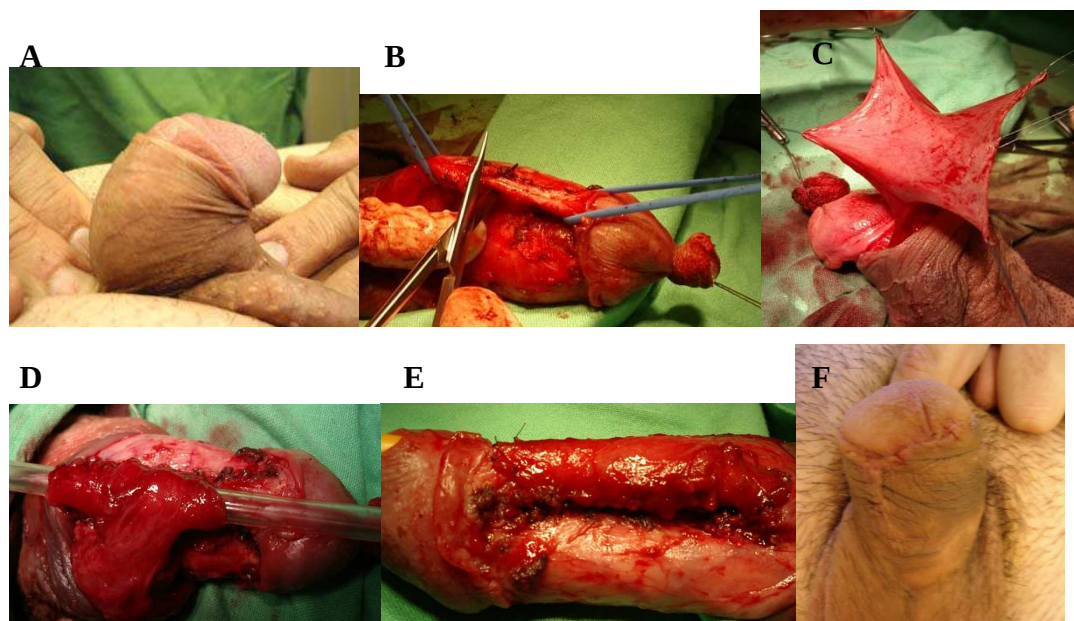
Következtetés:

A veleszületett hímvesszőgörbület műtéti technikáját két csoportba osztjuk a görbület irányának megfelelően. A görbület homorulatán végzett műtét során eltávolítjuk a dysplasiás szöveteket (chordectomia), melyek merevedéskor gátolják a hímvessző szöveinek megnyúlását. A chordectomiát esetenként kiegészíthetjük a tunica albuginea haránt bemetszésével, és szövetpótlással, valamint a rövid húgycső átvágásával és meghosszabbításával. A másik lehetőség a görbület domborulatán végzett eljárás, a tunica albuginea megrövidítése. Ezt elérhetjük egyszerű hosszanti varratok behelyezésével (raffolás,

plicatio), a barlangos test tokjának babérlevél-kimetszésével és haránt varratokkal (Nesbit-műtét), vagy hosszanti bemetszés után haránt varratok behelyezésével (Heinecke–Mikulitz-eljárás) [176,177].

Ventralis görbület esetén elengedhetetlen a dysplasiás szövetek kimetszése, a chordectomia. Ugyanakkor kérdéses, hogy van-e nyújtó hatása a húgycső alá kiterjesztett chordectomiának, s hogy a húgycsővet fel kell-e emelni vagy sem. Korábbi gyakorlatunkban a húgycsővet mindig leválasztottuk a barlangos testről és esetenként a két barlangos test közé fektettük. Mindezek ellenére nem sikerült teljesen kiegyenesíteni a hímvesszőt. Így az a tapasztalatunk, hogy a húgycső alatti kötegek kimetszése nem csökkenti eléggé a hímvessző ventralis görbületét. Hosszú távon nem hozott jó eredményt a dysplasiás tunica albuginea meghosszabbítása haránt bemetszéssel és hosszanti varratokkal, mert ezek elvékonyították a barlangos testeket. A homorulaton elhelyezett folt sem volt elég eredményes.

Valódi rövid húgycső esetén a görbület domborulatának megrövidítésével a hímvessző elvileg kiegyenesíthető. Ugyanakkor ezzel nem oldjuk meg a rendellenesen fejlődött húgycső okozta problémát. Ilyen esetben a rendellenes húgycső átvágását és pótlását javasoljuk egy vagy két lépésben (42. ábra). A húgycső pótolható a fityma belleméből formált csővel (Duckett-módszer).



42. ábra Rövid húgycső (short urethra) okozta ventralis húgycső görbület műtéti megoldása. **A:** nyugalmi helyzetben is jól látható a kifejezett ventralis görbület **B:** a rövid húgycső átvágása, melytől distalisan a corpus spongiosum hiányzik **C, D:** fityma belleméz tubularizálása katéter felett, **E:** az új húgycső bevarrása a hiányzó részre, **F:** 3 hónappal a műtét utáni eredmény

Oldalirányú görbület esetén nincsenek kötegek, chordectomia nem szükséges, hiszen a görbületet a tunica albuginea merevsége okozza. Ilyen esetekben a hímvessző elég hosszú, így a domborulati megrövidítés nagyon jó hosszú távú eredményt hoz. A nagyon ritkán előforduló dorsalis görbület esetén mindig találunk dysplasiás kötegeket, melyek miatt chordectomiát kell végezni. Chordectomia után kevesebb domborulati corporoplastica szükséges a hímvessző teljes kiegyenesítéséhez.

A hímvessző domborulati megrövidítésére többféle módszer ismeretes. A tunica albuginea rövidítésére a legismertebb és világszerte elterjedt módszer a Nesbit-műtét. Az eljárás során babérlevél-kimetszést végzünk a tunica albugineán majd haránt varratokkal zárjuk a tokot. Korábban mi is ezt a módszert alkalmaztuk a veleszületett rendellenesség kezelésére [178]. Később felhagytunk az alkalmazásával, mert a tunica albuginea bemetszése megsértette a barlangos test erectilis szövetét is. A Nesbit-műtét további hátránya, hogy a haránt metszésekhez széles feltárás és ér-ideg mentes terület szükséges, melyet a dorsalis ér-ideg köteg felemelésével lehet biztosítani. További kezelési lehetőség a tunica albuginea kimetszés nélküli varrata (raffolás) [180], melyet már nem alkalmazunk gyakorlatunkban. Az eljárásban nem felszívódó fonalat használnak, mely növeli az idegentest-reakció kockázatát, a csomók és a barlangos test tokjának gyűrődése pedig tapintható a hímvessző bőre alatt. Hosszú távon a fonal bevághat a hímvessző szövetébe és el is szakadhat, így a görbület kiújul [181].

A tunica albuginea hosszanti bemetszését és haránt varratát Heinecke és Mikulitz írta le, majd később Yachia terjesztette el [182]. Az eljárásban nincs szükség a barlangos test állományát veszélyeztető bemetszésre, s a Nesbit-műtétéhez képest kisebb ér-ideg képlet mentes területet igényel. Így sokkal könnyebb ér-ideg képlet mentes területet találni, főleg ventralis görbület műtétekor a hímvessző dorsalis középvonalán, az artériák és a véna között, a dorsalis ér-ideg köteg megemelése nélkül. Az eljárás további előnye, hogy a barlangos testek átmérője megnő a leginkább sorvadtt területen [183]. Ez az előny még nyilvánvalóbb és fontosabb a Peyronie betegségben (induratio penis plastica) szenvedő betegek homokóra formájú hímvesszőjének görbülete esetén.

A hímvessző leghatékonyabb rövidítésének helye elméletileg a hímvessző és a tunica albuginea domborulati középvonala. Ugyanakkor ventralis görbület műtétekor meg kell emelni a sérülékeny dorsalis ér-ideg köteget, s a műtét időtartama is hosszabb. A Heinecke–Mikulitz-eljárásban a rövidítő varratok behelyezhetők csaknem ugyanoda, a dorsalis vénától kissé laterálisan. A nagyon ritkán előforduló veleszületett dorsalis görbület esetén nem

dc_36_10

tanácsos a rövidítő varratokat a húgycső alá helyezni, mert ehhez a húgycsövet el kell választani a barlangos test tokjától, mely itt a leggyengébb.

A corporoplasticák során nem tapasztaltunk jelentős intra- vagy postoperatív szövődményt, úgymint a bőr hosszú távú elvékonyodását, elhalását és a húgycső sérüléssel járó sipolyát vagy szűkületét. Mivel a hímvesszőgörbület veleszületett betegség, 6, esetenként 12 hónapos követés elegendő annak eldöntésére, hogy a hímvessző kiegyenesedett, vagy visszatért-e a görbület.

III/3. Hypospadiasis ellátása gyermek- és felnőttkorban, késői eredmények

Számos sebészeti módszert fejlesztettek ki a distalis hypospadiasis [184] kezelésére, ideértve a széles körben elterjedt elsődleges műtéti megoldást, a perimeatalis lebenyplasztikát (Mathieu). Mathieu 1932-ben mutatta be hímvesszőgörbület nélküli hypospadiasis kezelésére kifejlesztett módszerét [185]. A módszer sikerességét bizonyítja a műtéttel kapcsolatos egyre több tapasztalat és a módosítások alkalmazásáról szóló beszámolók a szakirodalomban [186-191]. Bár a Mathieu-műtét jó funkcionális és kielégítő kozmetikai eredményt hoz, fokozza a meatus és a húgycső szűkületének kockázatát, mivel az új húgycsőszakasz bőrlebenyének véráramlása csökkent [192]. A csökkent véráramlás és a kozmetikai megjelenés javítása érdekében különböző módosítások születtek [186,187,189,191,193].

1994-ben Snodgrass írta le a distalis hypospadiasis kezelésére a húgycsőlemez mély, hosszanti bemetszését és csővé formálását [194]. Az eljárás előnye, hogy bőven elegendő, mobilis lemez áll rendelkezésre az új, működőképes, függőleges résszerű nyílással végződő húgycső kialakításához.

Bemutatjuk a Mathieu eljárás módosítását, melyben a húgycsőlemezt a Snodgrass műtétben leírtak szerint bemetsszük. Úgy gondoljuk, ez a lépés csökkenti a húgycsővégi szűkületének a kockázatát, és javítja a műtét funkcionális és kozmetikai eredményét.

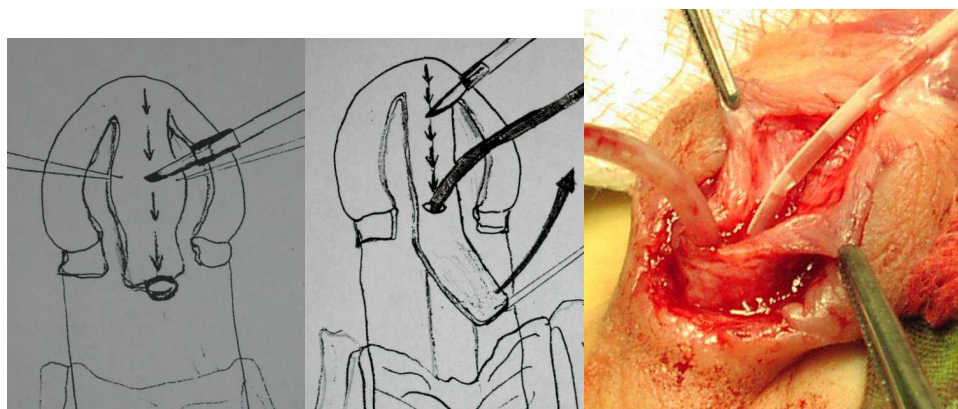
Anyag és módszer

Összesen 19 jelentős hímvesszőgörbület nélküli, distalis hypospadiasisban szenvedő, 20 hónapos – 5 éves (átlagéletkor 3,2 év) fiúgyermek elsődleges műtétét végeztük el. Valamennyi esetben Mathieu módszerét követtük. A makk dorsalis felébe tartóoltést helyeztünk és ventralisan bőrlebenyt képeztünk a fitymából. A húgycsővet védendő finom szilikon csövet vezettünk be. A fitymabőr két, középvonallal párhuzamos metszésével kialakítottuk a distalis húgycsőlemezt. Ezután a lemez közepét bemetszettük a húgycsőnyílástól a makk csúcsáig. A metszést mélyen vezettük, kettéosztva valamennyi harántsövényt egészen a barlangos testekig. A bőrlebenyt vérellátását megőrizve átemeltük, majd egyesítettük a distalis húgycsőlemezszel egyrétegű 7/0-ás poliglikol felszívódó varrattal (43. ábra). Összevarrtuk a makk laterális lebenyeit az új húgycső felett. A hímvessző nyelét

beborítottuk a rendelkezésre álló péniszbőrrel, a sebszéleket, ahol csak lehetőség volt rá, a ventralis középvonalonban egyesítettük. Végül átlátszó permeábilis kötést helyeztünk a hímvessző köré. Az új húgycsőbe drént vezettünk 6-7 napra, ez idő alatt a hólyagot epicystostomiával ürítettük. A drén eltávolításáig valamennyi beteget antibiotikum profilaxisban és a hólyag görcsét oldó anticholinerg kezelésben részesítettük.

Eredmények

Valamennyi beteg önállóan vizelt a drén eltávolítása után. 18 esetben kitűnő kozmetikai és funkcionális eredményt értünk el. Egy betegben gombostűfejnyi húgycső-bőr sipoly keletkezett, mely miatt újabb műtétet végeztünk. Az átlag követési idő 12 hónap (6-20 hónap) volt. Vizeletáramlás-mérést végeztünk valamennyi betegben a műtét után 6 hónappal. Nem találtunk sem elzáródásra, sem tünetmentes szűkültre utaló jelet.



43. ábra Az ectopiás meatustól a makk végéig a középvonalonban ejtett mély bemetszés után bőrlebeny átfordítása és összevarrása a húgycső lemezzel.

Megbeszélés

A hypospadiasis kezelésére folyamatosan születnek újabb módszerek és a korábban leírt eljárások módosításai, melyek csökkentik a szövődmények arányát, jobb küllemi és funkcionális eredményt hoznak. A Mathieu-műtét egyik hátránya a húgycsőnyílás halszájszerű formája. Rich és munkatársai írták le a “pánt” módszert – a húgycsőlemez distalis részének bemetszését – mellyel anatómiailag helyes, függőlegesen résszerű nyílást hoztak létre. Módszerünkben mélyen bemetszettük nemcsak a distalis szakaszt, hanem a húgycsőlemez teljes hosszát, hasonlóan a Snodgrass által leírt eljáráshoz. A mély bemetszés

következtében nemcsak normális küllemű húgycsőnyílás, de feszülésmentes, megfelelő átmérőjű húgycső alakítható ki.

Hypospadiasis műtét hosszú távú eredménye

Bevezetés

A hypospadiasis a hímvessző leggyakrabban előforduló, és az egyik legtöbbször sebészileg gyógyított veleszületett fejlődési rendellenessége [195]. Nagyon sok tanulmány foglalkozik a hypospadiasis sebészi ellátásának módjával, folyamatosan újabb és újabb, az előzőnél jobb műteti módszerekről, valamint a korábbi eljárások módosításáról számolnak be [196-200].

A hypospadiasis elsődleges helyreállító műtétét rendszerint gyermeksebész, urológus végzi, a korai szövődményeket elláthatja. A késői, felnőttkori panaszokkal azonban már csak a felnőtt gyakorlatot folytatott urológus találkozik, akinek feladatát a kialakult – fennmaradt – rendellenesség megszüntetése képezi, és rendszerint nem foglalkozik az első műtét helyességének a kérdésével. A panaszokat egyaránt okozhatja az elégtelen műteti ellátás: fennmaradt hypospadiasis, görbület, vagy műteti szövődmény: sebszétválás, sipoly, húgycsőszűkület, de akár heges görbület, torzulat is [178]. Elmarad, vagy csak alig kerül elemzés alá az elsődleges műtét buktatóinak kérdése, és ezért a visszajelzés az első hypospadiasis műtétet végző orvoshoz nem jut el. Tovább árnyalja a kérdést, hogy a hímvessző küllemére, a nemi életre vonatkozó panaszok csak felnőttkorban válhatnak ismertté.

A hypospadiasis helyreállítását célzó műtétek egy életen át tartó hatásának ellenére csak néhány követéses jellegű felmérés készült, mely a felnőttkori betegelégedettséget, a műteti eredményt és annak a nemi életben megnyilvánuló esetleges következményeit vizsgálta [201-210]. Ezek a tanulmányok nemcsak a betegcsoportok számában és nagyságában korlátozottak, hanem gyakran ellent is mondanak egymásnak [211-215]. A magyarázat ezekre az eltérő eredményekre főként módszertani különbözőség lehet, köszönhetően a betegcsoportok kis számának, a változatos korcsoportoknak, a hypospadiasis különböző súlyossági fokozatainak, eltérő sebészi kezelési módoknak és mindennekfelett a megfelelő kontrollcsoport hiányának. A hosszútávú nyomon követést nehezíti, hogy a gyermekként műtött betegek felnőnek, ami gyakorlatilag lehetetlenné teszi, hogy ugyanaz a

sebész végezze a késői ellenőrző vizsgálatokat is. Leginkább ez magyarázza azon tényt, hogy a követéses vizsgálatok főként a kamaszokra és a fiatal felnőttekre szorítkoznak. Ha a hypospadiasis sebészetének valódi hosszútávú pszichés és pszichoszexuális következményeit szeretnénk felmérni, akkor a középkorú alanyokat kell megvizsgálni. Az értékeléskor ugyanakkor figyelembe veendő, hogy a súlyos fokú hypospadiasisos esetek megoldására 20-30 évvel ezelőtt használt sebészi módszereket már korszerűbbek váltották fel, s a régieket már nem, vagy csak kivételes esetekben szokták használni. A korábban alkalmazott műtéti eljárások késői következményeinek megismerése számos okból fontos lehet: 1. ezeket a műtéti módszereket széles körben elterjedten használták, ezért viszonylag nagyszámú és már felnőtt betegeket magukba foglaló, a sebészi módszer tekintetében homogén betegcsoportokat találhatunk a vizsgálatokhoz. 2. az új eljárások folyamatos fejlődése könnyebbé teszi a korábbi szövődmények kiküszöbölését, de az eddigi alapelvek hosszútávú eredményei igen hasznosak lehetnek. 3. a fokozott, elsősorban esztétikai igények kielégítését célzó újabb műtéti módszerek eredményei nem biztos, hogy minden tekintetben jobbak a korábbiaknál.

Betegek és vizsgálati módszer

Tanulmányunkban, az 1970-s években súlyos fokú hypospadiasis miatt egy korábban igen népszerű, ám mostanában a hypospadiasis korrekciójára csak alig használt Denis-Browne típusú műtéten keresztülment középkorú férfiak nemi életét, a betegek elégedettségét, a helyreállító műtéti eredményeket vizsgáltuk, és egészséges, korban megegyező kontroll csoporttal összehasonlítottuk. 400, a beválogatás időpontjában 21 év feletti, középtájéki vagy proximális hypospadiasis miatt 3 és 7 éves kor között, ugyanazon sebész által, a hímvessző ventralis bőrének tubularizálásával (Denis-Browne) végzett műtéten keresztülment betegeket választottunk ki osztályunk anyagából. Azok, akiken szövődmény miatt reoperáció történt, vagy egyéb veleszületett fejlődési rendellenességben is szenvedtek, nem kerültek beválogatásra. Egészséges, korban megegyező, a kontroll csoportot alkotó személyeket kórházi dolgozók, valamint a vizsgálat ideje alatt osztályunkon kezelésünk alatt álló gyermekek szülei közül toboroztunk.

Áttekintettük azon betegek kórlapját, akiken hypospadiasis miatt Denis-Browne féle műtét történt. A betegeknek saját magunk által készített kérdőívet küldtünk postai úton a kórlapban található lakcímre. Összesen 400 kérdőívet küldtünk el és másik 150-t adtunk korban azonos, egészséges férfiaknak, mint kontroll személyeknek (kizáró ok volt náluk

bármely urogenitalis műtét, vagy krónikus betegség). Minden kérdőívhez csatoltunk egy kísérő levelet, egy a vizsgálatban való részvételbe beleegyező nyilatkozatot és a címünkkel ellátott és felbélyegzett borítékot. A kérdőíveket 2007 decemberében postáztuk és 12 hónapon keresztül fogadtuk a válaszborítékokat. Az adatgyűjtést 2008 decemberében zártuk le.

12 pontból álló kérdőívünkkel a műtét eredményességét 3 fő szempontból vizsgáltuk: rákérdeztünk a műtét objektíven mérhető adataira (a húgycsőnyílás távolsága a hímvessző csúcsától, vizelés, hímvessző görbeségének fokára), a szexuális elégedettségre (van / nincs rendszeres szexuális élet, ha van, akkor mennyire elégedett ezzel) és az önértékelésre. Bizonyos kérdések eldöntendők voltak (igen / nem válasz), míg más kérdések megválaszolására egy 1-10-ig terjedő skálán történő jelölést kértünk a válaszadóktól (1. táblázat). A kontroll csoport tagjai a műtetre vonatkozó kérdések kivételével ugyanazt a kérdőívet kapták.

KÉRDŐÍV

Születési éve:

A műtét(ek) időpontja(i): Hol volt a műtét előtt a húgycső nyílása? Kb. hány cm-re a makk csúcsától?
 Hol található most a nyílás? Kb. hány cm-re a makk csúcsától?
 Hány műtétje volt korábban?
 Milyennek ítéli meg műtete(i) eredményét? 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

ROSSZNAK ELFOGADHATÓNAK KITŰNŐNEK
 Volt-e egyéb műtete a hímvesszőjén vagy a heréin? Ha igen, milyen?

Van-e bármilyen emléke a kórházi tartózkodásról?

A vizelést hogyan végzi? ÜLVE

ÁLLVA

Van-e vizelési panasza? NINCS

NEHEZEN INDUL

CSEPEGTET

MÁSHOL IS ÜRÜL A HÚGYCSŐNYÍLÁSON KÍVÜL

HÁTRA FELÉ IRÁNYUL A VÍZSUGÁR

Érez-e, érzett-e ismerkedés során bármiféle hátrányt? IGEN NEM
 Milyennek találja általános testi megjelenését? 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

ROSSZNAK ELFOGADHATÓNAK KITŰNŐNEK
 Milyennek találja a nemi szerve külalakját? 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

ROSSZNAK ELFOGADHATÓNAK KITŰNŐNEK
 Érzett-e az Önön végzett műtét miatt bármiféle hátrányt? IGEN NEM

Érzett-e bármiféle hátrányt nemi élete során emiatt? IGEN NEM

Él-e rendszeres nemi életet? IGEN NEM

Ha igen, milyen gyakran? NAPONTA

HETENTE TÖBBSZÖR

HETENTE

HAVONTA TÖBBSZÖR

HAVONTA

RITKÁBBAN

Ha igen, teljes értékűnek tartja-e? IGEN NEM

Végez-e önkielégítést? IGEN NEM

A nemi élet / önkielégítés milyen mértékben elégíti ki? 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 EGYÁLTALÁN NEM ELFOGADHATÓAN MAXIMÁLISAN

Hány évesen csokolózott először? / NEM TÖRTÉNT

Hány évesen történt első szexuális behatolása? / NEM TÖRTÉNT

Van-e gyermeke? IGEN NEM

Ha volna lehetősége alávetné-e Magát újabb műtétnek? IGEN NEM

Ha igen, mit javítana? KÜLALAKOT

FUNKCIÓT (VIZELÉS)

NEMI ÉLETET

Egyéni megjegyzések; bármi amit fontosnak tart megosztani velünk:

Köszönjük, hogy időt szánt kérdőívünk kitöltésére, és megtisztelt bennünket bizalmával!

1. táblázat Betegeknek és kontroll férfiakkal kiadott kérdőív a hypospadiasis helyreállításának hosszú távú eredményének felmérésére

Minden visszaküldött kérdőívet egy a további vizsgálatokban és adatkezelésben részt nem vevő asszisztens ellátott egy azonosító számmal, ily módon biztosítva, hogy a válaszadókat ne lehessen azonosítani. A részvételi beleegyező nyilatkozatokat összegyűjtöttük és elkülönítettük a kérdőívektől, mert az útmutatás ellenére néhány válaszadó feltüntette a nevét a válaszbörítékon. A tanulmányt a helyi kutatási etikai bizottság jóváhagyta.

Statisztika

Az adatokat egy statisztikai szoftver (Graph Pad Prism 4, GraphPad Software Inc. San Diego, USA) segítségével elemeztük. Az eldöntendő kérdések válaszaihoz számokat rendeltünk: 1-t az igenhez és 2-t a nemhez. Az adatok eloszlásától függően minden kérdésnél egy parametrikus és egy nem parametrikus statisztikai számítást alkalmaztunk (t- vagy Mann-Whitney teszt), azért hogy a hypospadiasis miatt műtött betegek adatait a kontroll csoportbeli egészséges férfiak adataival összehasonlíthassuk. Lineáris regresszió analízist végeztünk, hogy megvizsgálhassuk, van-e az operált személyek általános elégedettsége és az egyéb változók között kapcsolat. A műtéti eredménnyel való elégedettség alapján két alcsoportot alakítottunk ki: azokat, akik elégedetlenek (1-4 pont az első kérdésre) és akik elégedettek (5-10 pont) voltak. Mindegyik kérdésre adott választ összehasonlítottuk az alcsoportok között, valamint az alcsoportok válaszait a kontroll csoport válaszaival. A statisztikai szignifikanciát $p < 0.05$ -nél állapítottuk meg.

Eredmények

A kérdőív eredményei

Válaszadási arány

109 hypospadiasis miatt operált beteg (27%) és 63 egészséges kontroll személy (42%) küldte vissza a kérdőívet. A 109-ből 5 kérdőív használhatatlan volt, mert az egykori beteg szülője válaszolt a beteg helyett a kérdésekre, így csak 104 kérdőív került feldolgozásra. Az átlagéletkor 31.5 év (24 és 44 év között) volt a hypospadiasisos és 28.5 év (22 és 41 év között) a kontroll csoport tagjai között. Az 1. táblázatban láthatók összefoglalva a kérdésekre adott válaszok. 18 válaszadó fűzött véleményt a kérdőívhez, ebből 7 nyilvánította ki háláját, míg 11 csalódottságról és zavartságról számolt be.

Objektív eredmények a hímvessző külalakjáról és a vizelésről operáció után

A műtét után a húgycsőnyílás a hímvessző csúcsától átlagosan 1.39 ± 0.06 cm-re helyezkedett el, és nem a hímvessző csúcsán volt. Az operáltak többségének nem kellett erőlködni vizeléskor (94-en azt válaszolták, hogy nem kell erőlködni, 8-an kisfokú erőlködésről számoltak be, és csak egyvalakinek kellett kifejezetten erőlködni vizeléskor). Legtöbbjüknek (79%) volt valamilyen fokú eltérés a vizelési sugár irányában. Erekciónál csak 5-en jeleztek nagyfokú görbületet. A betegek kb. 2/3-a (63%) nem számolt be semmilyen fokú görbületről sem. Ezekben a műtét után objektíven mérhető adatokban nem volt eltérés azok között, akik elégedettek voltak, és akik nem voltak elégedettek a műtéti eredménnyel.

A beteg- és kontrollcsoport összehasonlítása

A külső nemi szervek külleme szempontjából azt találtuk, hogy a betegcsoport szignifikánsan alacsonyabb pontszámmal értékelte a külalakot, mint a kontroll csoport (5.8 ± 0.2 kontra 7.9 ± 0.2 , $p < 0.0001$). A nemi élettel való elégedettséget viszont épp ellenkezőleg, a betegcsoport szignifikánsan magasabb pontszámmal értékelte, mint a kontroll csoport (8.40 ± 0.20 kontra 7.43 ± 0.28 , $p < 0.007$). Az egyéb szubjektíven mérhető eredményekben nem volt szignifikáns eltérés a két csoport között. A sebészi eredménnyel való teljes megelégedést a betegcsoport tagjai egy 10-s skálán átlagosan 6.92 ± 0.22 -nek értékelték, ahol 10 a legmagasabb fokú elégedettséget jelölte.

A műtéttel elégedett és elégedetlen csoport tagjai által adott válaszok összehasonlítása

A vizsgálatunkban 12 egykori betegünk értékelte a műtéti eredményt 5-nél alacsonyabb pontszámmal. Az átlagos pontérték 2.58 ± 0.29 volt, mely szignifikánsan alacsonyabb, mint az erre a kérdésre 5 vagy annál magasabb pontszámmal válaszolók pontértéke (7.49 ± 0.17 , $p < 0.0001$). Az eltérést magyarázó tényezők megismeréséhez összehasonlítottuk a két alcsoportot egymással és a kontroll csoporttal is. A sebészi eredménnyel elégedetlen csoport tagjai szignifikánsan alacsonyabb pontszámmal válaszoltak majdnem minden szubjektíven megítélhető kérdésre: a teljes testképet, a genitáliák külalakját, az általános és szexuális hátrányokat, a rendszeres kapcsolatot és a nemi élettel való elégedettséget illetően. Az elégedetlen csoportba tartozók közül igen kevésnek volt gyermeke, de ebben a tekintetben nem volt statisztikailag szignifikáns különbség, összevetve a műtét eredményével elégedett személyek táborával ($p = 0.059$) és valamennyien, kivétel nélkül készek lettek volna egy újabb műtéti beavatkozásra. Meglepő módon az operált betegek

mindkét alcsoportja alacsony pontszámmal illetve a hímvessző külalakját, de csak az elégedetlen csoportba tartozóknál tapasztaltunk alacsony pontszámot, a teljes testképet, rendszeres szexuális életet és a nemi élettel való elégedettséget illetően. Másrészről a sebészi eredménnyel elégedettek csoportjába tartozók a szexualitásukkal való elégedettségüket (8.61 ± 0.22 kontra 7.43 ± 0.28 , $p < 0.0001$) és az egész testképüket magasabb pontszámmal illették, mint a kontroll csoport tagjai (7.25 ± 0.19 kontra 6.90 ± 0.20 , $p = 0.1$).

Az operációval való betegelégedettség és más változók közötti kapcsolat

Magasan szignifikáns arányt tapasztaltunk a sebészi eredménnyel való elégedettség és az egyéb vizsgált szubjektív változók között. Egyedül az életkorral való összefüggése - amikor az első csók és az első szexuális kontaktus történt - nem érte el a szignifikancia szintjét. Másrészről viszont nem volt szignifikáns viszony az objektíven mérhető eredmények és a műtéttel való elégedettség között, amikor megvizsgáltuk a húgycsőnyílás hímvessző csúcsától való távolságát, a vizeletsugár irányát és merevedéskor fellépő görbületet. Egyedül a vizelés alatt fellépő erőlködés mutatott alacsony, de szignifikáns viszonyt az elégedettséggel ($r = 0.23$, $p = 0.022$).

Megbeszélés

Az 1980-s évekig az egyik legnépszerűbb megoldás a Denis-Browne féle, 2 ülésben végzett műtét volt, amelyet bármely súlyossági fokozatú hypospadiasis kezelésére alkalmazni lehetett [216]. Az elmúlt 20-25 évben majdnem minden hypospadiasis miatt húgycsőképző műtéteket végző központban felhagytak ennek a módszernek az alkalmazásával, a szövödmények nagyszámú előfordulásának, valamint a szerény küllemi eredményeknek köszönhetően. Mindezek ellenére ez volt a legelterjedtebben alkalmazott műtéti forma szerte a világon, melyet nagy számban és azonos módon végeztek. Tudomásunk szerint az általunk készített felmérés a legnagyobb esetszámú hosszú távú feldolgozás hypospadiasis miatt operált, középkorú férfiaknál. A betegszám lehetővé tette, hogy alcsoportok elemzését is elvégezzük, és összehasonlítsuk a műtéttel elégedett és elégedetlen betegek által szolgáltatott adatokat, amely korábbi tanulmányokban még nem történt meg sohasem. A Denis-Browne féle műtétnél a húgycsőnyílást fitymából kialakított lebenyekből formálják, amelyeket subcutan öltésekkel egyesítenek, ezért igen nehéz egy kerek, egyenletes húgycsőnyílást kialakítani [204,217]. A műtét utáni küllemi eredmények - beleértve a húgycsőnyílás

távolságát a hímvessző csúcsától és a merevedéskor jelentkező görbületet is –, nem olyan biztatóak, mint a hypospadiasis helyreállító műtétei során alkalmazott újabb sebészeti módszereknek, ahogy azt korábban is leírták [196,198,200]. A korai 80-as években Berg és munkatársai [201] összehasonlították különböző súlyossági fokú hypospadiasis miatt gyermekkorban végzett 34 műtét és ugyanennyi appendectomia hosszútávú eredményeit. A hypospadiasisos csoport kiegyensúlyozott nemi életet mutatott, de kevésbé volt szexuálisan aktív, és az első közösülésre náluk később került sor. Mureau megerősítette ezeket az eredményeket, 73 különböző súlyossági fokú hypospadiasis és lágyéksérv miatt végzett műtét hosszútávú eredményeit összehasonlítva, azt észlelte, hogy a hypospadiasisos csoport tagjainak többsége normál nemi életet élt felnőttkorban [202]. Ezek az eredmények ellentmondanak az Eberle és társai, valamint Bracka által közölt tanulmányoknak, melyek csökkent szexuális hajlamról számoltak be enyhe fokú hypospadiasisos férfiaknál [203]. Aho és társai 46 hypospadiasisos betegen végeztek vizsgálatokat, és azt észlelték, hogy a hypospadiasis súlyossági fokának növekedésével összhangban később került sor az első közösülésre [204]. Csekély eltérést tapasztaltak ugyanakkor a nemi életben a hypospadiasisos betegek és a kontroll csoport között. Megjegyzendő, hogy a kontroll csoport körülmételt férfiakból állt és olyan szociokulturális környezetben végezték a tanulmányt, ahol a hímvessző ilyen jellegű megjelenése ritkaság számba megy. Bubanji és társai vizsgálata szerint a hypospadiasisos betegek kevésbé gyakrabban végeztek önkielégítést és kevésbé voltak szexuálisan aktívak a normál csoporthoz képest, de általában elmondható, hogy a nemi élet nem volt érintett [205]. Schönbrucher legfrissebb tanulmányában 77 különböző súlyossági fokú hypospadiasisos gyermeket és kamaszt vizsgált és azt találta, hogy az műtött gyermekek pszichoszexuális fejlődése hasonló az egészséges gyermekekéhez [214,215].

Az általunk végzett tanulmány szerint a húgycsőnyílásnak a hímvessző csúcsától való átlagos távolsága 1.5 cm volt. Ez azonban nem mutatott szignifikáns kapcsolatot az operált betegek elégedettségével és nem volt hatása az egyéb felmért eredményekre sem. A funkcionális eredmények biztatóak voltak a vizelést illetően. A legtöbben erőlködés nélkül tudtak vizelni, legfeljebb a vizeletsugár valamilyen fokú iránybeli eltéréséről számoltak be. Eredményeink hasonlóak mások eredményeihez [216,217]. Egészen véve a legtöbb válaszadó (90%) elégedett volt a saját műtétjével, habár az erre adott pontszámuk megoszlott 5 és 10 között az 1-10-ig terjedő skálán. Az, hogy megfigyelésünk szerint a betegek elégedettsége nem mutatott kapcsolatot az objektíven mérhető eredményekkel, összhangban van a korábban mások által közöltekkel [204].

A szexualitással kapcsolatos felmérést illetően, az az átlagéletkor, amikor az operált csoport tagjainál az első szexuális aktus történt, hasonló volt a kontroll egészséges csoport tagjaihoz. Ez az eredmény megegyezik a más tanulmányokban leírtakkal, amelyek szintén azt mutatták, hogy nincs lényeges eltérés a két csoport között [202,215]. Összehasonlítván a teljes betegcsoportot a kontroll egészséges csoporttal, nem találtunk szignifikáns különbséget a szexuális funkciókban (rendszeres szexuális kapcsolat, önkielégítés). A betegcsoport tagjai a külső nemi szervek kinézetét alacsonyabb pontszámmal ítélték, de a szexuális élettel való elégedettség meglepő módon szignifikánsan magasabb volt, mint az egészséges kontrollcsoport tagjainak elégedettsége. Ez a szexuális teljesítmény megfontoltabb értékelésének vagy az ismert túlkompensáció jelenségének tulajdonítható. A hímvessző külalakjára vonatkozóan annak alulbecsülését tapasztalták mások is [202]. A külső nemi szervek kinézetének alulbecsülése - a normál szexuális életre vonatkozó adataink ellenére - összhangban állnak a Mureau és társai által tapasztaltakkal.

Egyfajta tendencia található a hypospadiasis helyreállításának minél korábbi életkorban történő elvégzésére (12-15 hónapos korban). Újabb felmérések rámutattak, hogy az életkor, amikor a hypospadiasis korrekciója megtörténik, ellentétes viszonyban áll a pszichoszexuális fejlődéssel [215,218,219]. Habár a mi eredményeink nem szolgálnak bizonyítéknak ezen kapcsolat mellett és ellene sem, de azt mutatják, hogyha a helyreállító műtétet 3 és 7 éves kor között végezzük el, a betegek többségénél felnőttkorban közel normális pszichoszexuális viselkedési forma és normál nemi élet található. Az egész test külső megjelenésével való elégedettség nem volt alacsony szintű betegeinkben, alátámasztván a Jones és társai által észlelt eredményeket, amelyek szerint összefüggés van az 5 éves kor előtt végzett műtétre való nem emlékezés és a teljes test külső megjelenése között [218]. Azoknál a betegeknél, akiknél kora gyermekkorban történt hypospadiasis miatt helyreállító műtét, érdekes lenne megfigyelni, hogy megjelenik-e túlkompensáció.

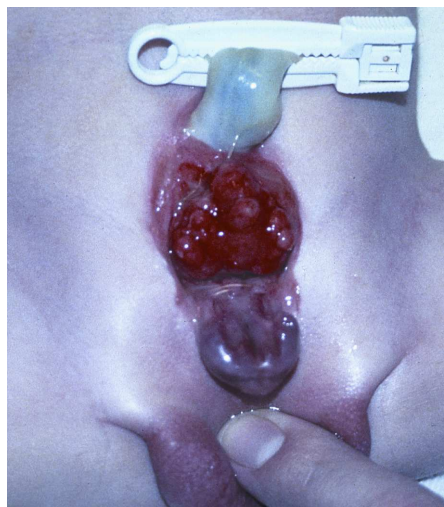
A betegek körülbelül 1/10-e volt a műtéti eredménnyel elégedetlen. Ezek a betegek igen alacsonyan értékelték a külső nemi szervek és az egész testük kinézetét. A legtöbbjüknek nem volt gyermeke, ritkábban éltek nemi életet, azzal elégedetlenebbek voltak, és kivétel nélkül vállaltak volna egy újabb helyreállító műtétet. Szignifikánsan alacsonyabb volt a kérdésekre adott válaszaik összpontszáma, nem csak az elégedett, hanem a kontroll egészséges csoport tagjaival is összehasonlítva. Az ilyen betegek mielőbbi kiszűrése a megfelelő hosszú távú követés és tanácsadás miatt igen fontos lenne. Liu és társai szerint a hosszútávú eredmények a rövidtávú eredmények által megjósolhatók, így talán azonosíthatók azok a betegek, akik

számára szoros kontroll szükséges [219]. Épp ellenkezőleg, Mondaini és társai azt javasolják, hogy minden hypospadiasisos beteget szükséges követni, így biztosítva a károsodott psziché korai észlelését [220]. Kutatásaink alátámasztják ez utóbbi véleményt, miszerint a sebészi eredményeket illetően nincs különbség a műtéttel elégedett és elégedetlen csoport tagjai között, viszont a pszichoszexuális működés és termékenység tekintetében van különbség a két csoportban, hangsúlyozván a nem sebészi tényezők fontosságát [221]. A termékenység kérdése további figyelmet igényel, mert bizonyos betegek hasznát vehetnék családtervezési programnak.

III/4. Az epispadiasis felnőttkori kezelése

Bevezetés

Az epispadiasis a húgycsőbarázda záródásának fejlődési rendellenessége, mely húgyhólyag exstrophíával, vagy nélküle fordul elő, fiúkban kétszer gyakrabban. A húgyhólyag exstrophia: az allantois és az urogenitális membrán között, az alsó hasfal fejlődési rendellenessége, melynek következtében nyitott húgyhólyag mellső fal, alacsony elhelyezkedésű köldökszínór és nyitott szeméremcsont alakul ki. A megbetegedés fiúkban gyakoribb, mindig együtt jár kétoldali retineált herével, lágyéksérvvel és hímvessző fejlődési rendellenességgel (epispadiasis). Ezt feltehetően az e betegekben alacsonyan elhelyezkedő genitális bimbó okozza, így a cloaca membrán e fölött szakad át és a nyitott hólyag folytatásában nyitott húgycső lemez fejlődik ki [1]. Az extrophia vesicae urinariae az alhas középső részének szövethiánya jellemzi, az újszülöttnél nyitott, elődomborodó hólyag látható, mely a húgycső dorsalis záródási elégtelenségével és a szeméremcsontok távol állásával társul. Utóbbi következménye a csípőcsont elülső részén tapadó hasi és gáti izmok különállása is [1,169,171] (44. ábra).



44. ábra Exstrophia vesicae urinariae és epispadiasis újszülött fiúban

A fejlődési rendellenesség újszülöttkori ellátása során a húgyhólyag, majd később a húgycső zárása az elsődleges feladat, mely jelentős kihívás a műtétet végző gyermekurologus, gyermeksebész számára. Számos műtéti megoldás létezik, melyek általánosságban több lépcsőben kerülnek kivitelezésre. Az epispadiasis helyreállításáról legkorábban Cantwell (1895) közleményében találkozhatunk, majd módszerének módosításáról Young (1918), Gross (1952), Michalowski (1963) és Ransley (1986) közleményei számolnak be [222]. A

napjainkig egyik legnagyobb gyakorlattal rendelkező Ransley megoldását számos gyermekuroológus alkalmazta, mint Cantwell- Ransley módszert [223]. A hímvessző teljes szétválasztásának ötlete Mitchelltől származik (1996) [224], melyet Perovic módosított [225,226] és hazánkban is végzett [227]. A gyermekkorban végrehajtott, gyakran többszöri helyreállító beavatkozás ellenére felnőttkorban részlegesen fennmaradhat a hímvessző és a húgycső rendellenessége, mely miatt felmerülhet a további helyreállító műtét igénye. Ennek során legjelentősebb panasz a hímvessző rövidsége, külleme és az ezeket is részben okozó kifejezett dorsalis görbület, mely a nemi együttlétet fájdalmassá, vagy lehetetlenné teszi. A gyakran számos műtétet követően fennálló súlyos hímvessző torzulat a sebészeti módszerek finomodása és radikalizálódása ellenére is egy nehéz és összetett feladat a helyreállító urológus számára.

Betegek és módszer

A Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika és Uroonkológiai Centrumában 3 felnőttet operáltunk epispadiasis gyermekkori rekonstrukcióját követően fennálló súlyos fokú és nemi életet lehetetlenné tevő hímvessző torzulat miatt. 2004 tavaszán, a klinikánkon megrendezett „Operatív andrológia” tanfolyamon Sava Perovic professzor operálta az első 2 bemutató műtétet, majd 2007-ben a harmadik esetben magunk végeztük el a beavatkozást. Eseteink és saját tapasztalatunk bemutatását megfelelően hosszú követési idő birtokában ismertetjük.

Betegeink:

W. A. 22 éves betegben, exstrophia vesicae urinariae miatt gyermekkorban többszöri sikertelen hólyagzárást követően cystectomiát és kétoldali ureterosigmoidostomiát, valamint több alkalommal húgycsőzárást végeztek. Vizeletét és székletét tartotta, a Coffey műtéttel kapcsolatban panaszai nem voltak, az elvégzett ultrahangvizsgálat során kétoldali idült veseüregrendszeri pangás volt látható, veseműködésében és laboratóriumi leleteiben kóros nem volt észlelhető. Vizsgálatkor a rövid hímvessző erős dorsalis görbületet, a hasfalra felcsapottságot találtunk (45. ábra). A műtét előtt elvégzett művi merevedéses vizsgálat (alprostadil teszt) során az egymástól távol álló corpus cavernosumokban jó merevedés volt észlelhető, de a hímtag erős dorsalis görbülete állott fenn. A hímvessző dorsalis felszínén, annak csaknem proximális harmadában nyílt a kellően tárg ectopiás külső húgycsőnyílás. A medencecsontok záródásának elégtelenségét és a szeméremcsont feletti terület bőrének

hegesedését találtuk. A fiatalembernek műtétre jelentkezését megelőzően barátnője volt, de nemi kapcsolatot nem tudtak létesíteni, ugyanakkor maszturbációt követően ejakulátum ürítésről számolt be.



45. ábra A hasfalra felcsapott, rövid és heges hímvessző

T. S. 30 éves beteg, exstrophia vesicae urinariae, incontinentia és hímvessző torzulat miatt gyermekkorában 12 alkalommal történt műtét, melynek során húgyhólyagzárást, hólyagnyaki plasztikát, húgycsőzárást és hímvessző egyenesítést végeztek. Házastársi viszonyban élt, de hüvelyi közösülést nagyon nehezen tudtak kivitelezni a csaknem teljesen az alhasra görbülő hímtag és a corpus különállása miatt. Merevedési elégtelensége nem volt, de házaseletét a csökkent hólyag záróizom működés miatt fennálló állandó vizeletszivárgás és imperatív vizelési ingerei is negatívan befolyásolták. Laboratóriumi értékeiben és képalkotó eljárásokkal végzett vizsgálatainkban eltérést nem találtunk, de gyakori, visszatérő alsó húgyúti gyulladásai háttérben változó bakteriális fertőzést állapítottunk meg. A húgyhólyag kapacitása 3-400ml- nek bizonyult.

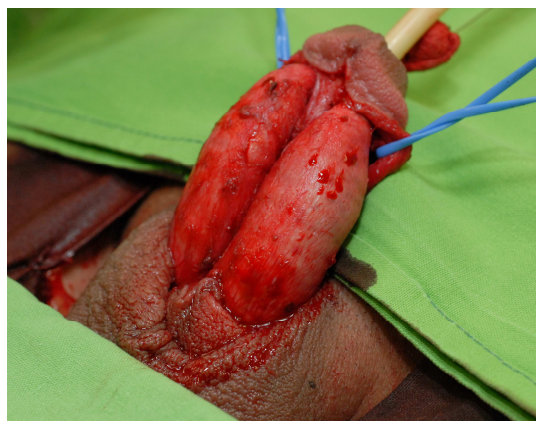
Fizikális vizsgálat során rövid, széles, a korábbi műtétek nyomai miatt heges bőrű hímtagot, nyitott makkot találtunk, a medencecsontok a mellső falon nem záródtak teljesen. Alprostadil próba során a barlangostestek különállóak voltak, an teljesen elkülönültek. A makk merevedése mérsékelten jött létre.

H.Zs. 25 éves betegben epispadiasis miatt gyermekkorában 3 alkalommal történt helyreállító műtét, melyek a hímtag görbületének és a húgycső rendellenességének megszüntetését célozták. A nemi életet lehetetlenné tevő hímvesszőgörbület és torzulat,

valamint küllemi elégedetlenség miatt, számos urológiai és plasztikai sebészeti vizsgálatot követően utalták klinikánkra. Vizeletét a hímtag dorsalis részén, subcoronalisan lévő, kellő tágasságú külső húgycsőnyíláson át ürítette. Mérsékelt fokú stressz inkontinenciáról számolt be, mely hétköznapi életvitelében nem zavarta. Barátnőjével nemi életet élt, de hüvelyi közösülést nem tudtak kivitelezni, egyértelmű ondóürülést nem, de váladékcsgörgást nemi inger hatására említett. Laboratóriumi, vizelet és ultrahang leleteiben kórosat nem észleltünk. Fizikális vizsgálat során rövid, hasfalra görbülő, torzult, heges fitymával fedett hímtagot találtunk, alprostadil injekcióval jó merevedést észleltünk a corpus cavernosumokban, melyek teljesen különálltak.

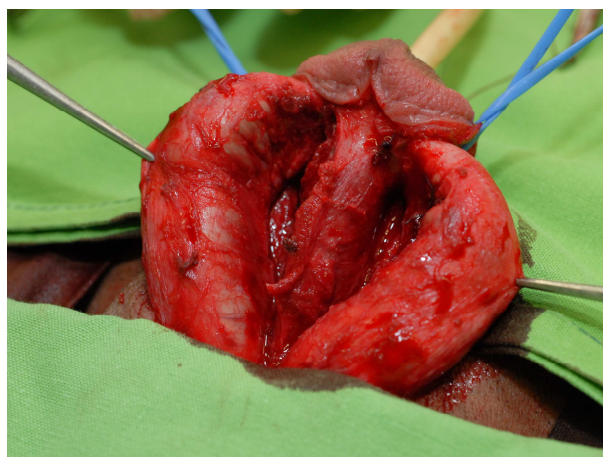
Minden esetben az észlelet húgyúti fertőzés megszüntetésére célzott antibiotikum kezelést alkalmaztunk. Epidural kanül behelyezésével végeztük a műtéteket.

- Háton fekvő helyzetben, glandularis tartóöltés behelyezését követően a metszést a külső húgycsőnyílástól indítottuk és kétoldalt a húgycső barázda mellett vezettük úgy, hogy annak szélessége tubularizálás során elégséges lehessen kellően tág húgycső képzéséhez.
- A korábbi műtétek hegeit kimetszettük, majd circumcisiót követően a fitymát egészen a hímvessző tövéig hátratóltuk, a dartos és Boeck fascia rétegei között.
- A dorsalis ér-, ideg-köteg felszabadítását egészen mediálisan kezdtük a ventralis oldalon, tekintettel arra, hogy epispadiasis esetén kettőződtek és egészen ventral irányba a corpus cavernosumot beszövik. Ilyenkor szigorúan a corpus cavernosumok tunica albugineáján haladtunk, míg a dorsalis középvonalig el nem értünk. Éles preparálás mellett helyes rétegben tompán, nedves gézzel is jól lehet haladni. A két köteget a barlangos testektől elemeltük, majd teljes hosszában felszabadítottuk (46. ábra).



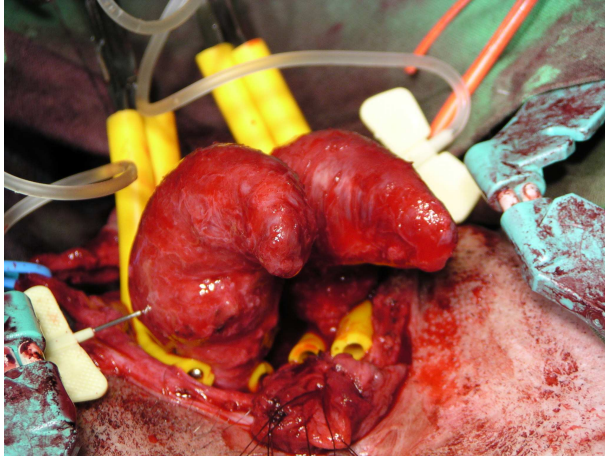
46. ábra A lenyúzott fityma és dorsalisán felszabadított és cüglire vett ér-, ideg- köteg

- A dorsalisán futó húgycsövet leválasztottuk a barlangos testektől és egészen an kikészítettük.
- Ezt követően a két corpus cavernosumot szétválasztottuk, vigyázva a barlangostestek sértetlenségére, ugyanis epispadiasisban a tunica albuginea mediálisan elvékonyodott. Ilyenkor az olló szétnyitásával tudunk legkönnyebben réteget találni.
- A ligamentum suspensoriumot az os pubisről levágtuk, de további elválasztást nem végeztünk, tekintettel arra, hogy ettől hosszabbodás nem várható, ugyanakkor érsérülés kockázatával jár.
- A makkot a barlangos testekről leválasztottuk, vagyis a hímvesszőt valójában összetevőire bontottuk (47. ábra).



47. ábra A szétválasztott corpus cavernosumokról leemelt makk

- Mesterséges merevedést hoztunk létre a külön- külön úgy, hogy a corpus cavernosumokat an atraumatikusan leszorítottuk és egyenként 10µg alprostadil injektáltunk. Ilyenkor láthatóvá válik a teljes dorsalis irányú görbület, melynek legkonkávabb területét megjelöltük (48. ábra).



48. ábra A leszorított corpus cavernosumokba fecskendezett alprostadil hatására kialakuló merevedés mellett jól látható markáns dorsalis görbület

- Ezen a területen a tunica albugineát, a barlangostestek megkímélése mellett haránt irányban felhasítottuk. A metszést addig folytattuk, ameddig teljesen ki nem tudtuk egyenesíteni a hímtagot (49. ábra).



49. ábra Dorsalis oldalán, harántul bevágott tunica albuginea, kiegyenesített barlangos test

- A hiány pótlására a bal véna saphena eltávolított és felhasított foltját helyeztük, úgy, hogy azt kellő hosszban 2-3x 6/0-s polygalactinnal tova futó öltésekkel egymáshoz varrtuk. Az elkészült foltot ugyanezen fonállal és tova futó varratsorral a tunica albugineához rögzítettük (50. ábra).



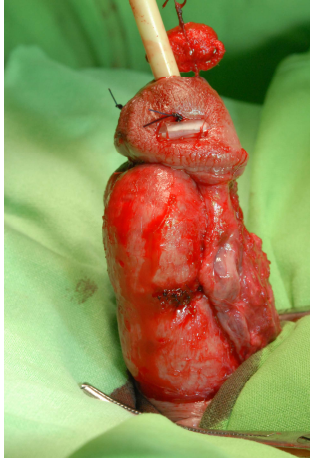
50. ábra A saphena folt levarrása a dorsalisan behasított tunica albugineához

- A dorsalisan lévő húgycsővet a barlangostestek között ventral irányba áthúztuk.
- Húgycsőpótlás: Az első betegünkben húgycsőpótlást nem végeztünk, ventralis helyzetben a hímvessző penoscrotalis határától valamivel distalisan varrtuk ki a meatust. Ez a normális helyzet későbbiekre biztosította a húgycsőpótlás lehetőségét.

Második betegünk nem vállalta a húgycső áthelyezésének kockázatát, az esetleges külső húgycsőnyílás elhelyezkedésének proximalizálódását, így ezt nála nem végeztük el.

Harmadik, saját esetünkben mind a húgycső áthelyezését, mind a műtét elején kivágott bőrcsík tubularizálásával teljes hosszban való pótlását elvégeztük és azt a makk csúcsára kivarrtuk. Minden esetben 10 napig 16-18 Ch- és Foley katétert helyeztünk be.

- A barlangos testeket egymáshoz, továbbá hozzájuk ventralis helyzetben a húgycsővet csomós öltésekkel rögzítettük, majd a makkot a végére 2 U alakú öltéssel odavarrtuk.
- Az ér-, ideg- köteget dorsalisan öltésekkel rögzítettük (51. ábra).



51. ábra Alkotórészeinek helyreállítása után, a mesterséges merevedésre teljesen kiegyenesedett hímvessző. A meatus externus a makk végén.

- A szeméremcsont felett a hosszanti hasizmokat is felszabadítottuk, majd csomós öltésekkel egymáshoz közelítettük.

- A teljesen felszabadított hímvessző bőrét kétoldali Penrose drén felett, esetenként a legelőnyösebb nyeles bőrlebenyekkel fedtük, miután a hímvessző hosszának minél kifejezettebb hangsúlyozása érdekében annak tövében, a tunica dartost a tunica albugineához mély öltésekkel rögzítettük (52. ábra).



52. ábra 1 héttel a műtétet követően, a kötés eltávolítását követően

- A hímvesszőre paraffinos géz felett rugalmas szorító kötést helyeztünk, epicystostomiát húgycsőplasztika esetében alkalmaztunk. A makkot tartó U alakú öltéseket 1 hét elteltével távolítottuk el.

Első esetünkben 2 és fél év elteltével a húgycső pótlása céljából az ectopiás meatus externus és a sulcus coronarius közötti szakaszra szájnyalukahártyát ültettünk be (Bracka I.).

Eredmények

Az első két műtétet követően 4 és fél, és a harmadik után 1 és fél évre mindegyik hímvessző egyenes, bőr-, vagy makk- elhalást nem észleltünk. A merevedési képesség mindegyik esetben megtartott, PDE5 gátlót nem igényelnek. Mindhárom betegünk hüvelyi közösülést végzett zavartalanul. Első betegünk házasodni készül, ejakulációja a műtétet követően is megtartott.

A meglepően jó küllemi eredmény ellenére azonban mindhárom betegünk jelentős önértékelési problémával küzd és a nehézség megoldására szexuál pszichológust, pszichiátert megfizetni nem tudnak. Talán legkiegyensúlyozottabb életet a legsúlyosabb fejlődési rendellenességgel született és cystectomián átesett betegünk él, aki házasesetre készül. Ugyanakkor a Coffey műtétet követően 20 évvel az uréterek beszájadzásának szükülete, kétoldali praehydronephrosis és azotaemia nephrostomia behelyezését tette szükségessé. Az elvégzett virtuális CT vizsgálat felvetette endolumináris térszűkítő folyamat lehetőségét, melyet endoscoposan igazoltak és ennek sebészi eltávolítását tervezik. Ezt követően uréter felszabadítására és vizeletének deviálására készülünk.

Második betegünk házaseslete a jó sebészi eredmény ellenére megromlott, továbbá szeméremtestén kiújuló tályogok alakultak ki, melynek széles feltárását és ellátását tervezzük. A CT vizsgálaton felmerül a lehetősége, hogy a problémát az eddig hiányzónak hitt bal oldali vese okozhatja, mely a kismedencében helyezkedhet el, de a korábbi vizsgálatokon eddig nem került felismerésre. Házasesletével és házastársával szemben súlyos téveszméi vannak, szuicid szándékáról az urológiai kontrollok során próbáljuk lebeszélni.

Harmadik betegünk egyelőre panaszmentes, párkapcsolatban él. Bizakodva nézünk a jövőjére, még ha tudjuk is, hogy az első két esetünkben is a panaszok a műtétet követően 2. év után jelentkeztek.

A nehézségek ellenére mindhárom betegünk elégedett a hímvessző küllemével, működésével és a műtétet ismételten vállalnák.

Megbeszélés

A húgycső záródási elégtelenségével együtt, vagy ritkábban magában jelenlévő epispadiasis rendkívül összetett fejlődési rendellenesség, melynek gyermekkori helyreállítása valódi sebészi kihívás, így komoly felkészültséget és tapasztalatot igényel a gyermekurologus részéről [225,226]. Míg hazánkban az évi néhány műtétet több helyen végzik, a hatszor nagyobb népességű és a betegség magasabb incidenciájával rendelkező Egyesült Királyságban a helyreállítást szigorúan csak 2 központban hajtják végre. A kielégítő elsődleges ellátás ellenére sem ritka a hímvessző jelentős torzulata, mely serdülő-, vagy felnőtt- korban, a nemi érést és érdeklődést követően kerül felismerésre.

Az epispadiasis embriológiai oka napjainkig nem tisztázott, a betegséget jellemző anatómiai eltérésről kevés közlemény értekezik. Woodhouse és Kellet cavernosographia segítségével megmérte barlangostestek méretét és epispadiasisban csak a hosszban talált eltérést [228]. Silver egészséges és epispadiasisal született gyermekekben MRI vizsgálattal mérte a hímtag hosszát és azt találta, hogy csak a pendularis rész rövidebb, míg a crusok hossza azonos. Arra a megállapításra jutott, hogy ezen eltérés a corpus fejlődésének hiányából fakad [229]. Perovic és Djinovic 52 gyermekben végzett műtétjük kapcsán foglalták össze ismereteiket. Megállapították, hogy a corpus cavernosusok keresztmetszetükben nem körre, hanem háromszögre hasonlítanak, melyeknek van ventralis, mediális és laterális oldala. A dorsalis szög hegyes és rövid, fala itt jelentősen megvastagodott, melyet feltehetően a tunica albuginea kettőzöttsége okozhat. Ezen anatómia eltérést találták a görbület valódi okának, még a legdistalisabb rendellenességekben is. A görbület az egész hímvessző hosszában jelen van, így a ventralis és a dorsalis hossz kiegyenlítése, a hossz vesztesége nélkül kizárólag a dorsalis szakasz meghosszabbításával valósítható meg. A barlangostest mediális részén a rostos tok elvékonyodott és ezen a területen csak egy réteg található. Műtéteink során mi is észleltük a tunica vékonyságát a corpusok szétválasztása során. A neurovascularis köteget vizsgálva megállapították, hogy az esetek zömében ez a hímtag tövében dorsalisán indul, majd distal felé két oldalra fut és legtöbbször latero-ventralisan lép a makkba. Ugyanakkor ellentétben másokkal, eseteik 18%-ában ennek variációjáról is beszámolnak, amikor a köteg

dorsalisan egyben marad. Ilyenkor a köteg hossza rövidebb, így a hímvessző maximális megnyúlását akadályozza [230].

A mainzi munkacsoport 115 exstrophia és inkontinens epispadiasis miatt operált betegük gyermekkori teljes helyreállításának eredményeiről számolnak be, átlagosan 16.7 éves követési időt követően [231]. Összefoglalják a húgyhólyagzárás, az inkontinencia, a vizelet elterelés és a nemi szervek helyreállításával szerzett tapasztalataikat. Hímvessző összetett rekonstrukciót 32 fiúnál végeztek, melyből 11-nél maradt fenn hímtag görbület, de csak kettőjüket zavaró módon. A kozmetikai eredménnyel kizárólag ketten voltak elégedetlenek. Egyetlen betegük sem tud normálisan ejakulálni és gyermeket nemzeni. Ezzel szemben 5 fiúból mindegyik rendszeren ejakulált és ketten 4 gyermeket nemzettek, akikben külső nemi szervi helyreállítás nem történt (enyhébb rendellenesség mellett).

Reiner és munkatársai széleskörűen vizsgálta 14 exstrophíával született serdülő fiú és szülei viselkedését. Az irodalomban elérhető legmagasabb, de statisztikai vizsgálatra alacsony betegszám mellett minden esetben pszichoszexuális elégtelenséget állapítottak meg. A fiatal emberek közül kizárólag 2 vetközött le valaha valaki más jelenlétében, ketten maszturbáltak 16 éves kort követően és csak 8 fiúnak volt valaha barátja, melyek közül csak öten említettek nőneműt is. Összefoglalva azt találták, hogy a pszichoszexuális diszfunkció és anxietás általános érvényű és állandósult e fiatal emberekben, mely végső soron szociális és szexuális fejlődési zavarhoz vezetett. A betegek felében, a kedélyállapotban is jelentős fokú elégtelenséget találtak [232]. Saját betegeink rendszeres ellenőrzése során magunk is találkoztunk pszichoszexuális panaszokkal, melyen saját erőnk és tudásunk szerint próbáltunk segíteni. Szembesültünk az egészségellátó rendszer felkészületlenségével és azzal, hogy még a legtökéletesebben kivitelezett, bravúros sebészi ellátás sem elégséges a súlyos külső nemi szervi fejlődési rendellenesség kezelésében.

III/5. A női nemiszervek fejlődése és rendellenességei. Hüvelyképzés helye súlyos veleszületett adrenalis hyperplasiában (CAH)

Nőkben a genitális tuberculum növekedése és fejlődése alakítja ki a clitorist. A gát képletei nem egyesülnek a középvonalban és az urogenitális lemezek az introitus mindkét oldalán megmaradnak és a kisajkak, a kétoldali labia minorist alkotják. A labioscrotalis lemezekből a nagyajkak fejlődnek -labia major es- melyek hátul a végbél előtt találkoznak. A húgycső meatus externusa a hymen által a külvilág felé részben lezárt vagina előtt nyílik (36. ábra).

A paramesonephrotikus csatorna (Müller-cső) fejlődésének rendellenességei

A Müller- cső egyesülésének elégtelensége különböző súlyosságú méh és hüvely fejlődési rendellenességet okoz. A fúzió hiányának súlyosságtól függően kialakulhat kettős méh, teljes, vagy részleges septummal középvonalában, egy vagy kettős hüvellyel. Ritkán az egyik uterus rész csökevényes, vagy hiányozhat is.

Veleszületett adrenalis hyperplasia

A congenitális adrenalis hyperplasia a leggyakoribb az intersex csoportba sorolt megbetegedések közül (80%). A Müller- cső fejlődése zavartalan, de egy szteroid termelő enzim hibájának következtében a vég hormon mennyisége csökkent. Ennek következtében a mellékvesék, a hormonális egyensúlytalanságot kijavítandó, nagy mennyiségben köztes androgén hormonokat termelnek, melyek az XX genotípusú embriókban férfias típusú fenotípust alakítanak ki. A hímvessző növekedésnek indul, mely születéskor hypospadiasishoz hasonló küllemű lehet. Az introitus bezáródik, a hüvely és a húgycső a gáton való nyílásuk előtt egy közös járatban fejlődik. Gonádok fizikális vizsgálattal nem tapinthatók.

Hüvelyképzés helye súlyos veleszületett adrenalis hyperplasiában (CAH)

A congenitális adrenalis hyperplasia a leggyakoribb intersex megbetegedés (80%). A fejlődési rendellenesség során az introitus bezáródik, a hüvely és a húgycső a gáton való nyílásuk előtt egy közös járatban fejlődik, így a lány újszülöttben magasan és csökevényesen fejlett hüvely található. A túlfejlett clitoris mielőbbi ellátása nem kérdéses, de a hüvely gáti megnyitása komoly sebészi kihívást és bonyolultsága miatt következményes további helyreállító beavatkozásokat feltételez. Célunk volt a vaginoplastica serdülőkori ellátás eredményességének hosszú távú megismerése volt.

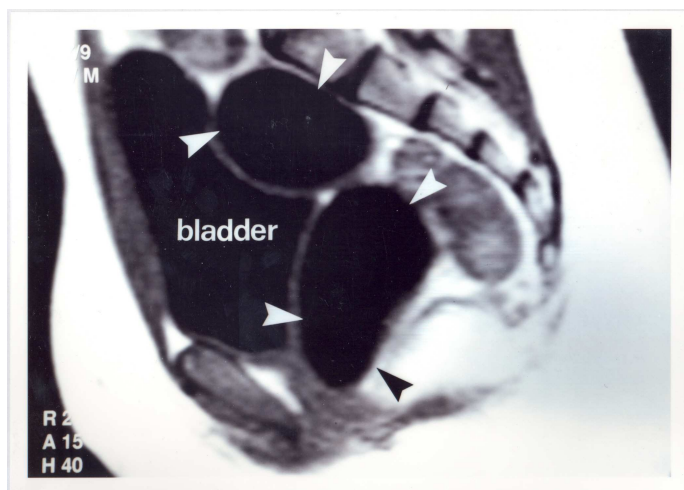
A leánygyermek congenitalis adrenalis hyperplasiával (CAH) született és súlyos virilizációs jeleket mutatott. Újszülöttkorában clitorisplasticát végeztünk, a hüvely helyreállításától viszont eltekintettünk a rövid vagina és a hosszú urogenitalis sinus láttán. A műtét során jelentős mennyiségű fitymabőrt hagytunk érintetlenül, hogy egy későbbi helyreállítás során azt felhasználhassuk. A külső nemi szervek 3 hónapos korban végzett kontrasztanyag vizsgálat során csökevényes hüvely ábrázolódott, mely magasan összeköttetésben állt az urogenitális sinussal (53. ábra).



53. ábra Genitogram 3 hónapos korban. A hüvely magas helyzetben látható.

Kezelés

A gyermek 9 évesen kezdett serdülni, ekkor a kismedence MR-vizsgálat kimutatta, hogy a hüvely növekedett, valamint a vagina és az urogenitalis sinus közti összeköttetés lefelé, a gát irányába tolódott (54. ábra). A műtét során a hüvelyt egyszerűen, bőrlebeny vagy a medence megnyitása nélkül kiveztük a nagyajkak közé, majd a fityma bőréből helyreállítottuk a kisajkak. A hüvelybemenet nem szűkült be a műtét utáni 5 évben.



54. ábra Kismencedei MR felvétel 9 éves korban. A húgyhólyag mögött látható a hüvely (gyakorlatilag a gáton nyílik). A hüvely feletti képlet a méh ábrázolódik.

Megbeszélés

A congenitalis adrenalis hyperplasiában szenvedő betegek korai feminizáló genitoplasticája során gyakran van szükség kiterjedt bőrlebensyre. A bőrátültetés magában hordozza annak a veszélyét, hogy szőrtüszők kerüljenek az új hüvelybe és a későbbiekben szűkület alakulhat ki a bőr/nyálkahártya határon. Más eljárás, mint pl. a Passerini-műtét komoly technikai felkészültséget igényel, ugyanakkor ez sem szünteti meg minden esetben a hüvely szűkületét. A szűkület súlyos problémát jelent a betegnek, mely miatt többszöri tágítást vagy újabb műtétet kell végezni [233]. A substitúciós vaginoplastica során bélkacsal hidalgják át a szeméremtest és a magasan véget érő hüvely közti hiányt. A módszer hátránya, hogy felléphet a hüvely előreesése vagy szűkülete, a nyáktermelődés elkerülhetetlen és némi érzésvesztés fordulhat elő [234]. Az urogenitális sinus anorectális megközelítésből végzett teljes felszabadításának műtéttechnikája bonyolult és a műtét hosszú távú eredményei még nem állnak rendelkezésre. Mindezek ellenére az urogenitális sinus és a cloaca rekonstrukciók tapasztalatai alapján megállapíthatjuk, hogy a rendellenesség kezelésének legelőnyösebb módja az urogenitális sinus felszabadítása, melynek során a húgycsövet és a hüvelyt együtt vezetik le a közel normális felépítésű szeméremtestbe [235]. A beavatkozást legjobb az élet első hónapjaiban vagy éveiben elvégezni, mivel a sebgyógyulás alatt szükség lehet colostomiára. A gyermek és a szülők számára is könnyebb elfogadni és kezelni a colostomiát a korai életszakaszban. Tapasztalatunk szerint, ahogy beszámolónkból is kitűnik, az eljárás

kiemelt jelentőségű a hosszú urogenitális sinussal rendelkező, kifejezetten virilizált CAH-ben szenvedő gyermekek esetén.

A hüvely korai helyreállító műtéteinek többsége korrekcióra szorul a serdülőkor idején [236]. Jelenleg nem ismert, hogy az urogenitális mobilizáció is hasonló hátrányokkal jár-e. Ugyanakkor a fiatal felnőttkorban végzett, a nemi szerveket érintő nagyobb műtét időzítése és a műtéti eljárás megválasztása különleges megfontolást igényel, hiszen ez az életszakasz nagy jelentőségű a szexuális öntudat, a nemi hovatartozás és önbecsülés szempontjából. A korai műtét ellen szól, hogy megfelelő hormonális viszonyok mellett valószínűleg természetesen is megnagyobbodik a hüvely serdülőkorban. A megnagyobbodást előidézheti a hüvelybemenet szűkülete miatt hosszú ideje fennálló folyadék-levezetési zavar, s az ennek következtében fellépő szövettágulás is. Emiatt jelenleg az a véleményünk, hogy mivel a korai életévekben nem létszükséglet a normális hüvely, a CAH-ben szenvedő gyermekek többségénél nem sürgős a hüvely helyreállítása. A hüvely pubertáskori természetes növekedése és fejlődése jelentős előnyökkel járhat: csökkenti a műtét kiterjedését, melyet ekkor egy teljesen erezett, beidegzett és megfelelően nedves hüvelyi környezetben végezhetünk el. A műtét időpontjának kiválasztásához további, jelentős megfontolások szükségesek. Figyelembe kell vennünk a nemi rendellenesség és a nemi szerveken végzett jelentős műtét lelki hatásait a pszichológiailag különösen sérülékeny kamaszkorban.

III/6. Összefoglalás, következtetések

A hímvessző veleszületett görbületének tanulmányozása során klinikai megfigyelésekkel pontosítottuk a kórfolyamat alaktani – működésbeli sajátosságait. Ezekhez igazodó helyreállító műtéti gyakorlatot fejlesztettünk ki, mely a különböző torzulatok esetén is hosszútávon jó eredmények elérésére képes.

A distalis hypospadiasis különböző változatainak kezelésére módosított módszert alkalmaztunk, mely jelentős funkcionális és kozmetikai javulást eredményezett.

A hypospadiasis hosszú távú eredményességének vizsgálatában összefoglalásként elmondhatjuk, hogy mint azt eredményeink is mutatják, a betegeknek a helyreállító műtét hosszútávú elégedettsége nincs összefüggésben a sebészi eredmény objektíven mérhető adataival. A szubjektíven megítélhető adatok -beleértve a külső nemi szervek és az egész test

kinézetét, a szexuális élet gyakoriságát és a szexuális élettel való elégedettséget- azonban szoros kapcsolatban vannak a műtéttel való elégedettséggel, és a betegek nagy többsége teljesen elégedett a Denis-Browne féle műtét eredményeivel, melynek küllemi eredményei kifogásolhatók. Felmérésünk szerint a hímvessző és a húgycső alaki-működésbeli rendellenességének megszüntetésén túl az egyéb tényezőket, az egyén pszichoszexuális fejlődését is figyelembe kell venni, amikor egy újfajta műtéti módszert alkalmazunk a hypospadiasis helyreállítására.

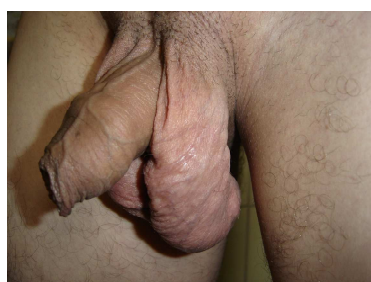
Súlyos epispadiasis és exstrophia vesicae urinariae következtében felnőttkorban is fennálló, súlyos hímvessző deformitás szakmailag felkészült központokban, hazánkban is kezelhető. Középtávú eredményeink alapján, e betegek szoros ellenőrzése feltétlenül indokolt, mely során az összetett veleszületett urológiai és következményes egyéb szabálytalanságok, megbetegedések is idejében felismerhetőek. Továbbá, a helyreállító urológiai ellátással párhuzamosan szükség lenne a nemi szervi fejlődési rendellenességben szenvedők szakszerű lelki támogatására is, mely a jó sebészeti eredmény mellett magasabb színvonalú életet biztosíthatna a betegek számára.

Veleszületett, súlyos adrenalis hyperplasiában a késői hüvely helyreállító műtét nagyon jó eredménnyel jár. A beavatkozás sokkal kisebb műtéti megterhelést és kevésbé kiterjedt sebészi technikát igényel a korai rekonstrukcióval szemben. Vizsgálatunk ugyanakkor nem alkalmas arra, hogy ez alapján el tudjuk dönteni, hogy korai műtét annak minden komplikációjának veszélyével és további rekonstrukciók igényével ellensúlyozza-e a későbbi, serdülőkorban, vagy fiatal felnőttkorban végzett műtét esetleges szexuális öntudatban való károsodásának a veszélyét.

IV. HEREVISZÉRTULAG LAPAROSZKÓPOS MŰTÉTE GYERMEK- ÉS SERDÜLŐKORBAN – EREDMÉNYEK A NEMZŐKÉPESSÉGBEN

IV/1. Gyermek- és serdülőkori varicokele laparoszkópos műtéti megoldása

A hereviszértágulat egy olyan, csaknem mindig baloldalon jelentkező fejlődési rendellenesség, mely általában serdülőkorban, vagy később, fiatal felnőttkorban kerül felismerésre (55.ábra). Az anatómiai viszonyok a feltételezetten örökölt kötőszöveti- és vénabillentyű- elégtelenség következtében kialakult értágulat a here vérellátását rontva, annak fejlődését, majd későbbi korban a hímvarsejtképződést is befolyásolja.



55. ábra Kifejezett bal oldali hereviszértágulat

A hereviszértágulat (varicokele) műtéti megoldásáról legelőször 1885-ben Barwell közleményében olvasunk [237]. Annak ellenére, hogy az óta már sokféle beavatkozást írtak le, még napjainkban sincs egyetértés a kezelés módjáról.

A laparoszkópia, melynek története a XX. század elejére nyúlik vissza, napjainkra fényes pályát futott be. Az 1911-ben végzett első hasüregi vizsgálódásoktól kezdve mára eljutottunk a műholdak segítségével földrészekén átnyúló, robotok által asszisztált laparoszkópos beavatkozásokig. A gyermekuroológiában laparoszkópot először, a sebészt diagnosztikus kérdés elé állító, nem tapintható here felismerésére használták [238]. Az első terápiás urológiai beavatkozások egyike bal oldali hereviszértágulat laparoszkópos úton való megoldása volt [239].

A Heim Pál Gyermekkorház urológiai osztályán a laparoszkópos műtétek 1996-ban történő bevezetése óta alkalmazzuk a laparoszkópos módszer, panaszt okozó tágult v. testicularis lekötésére.

Betegek és módszer

A Fővárosi Önkormányzat Heim Pál Gyermekkorháza Urológiai- sebészeti osztályán végzett 100 varicokele műtét 5 éves eredményét mutatjuk be. A beavatkozás javallatát valamennyi esetben Walsalva kísérettel igazolt bal oldali here véna tágulat képezte. A beavatkozások előtt az első 65 betegben minden esetben hasi és hereultrahangvizsgálatot végeztünk, esetleges retroperitonealis térszűkítő folyamatot kizártunk. A tág vénák műtét előtti és utáni keringési vizsgálata color Doppler vizsgálattal történt, a műtét eredményességének és az artéria testicularis megtartottságának meghatározása a műtétet megelőzően és 6 héttel követően. A műtét után a betegek pár óra múlva felkeltek. Másnap reggel saját lábukon távoztak.

Hiba! A mezők szerkesztésével nem hozhatók létre objektumok.

56. ábra Laparoszko pos varicokele operáció műtéti felvétele

Az elvégzett műtétek (56. ábra) során súlyosabb műtéti vagy poszt operatív szövödmény nem volt. Négy alkalommal a Veress-tű praepéritonealis helyzete miatt CO₂ jutott a hasfal rétegei közé, ezek közül egyben scrotalis emphysema is kialakult. Ez egy gyermekben sem okozott komplikációt. Poszt operatív fájdalomcsillapítást mindössze hat gyermek igényelt.

Betegeinket rendszeresen ambulánsan ellenőriztük. Az átlagos utánkövetés 5 év, ez idő alatt öt (2.0%) serdülőnél találtunk recidívát, melyek minden esetben a műtétet követő fél éven belül jelentkeztek. Ezen esetekben 3 hónap múlva scrotalis feltárásból a tágult vénákat kiirtottuk. A műtétet követően hydrocele két betegben (2.0%) alakult ki. Az első 65 műtétnél a beavatkozást követő hat-héttel végzett color Doppler ultrahangvizsgálaton minden esetben jó keringés volt kimutatható a herékben.

Megbeszélés

A gyermekurologiai gyakorlatban a laparoszko pot először a nem tapintható herék felismerésére használták [238]. Javallati körét viszonylag gyorsan kiterjesztették, főként az urológiai sebész ellátás terén. Ma már rutinszerűen használják hereviszértágulat esetén a vena testicularis lekötésére [238-243]. Kiterjedtebb műtétek (nephrectomia, haeminephrectomia,

pyelum plasztika, ureterotomia) laparoszkópos végzése az arra felkészült gyermekuroológiai központokban történik.

A laparoszkópia kivitelezése nagyobb gyermekben a felnőttekéhez igen hasonló. Kisebb (8 év alatti) gyermek esetében figyelembe kell venni, hogy az elülső hasfal és a hasi szervek közti távolság rövid és ezért az eszközök bevezetésekor fokozott óvatossággal kell eljárni. A hashártya elülső fala rugalmas, kevésbé tapad a fasciához, ezért gyakran az eszköz maga előtt tolja, így a CO₂ a preperitoneumba kerülhet. A vékony hasfal mellett a gáz könnyebben elszökhet, subcutan emphysema alakulhat ki. A húgyhólyag a kismedencéből már közepesen telt állapotban is előbukik, könnyen sérülhet, ezért fontos a hólyag kiürítése műtét előtt.

A laparoszkópia legelterjedtebb indikációs területe a gyermekuroológiában a nem tapintható herék diagnosztikája [237]. A laparoszkóp kiválóan alkalmas a hasüregben elhelyezkedő here kimutatására, vitathatatlanul megbízhatóbb, és pontosabb, mint az ismert radiológiai vizsgáló módszerek (ultrahangvizsgálat, computer tomográfia, mágneses rezonancia vizsgálat). Könnyen megállapítható a here agenesia is. Retineált heréjűekben a here mintegy 10-15%-ban nem tapintható, sőt e szám még magasabb is lehet, minthogy nagyban függ a fizikális vizsgálatot végző orvos jártasságától. Fontos, hogy gyakorlott vizsgáló állapítsa meg a here helyzetét vagy állítsa fel az abdominális here diagnózist, és ezzel együtt a laparoszkópia indikációját.

A varicokele ellátásának számos lehetősége ismert. A laparoszkópos beavatkozásnak előnyei: kellő gyakorlattal könnyen és rövid idő alatt elvégezhető az optikai rendszer segítségével a műtési terület alaposan áttekinthető. Vénás kompressziót előidézve, a kollaterális vénák is felismerhetők és elláthatók. Sokan a laparoszkópos ligatura során a vénával együtt az arteria testicularist is átvágják. Vitatott volt, hogy ez a here károsodását okozza-e. Az eddigi megfigyelések arra utalnak, hogy a belső inguinalis gyűrűtől cranialisan végzett átvágás nem jár here atrophíával, ettől distalisan azonban óvakodni kell az arteria átvágásától. A beavatkozások eredményességét varicokele-műtét után recidíva-aránnyal (és felnőttkorban a spermakép javulásával) állapíthatjuk meg. Az eddig ismert eljárások után a recidíva-arányt 20-25 %-ban adják meg [244]. Ismert, hogy az inguinalis műtétek után főleg gyermekekben gyakran alakult ki hydrocele. Eddig operált betegeinkben egy esetben találtunk recidívát, illetve hydrocelét.

Összegezve, a laparoszkópia a gyermekuroológia egyes kórképeiben bizonyítottan nagy előnyt jelent a diagnosztikában és a terápiában. A kisebb műtési megterhelés, a kis metszések kedvező kozmetikai eredménye, a gyors felépülés, a kevesebb műtét utáni fájdalomcsillapító

alátámasztja a laparoscópia létjogosultságát. Eredményeinket tekintve hasznosnak és követendőnek tartjuk a módszer alkalmazását. Betegeink a műtétet jól viselték, csak néha számoltak be a műtéti sebek enyhe fájdalmáról, mely intra operatíván lokálisan befecskendezett Marcainnal csökkenthető. Előfordult diffúz hasi diszkomfort érzés, melyet az inszufflálás következtében a hasi izmok megfeszülését követő hasizomláz okozott.

IV/2. Nemzőképesség vizsgálata laparoszkópos varicokelectomia után.**Bevezetés**

A hereviszértágulat a here vérkeringésének és anyagcseréjének elégtelensége miatt a spermiogenezist és így az egyed megtermékenyítőképességét rontja. Gyermekek- és serdülőkorban már igazoltuk a laparoszkópia létjogosultságát, eredményességét a varicokele műtéti ellátásában. Varicokele a férfiak 11%-ában található, míg a normál referenciaértékeket el nem érő pathozoospermiák esetén prevalenciája 25%. A herevisszér-tágulat és a fertilitás közötti kapcsolat nem teljesen tisztázott, de az igazolást nyert, hogy a varicokele előfordulása korrelál a hereméret csökkenésével, a spermakép romlásával és a Leydig sejtek funkciójának károsodásával. Bár az irodalomban továbbra is vitatott a kezelés terhességi rátát növelő hatása, a legfrissebb randomizált és megfelelően kontrollált klinikai vizsgálatok eredményei egyértelműen igazolták, hogy a varicokele sebészi megoldása a korábban subnormális spermaparaméterek javulását eredményezi [245].

A műtéti kezelés több módszere ismert és használt. A mikrosebészeti műtét mellett a laparoszkópos műtéti eljárás esetén találkozunk a legkisebb recidíva aránnyal és legkevesebb komplikációval. Ezt a műtéti eljárást az érvényben lévő szakmai irányvonalak is kiemelten alkalmas módszernek véleményezik.

Célunk volt vizsgálni a laparoszkópos varicokelectomia sikerét felnőttekben is különös tekintettel a fertilitás vonatkozásában. A Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján 2004 és 2008 között varicokele miatt laparoszkóppal operált férfiak megtermékenyítőképességét vizsgáltuk. Figyeltük továbbá a műtét megbízhatóságát és sebészi eredményességét is felnőtt populációban.

Betegek és módszer

Felnőttekben felismert varicokelés betegeinkben meghatároztuk a műtét előtti spermaképet mikroszkópos módszerrel, meghatároztuk az egyének megtermékenyítőképességét és ezek eredményét összehasonlítottuk a 6 hónappal műtét utáni ondóvizsgálattal. Az andrológiai vizsgálat adatait a kiújulás gyakoriságával is összevetettük a laparoszkópos megoldást követően.

Eredmények

A vizsgált idő alatt összesen 181 laparoszkópos varicokelectomiát végeztünk, melyből 178 műtétet fejeztük be minimálisan invazív úton. 3 férfinban feltárássra kényszerültünk kifejezett hasi letapadások, összenövések miatt. A betegek átlagos életkora 27,4 év (16-47év) volt. 18 betegünk volt fiatalabb, mint 18 éves. Betegeink zömében a bal oldali visszer panaszt okozott (110/178, 61.7%). Ezzel szemben csak 10.1%-uk (18/178) heréje volt a normálnál (15ml) kisebb. Csökkent nemzőképességet a betegek 67.2%-ában találtunk. 28 beteg (15.7%) érkezett korábbi varicokele műtét kiújulása miatt. Legalább 6 hónappal a műtétet követően végzett vizsgálat a spermiogenezis javulását a betegek 2/3-ában, normalizálódott spermaképet a betegek 1/3-ában mutatott ki.

Következtetés

Vizsgálatainkkal igazoltuk, hogy a fiatal felnőttkorban elvégzett laparoszkópos hereviszértágulat műtét az esetek jelentős részében javítja, vagy normálissá teszi a spermaképet, vagyis jelentősen segíti a természetes megtermékenyítés valószínűségét. Az eredmények azt is alátámasztják, hogy abban az esetben is jótékony hatású a műtéti kezelés, amikor normális spermaképre a műtétet követően sem számíthatunk, de a beavatkozás segíti a mesterséges megtermékenyítés során felhasználható hímivarsejtek életképességét és mozgékonyosságát. A fent tárgyalt klinikai vizsgálat nagy létszámú betegcsoport adatait mutatja be. A 181 laparoszkópos varicokele műtét után a páciensek közel kétharmadánál észleltünk a beavatkozást megelőzően pathozoospermiát, a postoperatív 6 hónapos kontroll során az esetek kétharmadában igazoltuk a spermakép javulását. Ez egybecseng a nemzetközi irodalmi adatokkal, és alátámasztja a napjainkban érvényes szakmai irányvonalakat [246].

Mindezek szerint a műtéti kezelés a subnormális spermaparamétereket mutató, klinikai varicokelék esetén indokolt, a laparoszkópos technikai az egyik legalkalmasabb módszer a beavatkozás elvégzésére.

IRODALOM

1. Cuckow PM, Nyirády P: Embryology of the Urogenital Tract; in Gearhart JP, Rink RC, Mouriquand PDE (ed): Pediatric Urology. Philadelphia, W.B. Saunders, 2001; pp 3-13.
2. Cuckow PM, Nyirády P, Winyard PJD: Normal and abnormal development of the urogenital tract. *Prenat Diag* 2001;21:908-916.
3. Thiruchelvam N, Nyirady P, Peebles DM, Fry CH, Cuckow PM, Woolf AS: Urinary outflow obstruction increases apoptosis and deregulates bcl-2 and bax expression in the fetal ovine bladder. *Am J Pathol* 2003;162(4):1271-1282.
4. Rohrmann D, Zderic SA, Duckett JW Jr, Levin RM, Damaser MS: Compliance of the obstructed fetal rabbit bladder. *Neurourol Urodyn* 1997;16(3):179-189.
5. Fry CH, Wu C, Mundy AR: Bladder instability and detrusor smooth muscle function. *Exp Phys* 1999;84:161-169.
6. Attar R, Quinn F, Winyard PJ, Mouriquand PD, Foxall P, Hanson MA, Woolf AS: Short-term urinary flow impairment deregulates PAX2 and PCNA expression and cell survival in fetal sheep kidneys. *Am J Pathol* 1998;152(5):1225-1235.
7. Smeulders N, Woolf AS, Wilcox DT: Smooth muscle differentiation and cell turnover in mouse detrusor development. *J Urol* 2002;167(1):385-390.
8. Nyirady P, Thiruchelvam N, Fry CH, Godley ML, Winyrd PJ, Peebles DM, Woolf AS, Cuckow PM: Effects of in utero bladder outflow obstruction on fetal sheep detrusor contractility, compliance and innervation. *J Urol* 2002;168:1615-1620.
9. Peters CA: Obstruction of the fetal urinary tract. *J Am Soc Nephrol* 1997;8(4):653-663.
10. Tanagho EA: Surgically induced partial urinary obstruction in the fetal lamb. II. Urethral obstruction. *Invest Urol.* 1972;10(1):25-34.
11. Fry CH, Wu C, Mundy AR: Bladder instability and detrusor smooth muscle function. *Exp Phys* 1999;84:161-169.
12. Wu C, Bayliss M, Newgreen D, Mundy, AR, Fry CH: A comparison of the mode of action of ATP and carbachol on isolated human detrusor smooth muscle. *J Urol* 1999;162:1840-1847.
13. Bayliss M, Wu C, Newgreen D, Mundy, AR, Fry CH: A quantitative study of atropine-resistant contractions in human detrusor smooth muscle, from stable, unstable and obstructed bladders. *J Urol* 1999;162:1833-1839.
14. Coplen DE, Macarak EJ, Levin RM.: Developmental changes in normal fetal bovine whole bladder physiology. *J Urol.* 1994;151(5):1391-1395.

15. Baskin L, Meaney D, Landsman A, Zderic SA, Macarak E.: Bovine bladder compliance increases with normal fetal development. *J Urol.* 1994;152(2 Pt 2):692-695.
16. Mevorach RA, Kogan BA.: Fetal lower urinary tract physiology: in vivo studies. *Adv Exp Med Biol.* 1995;385:85-91.
17. Olsen LH, Dalmose AL, Swindle MM, Jorgensen TM, Djurhuus JC: Male fetal pig lower urinary tract function in mid second and early third trimester of gestation. *J Urol.* 2001;165(6 Pt 2):2331-2334.
18. Burnstock G, Cocks T, Crowe R: Evidence for purinergic innervation of the anococcygeus muscle. *Br J Pharmacol* 1978;64(1):13-20.
19. Creed KE, Callahan SM, Ito Y: Excitatory neurotransmission in the mammalian bladder and the effects of suramin. *Br J Urol* 1994;74(6):736-743.
20. Kogan BA, Iwamoto HS: Lower urinary tract function in the sheep fetus: Studies of autonomic control and pharmacologic responses of the fetal bladder. *J Urol* 1989;141:1019-1024.
21. Bradley WE, Long DM: Morphology of the developing mammalian bladder. *Inv Urol* 1969;7:66-69.
22. Szell EA, Somogyi GT, De Groat WC, Szigeti GP.: Developmental changes in spontaneous smooth muscle activity in the neonatal rat urinary bladder. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003;285(4):R809-16.
23. Hoyes, A.D., Ramus, N.I. and Martin, B.G.H.: Ultrastructural aspects of the development of the innervation of the vesical musculature in the 70 day human fetus. *Investigative Urology* 1973;10(4): 307- 312.
24. Woolf AS and Thiruchelvam N: Congenital obstruction uropathy: Its origin and contribution to end- stage renal disease in children. *Adv Ren Replace Ther.* 2001;8:157-163.
25. Freedman AL, Qureshi F, Shapiro E, Lepor H, Jacques SM, Evans MI, Smith CA, Gonzalez R, Johnson MP: Smooth muscle development development in the obstructed fetal bladder. *Urology.* 1997;49:104-107.
26. Kim KM, Kogan BA, Massad CA, Huang YC: Collagen and elastin in the obstructed fetal bladder. *J Urol.* 1991;146:528-531.
27. Peters CA, Bolkier M, Bauer SB, Hendren WH, Colodny AH, Mandell J and Retik AB: The urodynamic consequences of posterior urethral valves. *J Urol.* 1990;144:122-126.

28. Workman SJ and Kogan BA: Fetal bladder histology in posterior urethral valves and the prune belly syndrome. *J Urol.* 1990;144:337-339.
29. Holmdahl G: Bladder dysfunction in boys with posterior urethral valves. *Scand J Urol Nephrol. Suppl.* 1997;188:1-36.
30. Karim O, Cendron M, Mostwin JL, Gearhart JP: Developmental alterations in the fetal lamb bladder subjected to partial urethral obstruction in utero. *J Urol.* 1993;150:1060-1063.
31. Peters CA, Peters CA, Vasavada S, Dator D, Carr M, Shapiro E, Lepor H, McConnell J, Retik AB, Mandell J: The effect of obstruction on the developing bladder. *J Urol.* 1992;148: 491-496.
32. Peters CA, Freeman MR, Fernandez CA, Shepard J, Wiederschain DG, Moses MA: Dysregulation proteolytic balance as the basis of excess extracellular matrix in fibrotic disease. *Am J Physiol.* 1997;272:R1960-1965.
33. Levin RM, Macarak E, Howard P, Horan P and Kogan BA: The response of fetal sheep bladder tissue to partial outlet obstruction. *J Urol.* 2001;166:1156-1160.
34. Suzuki H and Kokubun S: Subtypes of purinoreceptors in rat and dog urinary bladder smooth muscles. *Br J Pharmacol.* 1994;112:117-122.
35. Zhao M, Bo X, Neely CF and Burnstock G: Characterisation and autoradiographic localisation of [3H] alpha, beta- methylene ATP binding sites in cat urinary bladder. *Gen Pharmacol.* 1996;27:509-512.
36. Fry CH, Gallegos CR and Montgomery BS: The actions of extracellular H⁺ on the electrophysiological properties of isolated human detrusor smooth muscle cells. *J Physiol.* 1994;480(Pt 1):71-80.
37. Kim KM, Kogan BA, Massad CA, Huang YC: Collagen and elastin in the normal fetal bladder. *J Urol.* 1991;146:524-527.
38. De Gennaro, M., Capitanucci, M-L., Mosiello, G., Caione, P. and Silveri, M.: The changing urodynamic pattern from infancy to adolescence in boys with posterior urethral valves. *BJU Int.* 2000;85:1104-1108.
39. Tanagho EA: Anatomy of the Genitourinary Tract. In: Tanagho EA & Jack McAninch W Eds. *Smith's General Urology*, 15th edition. Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2000;pp 1-16.
40. Davis JA, Hagedoorn JP, Bergmann LL: Anatomy and Ultrastructure of the Ureter. In: Bergman H Eds: *The ureter*, 2nd edition. Springer, New York. 1981;pp 55-70.

41. Copenhaver WM, Johnson DD Eds: The urinary system. In Bailey's Textbook of Histology, 14th ed. Baltimore, Williams & Wilkins. 1958;pp.415-436.
42. Chambers R, De Renyi GS: The structure of cells in tissues as revealed by microdissection. 1. The physical relationships of the cells in epithelia. *Am J Anat.* 1925;35:385.
43. Waldeyer W: Ueber die sogenannte Ureter scheide. (Verhandlung der Anatomischen Gesellschaft.) *Anat Anz.* 1892;7:259.
44. Wood Jones F Eds: Buchanan's Manual of Anatomy. London, Bailliere, Tindall, and Cox, 1953;p. 882.
45. Hannappel J, Golenhofen K: Comparative studies on normal ureteral peristalsis in dogs, guinea-pigs and rats. *Pflugers Arch* 1974;348:65-76.
46. Tsuchida T, Morita T, Harada T, Kimura Y: Initiation and propagation of canine renal pelvis peristalsis. *Urol Int.* 1981;36:307-314.
47. Lang RJ, Exintaris B, Teele ME, Harvey J, Klemm MF: Electrical basis of peristalsis in the mammalian upper urinary tract. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1998;25:310-321.
48. Lang RJ, Takano H, Davidson ME, Suzuki H, Klemm MF: Characterization of the spontaneous electrical and contractile activity of smooth muscle cells in the rat upper urinary tract. *J Urol.* 2001;166:329-334.
49. Tahara H: The three dimensional structure of the musculature and the nerve elements in the rabbit ureter. *J Anat.* 1990;170:183-191.
50. Smith RD, Borisova L, Wray S, Burdyga TV: Characterisation of the ionic currents in freshly isolated rat ureter smooth muscle cells: evidence for species-dependent currents *Pflugers Arch - Eur J Physiol.* 2002;445:444-453.
51. Santicioli P, Maggi CA: Myogenic and neurogenic factors in the control of pyeloureteral motility and ureteral peristalsis. *Pharmacol Rev.* 1998;50:683-721.
52. Burdyga TV, Wray S: The effect of cyclopiazonic acid on excitation-contraction coupling in guinea-pig ureteric smooth muscle: role of the sarcoplasmic reticulum. *J Physiol (Lond)* 1999;517:855-865.
53. Maggi CA, Santicioli P, Giuliani S: Role of cyclic AMP and protein kinase A in K^+ channel activation by calcitonin gene-related peptide (CGRP) in the guinea-pig ureter. *J Auton Pharmacol.* 1995;15(5):403-19.
54. Burdyga TV, Wray S: Sarcoplasmic reticulum function and contractile consequences in ureteric smooth muscles. What is the role of the Sarcoplasmic reticulum in smooth muscle. Wiley press for the Novartis Foundation. 2002;pp 208-220.

55. Seki N, Suzuki H: Electrical properties of smooth muscle cell membrane in renal pelvis of rabbits. *Am J Physiol.* 1990;259:F888-F894.
56. Lammers WJ, Ahmad HR, Arafat K: Spatial and temporal variations in pacemaking and conduction in the isolated renal pelvis. *Am J Physiol.* 1996;270:F567-F574.
57. Constantinou CE, Hrynczuk JR: Urodynamics of the upper urinary tract. *Invest Urol.* 1976;14:233-240.
58. Constantinou CE, Yamaguchi O: Multiple-coupled pacemaker system in renal pelvis of the unicalyceal kidney. *Am J Physiol.* 1981;241:R412-R418.
59. Constantinou CE, Granato JJ, Govan DE: Dynamics of the upper urinary tract: V-Accommodation in the rate and stroke volumes of ureteral peristalsis as a responses to transient alterations in urine flow rate. *Invest Urol.* 1974;29:249-264.
60. Gosling J, Dixon JS: Structural evidence in support of an urinary tract pacemaker. *Br J Urol.* 1972;44:550-560.
61. Gosling J, Dixon JS: Species variations in the location of upper urinary tract pacemaker cells. *Invest Urol.* 1974;11:418-423.
62. Lang RJ, Klemm MF: Interstitial cell of Cajal-like cells in the upper urinary tract. *J CellMolMed.* 2005; 9:543-556.
63. Lang RG, Hashitani H, Tonta MA, Parkington HC, Suzuki H: Spontaneous electrical and Ca^{2+} signals in typical and atypical smooth muscle cells and interstitial cell of Cajal-like cells of mouse renal pelvis. *J Physiol.* 2007;583.3 pp 1049-1068.
64. Schwentner C, Oswald J, Lunacek A, Fritsch H, Deibl M, Bartsch G, Radmayr C: Loss of interstitial cells of Cajal and gap junction protein connexin 43 at the vesicoureteral junction in children with vesicoureteral reflux. *J Urol.* 2005;174(5):1981-6.
65. Zhang Y, Lang RJ: Effects of intrinsic prostaglandins on the spontaneous contractile and electrical activity of the proximal renal pelvis of the guinea-pig. *Br J Pharmacol.* 1994;113:431-438.
66. Lang RJ, Zhang Y, Exintaris B, Vogalis F: Effects of nerve stimulation on the spontaneous action potentials recorded in the proximal renal pelvis of the guinea-pig. *Urol Res.* 1995;23:343-350.
67. Lang RJ, Zhang Y: The effect of K channel blockers on the spontaneous electrical and contractile activity in the proximal renal pelvis of the guinea-pig. *J Urol.* 1996;155:332-336.

68. Lang RJ, Tonta MA, Zoltkowski BZ, Meeker WF, Wendt I, Parkinson HC: Pyeloureteric peristalsis: role of atypical smooth muscle cells and interstitial cells of Cajal-like cells as pacemakers. *J Physiol.* 2006;576:695-705.
69. Ganitkevich VY, Isenberg G: Efficacy of peak Ca^{2+} currents (I_{Ca}) as trigger of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} release in myocytes from the guinea-pig coronary artery. *J Physiol.* 1995;484:287-306.
70. Kamishima T, McCarron JG: Depolarization-evoked increases in cytosolic calcium concentration in isolated smooth muscle cells in rat portal vein. *J Physiol.* 1996;492:61-74.
71. Taggart MJ, Wray S: Contribution of sarcoplasmic reticular calcium to smooth muscle contractile activation: gestational dependence in isolated rat uterus. *J Physiol.* 1998;511:133-144.
72. Somlyo AP, Somlyo AV: Signal transduction and regulation in smooth muscle. *Nature* 1994;372:231-236.
73. Burdyga TV, Taggart MJ, Wray S: Major difference between rat and guinea-pig ureter in the ability of agonists and caffeine to release Ca^{2+} and influence force. *J Physiol.* 1995;489:327-335.
74. Burdyga TV, Wray S: Simultaneous measurements of electrical activity. Intracellular $[\text{Ca}^{2+}]$ and force in intact smooth muscle. *Pflug Arch.* 1997;435:182-184.
75. Burdyga TV, Wray S: The effect of inhibition of myosin light chain kinase by Wortmannin on intracellular $[\text{Ca}^{2+}]$, electrical activity and force in phasic smooth muscle, *Pflug Arch.* 1998;436:801-803.
76. Fry CH, Sui G, Wu C: T-type Ca^{2+} channels in non-vascular smooth muscles. *Cell Calcium.* 2006;40:231-239.
77. Imaizumi Y, Muraki K, Takeda M, Watanabe M: Ionic currents in single smooth muscle cells from the ureter of the guinea-pig. *J Physiol* 1989;411:131-159.
78. Lang RJ: Identification of the major membrane currents in freshly dispersed single smooth muscle cells of guinea-pig ureter. *J Physiol.* 1989;412:375-395.
79. Sui JL, Kao CY: Roles of Ca and Na in the inward current and action potentials of guinea-pig ureteral myocytes. *Am J Physiol.* 1997;272:535-542.
80. Imaizumi Y, Muraki K, Takeda M, Watanabe M: Measurement and simulation of noninactivating calcium current in smooth muscle cells. *Am J Physiol.* 1989;256:880-885.
81. Salman S, Castilla C, Vela Navarrete R: Action of calcium antagonists on ureteral dynamics. *Acta Urol Esp.* 1989;13:150-152.

82. Porpiglia F, Destefanis P, Fiori C, Fontana D: Role of adjunctive medical therapy with nifedipine and deflazacort after shock-wave lithotripsy of ureteral stones. *Urology*. 2002;56:835-838.
83. Davenport K, Timoney AG, Keeley FX: A comparative in vitro study to determine the beneficial effect of calcium-channel and α_1 -adrenoceptor antagonism on human ureteric activity. *BJU Int*. 2006;98:651-655.
84. Imaizumi Y, Torii Y, Ohi Y, Nagano N, Atsuki K, Yamamura H, Muraki K, Watanabe M, Bolton TB: Ca^{2+} images and K^{+} current during depolarization in smooth muscle cells of the guinea-pig vas deferens and urinary bladder. *J Physiol* 1998;510:705-719.
85. Nelson MT, Quayle JM: Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle. *Am J Physiol* 1995;268:C799-822.
86. Carl C, Lee HK, Sanders KM: Regulation of ion channels in smooth muscles by calcium. *Am J Physiol* 1996;271:C9-34.
87. Pozzan T, Rizzuto R, Volpe P, Meldolesi J: Molecular and cellular physiology of intracellular calcium stores. *Physiol Rev*. 1994;74:595-636.
88. Beavo J, Houslay MD: Cyclic nucleotide phosphodiesterases: structure, regulation and drug action. Wiley & Sons, Chichester (1990)
89. Schmidt HH, Lohmann SM, Walter U: The nitric oxide and cGMP signal transduction system: regulation and mechanism of action. *Biochim Biophys Acta*. 1993;1178:153-175.
90. Gratzke C, Uckert S, Kedia G, Reich O, Schlenker B, Seitz M, Becker AJ, Stief CG: In vitro effects of PDE5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil on isolated human ureteral smooth muscle: a basic research approach. *Urol Res*. 2007;35(1):49-54.
91. Somlyo AP, Somlyo AV: From pharmacomechanical coupling to Gproteins and myosin phosphatase. *Acta Physiol Scand*. 1998;164:437-48.
92. Levent A, Buyukafsar K: Expression of Rho-kinase (ROCK-1 and ROCK-2) and its substantial role in the contractile activity of the sheep ureter. *Br J Pharmacol* 2004;143: 431-7.
93. Hong SK, Kwak C, Chang Jeong B, Kim BS, Kim HH: Involvement of Rho-kinase in the contractile mechanism of human ureteral smooth muscle. *Neurourol Urodyn*. 2005;24:36-41.
94. Ishizaki T, Uehata M, Tamechika I: Pharmacological properties of Y-27632, a specific inhibitor of rho-associated kinases. *Mol Pharmacol*. 2000;57:976-83.

95. Sward K, Dreja K, Susnjar M, Hellstrand P, Hartshorne DJ, Walsh MP: Inhibition of Rho-associated kinase blocks agonist-induced Ca^{2+} sensitisation of myosin phosphorylation and force in guinea-pig ileum. *J Physiol.* 2000;522:33-49.
96. Miyazaki K, Yano T, Schmidt DJ, Tokui T, Shibata M, Lifshitz LM, Kimura S, Tuft RA, Ikebe M: Rho-dependent agonist-induced spatio-temporal change in myosin phosphorylation in smooth muscle cells. *J Biol Chem.* 2002;77:725-734.
97. Mita M, Yanagihara H, Hishinuma S, Saito M, Walsh MP: Membrane depolarization-induced contraction of rat caudal arterial smooth muscle involves Rho associated kinase. *Biochem J.* 2002;364:431-440.
98. Buyukafsar K, Levent A, Ark M: Expression of Rho-kinase and its functional role in the contractile activity of the mouse vas deferens. *Br J Pharmacol.* 2003;140:743-749.
99. Sakamoto K, Hori M, Izumi M, Oka T, Kohama K, Ozaki H, Karaki H: Inhibition of high K^{+} -induced contraction by the ROCKs inhibitor Y-27632 in vascular smooth muscle: possible involvement of ROCKs in a signal transduction pathway. *J Pharm Sci.* 2003;92:56-69.
100. Asano M, Nomura Y: Comparison of inhibitory effects of Y-27632, a Rho kinase inhibitor, in strips of small and large mesenteric arteries from spontaneously hypertensive and normotensive Wistar-Kyoto rats. *Hypertens Res.* 2003;26:97-106.
101. Sakurada S, Takuwa N, Sugimoto N, Wang Y, Seto M, Sasaki Y, Takuwa Y: Ca^{2+} -dependent activation of Rho and Rho kinase in membrane depolarization-induced and receptor stimulation-induced vascular smooth muscle contraction. *Circ Res.* 2003;93:548-556.
102. Maggi CA, Giuliani S, Santicioli P: Effect of Bay K 8644 and ryanodine on the refractory period, action potential and mechanical response of the guinea-pig ureter to electrical stimulation. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1994;349:510-522.
103. Maggi CA, Giuliani S, Santicioli P: Effect of the Ca^{2+} -ATPase inhibitor, cyclopiazonic acid, on electromechanical coupling in the guinea-pig ureter. *Br J Pharmacol.* 1995;114:127-137.
104. Griffith LM, Pollard TD: Evidence for actin filament-microtubule interaction mediated by microtubule-associated proteins. *J Cell Biol.* 1978;78:958-965.
105. Sattilaro RF, Dentler WL, LeCluyse EL: Microtubule-associated proteins (MAPs) and the organization of actin filaments in vitro. *J Cell Biol.* 1981;90:467-473.

106. Ramaekers FCS, Dunia I, Dodemont HJ, Benedetti EL, Bloemendal H: Lenticular intermediate-sized filaments: Biosynthesis and interaction with plasma membrane. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1982;79:3208-3212.
107. Linder E, Lehto V-P, Stenman S: Activation of complement by cytoskeletal intermediate filaments. *Nature*. 1979;278:176-178.
108. Zumbe A, Stahli C, Trachsel H: Association of a Mr 50,000 cap-binding protein with the cytoskeleton in baby hamster kidney cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1982;79:2927-2931.
109. Wang C, Asai DJ, Lazarides E: The 68,000-dalton neurofilament-associated polypeptide is a component of nonneuronal cells and of skeletal myofibrils. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980;77:1541-1545.
1103. Pruss RM, Mirsky R, Raff MC, Anderton B, Thorpe R: A monoclonal antibody demonstrates that intermediate filaments share a common antigen. *J Cell Biol*. 1980;87:178A.
111. Golenhofen K, Hannappel J: Normal spontaneous activity of the pyeloureteral system in the guinea-pig. *Pflugers Arch*. 1973;341:257-270.
- 112 Davidson ME, Lang RJ: Effects of selective inhibitors of cyclo-oxygenase-1 (COX-1) and cyclo-oxygenase-2 (COX-2) on the spontaneous myogenic contractions in the upper urinary tract of the guinea-pig and rat. *Br J Pharmacol*. 2000;129:661-670.
113. Lang RJ, Davidson ME, Exintaris B: Pyeloureteral motility and ureteral peristalsis: essential role of sensory nerves and endogenous prostaglandins. *Exp Physiol*. 2002;87:129-146.
114. Teele ME, Lang RJ: Stretch-evoked inhibition of spontaneous migrating contractions in a whole mount preparation of the guinea-pig upper urinary tract. *Br J Pharmacol*. 1998;123:1143-1153.
115. Prieto D, Simonsen U, Martin J, Hernandez M, Rivera L, Lema L, Garcia P, Garcia-Sacristan A: Histochemical and functional evidence for a cholinergic innervation of the equine ureter. *J Auton Nerv Syst*. 1994;47:159-170.
116. Sakamoto K, Suri D, Rajasekaran M: Characterization of muscarinic receptor subtypes in human ureter. *J Endourol*. 2006; 20:939-942.
117. Berridge MJ: Inositol triphosphate and diacylglycerol as second messengers. *Biochem J*. 1984;220:345-360.

118. Streb H, Irvine RF, Berridge MJ, Schulz I: Release of Ca^{2+} from a non-mitochondrial store in pancreatic acinar cell by inositol 1,4,5-triphosphate. *Nature*. 1983;306:67-69.
119. Nishizuka Y: The role of protein kinase C in cell surface signal transduction and tumor production. *Nature*. 1984;308:693-698.
120. Hernandez M, Garcia-Sacristan A, Orensanz LM: Muscarinic binding sites of the pig intravesical ureter. *J Auton Pharmacol*. 1995;15:351-359.
121. Roshani H, Dabhoiwala NF, Dijkhuis T, Pfaffendorf M, Boon TA, Lamers WH: Pharmacological modulation of ureteral peristalsis in a chronically instrumented conscious pig model. Effect of cholinergic stimulation and inhibition. *J Urol*. 2003;170:264-267.
121. Tomiyama Y, Wanajo I, Yamazaki Y, Kojima M, Shibata N: Effects of cholinergic drugs on ureteral function in anesthetized dogs. *J Urol*. 2004;172:1520-1523.
123. Richardson CD, Donatucci CF, Page SO, Wilson KH, Schwinn DA: Pharmacology of tamsulosin: saturation-binding isotherms and competition analysis using cloned α_1 -adrenergic subtypes. *Prostate*. 1997;33:55-59.
124. Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G: Efficacy of tamsulosin in the medical management of juxtavesical ureteral stones. *J Urol*. 2003;170:2202-2205.
125. Andersson KE, Wein AJ: Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacol Rev*. 2004;56:581-631.
126. Park YC, Tomiyama Y, Hayakawa K, Akahane M, Ajisawa Y, Miyatake R, Kiwamoto H, Sugiyama T, Kurita T: Existence of β_3 -adrenoceptor and its functional role in the human ureter. *J Urol*. 2000;164:1364-1370.
127. Miyatake R, Tomiyama Y, Murakami M, Park YC, Kurita T: Effects of isoproterenol and butylscopolamine on the friction between an artificial stone and the intraureteral wall in anesthetized rabbits. *J Urol*. 2001;166:1083-1087.
128. Andersson KE, Arner A: Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2004;84:935-986.
129. Burnstock G: Purinergic P2 receptors as targets for novel analgesics. *Pharmacol Ther*. 2006;110:433-454.
130. Burnstock G, Williams M: P2 purinergic receptors: modulation of cell function and therapeutic potential. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;295:862-869.
131. Knight GE, Bodin P, De Groat WC, Burnstock G: ATP is released from guinea pig ureter epithelium on distension. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;282:281-288.

132. Sann H, Rossler W, Hammer K, Pierau FrK: SP and CGRP in the ureter of chicken and guinea-pig: Distribution, binding sites and possible functions. *Neuroscience*. 1992;49:699-713.
133. Zheng F, Lawson SN: Neurokinin A in rat renal afferent neurons and in nerve fibres within smooth muscle and epithelium of rat and guinea-pig renal pelvis. *Neuroscience*. 1997;76:1245-1255.
134. Tamaki M, Iwanaga T, Sato S, Fujita T: CGRP-immunoreactive nerve plexuses in the renal pelvis and ureter of rats. *Cell Tissue Res*. 1992;267:29-33.
135. Perlmutter A, Miller L, Trimble LA, Marion DN, Vaughan ED, Felsen D: Toradol, an NSAID used for renal colic, decreases renal perfusion and ureteral pressure in a canine model of unilateral ureteral obstruction. *J Urol*. 1993;149:926-930.
136. Mastrangelo D, Wisard M, Rohner S, Leisinger H, Iselin CE: Diclofenac and NS-398, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, decrease agonist-induced contractions of the pig isolated ureter. *Urol Res*. 2000;28:376-382.
137. Jerde TJ, Calamon-Dixon JL, Bjorling DE, Nakada SY: Celecoxib inhibits ureteral contractility and prostanoid release. *Urology*. 2005;65:185-190.
138. Lewis MA, Shaw J: Report from the paediatric renal registry. In *The UK Renal Registry*. Eds. D Ansell, et al. The Renal Association, Bristol, UK. 2002;pp253-273.
139. Emery JL, Gill GW: A classification and quantitative histological study of abnormal ureters in childhood. *Br J Urol*. 1974;46:69-79.
140. Hanna MK, Jeffs RD, Sturgess JM, Barkin M: Ureteral structure and ultrastructure. III; the congenitally dilated ureter (megaureter). *J Urol*. 1977;117:24-27.
141. Lee BR, Partin AW, Epstein JI, Quinlan DM, Gosling JA, Gearhart JP: A quantitative histological analysis of the dilated ureter of childhood. *J Urol*. 1992;148:1482-1486.
142. Gearhart JP, Lee BR, Partin AW, Epstein JI, Gosling JA: A quantitative histological evaluation of the dilated ureter of childhood. II. Ectopia, posterior urethral valves and the prune belly syndrome. *J Urol*. 1995;153:172-176.
143. Dommergues M, Muller F, Ngo S, Hohlfeld P, Oury JF, Bidat L, Mahieu-Capiuto D, Sagot P, Favre R, Dumez Y: Fetal serum b2-microglobulin predicts postnatal renal function in bilateral uropathies. *Kidney Int*. 2000;58:312-316.
144. Bussieres L, Laborde K, Souberbielle JC, Muller F, Dommergues M, Sachs C: Fetal urinary insulin-like growth factor-I and binding protein-3 in bilateral obstructive uropathies. *Prenat Diagn*. 1995;15:1047-1055.

145. Santis WF, Sullivan MP, Gobet R, Cisek LJ, McGoldrick RJ, Yalla SV, Peters CA: Characterization of ureteral dysfunction in an experimental model of congenital bladder outlet obstruction. *J Urol.* 2000;163:980-984.
146. Biancani P, Hausman M, Weiss RM: Effect of obstruction on ureteral circumferential force-length relations. *Am J Physiol.* 1982;243:F204-210.
147. Shafik A: Electroureterogram in the obstructed ureter and vesicoureteral reflux. *J Surg Res.* 1996;65:145-148.
148. Mudraya IS, Kirpatovskii VI, Kazanskaya IV, Sabirzyanova ZR: Contractile function of the smooth-muscle wall and its adrenergic regulation in megaureter. *Bull Exp Biol Med.* 2004;138:298-300.
149. Lennon GM, Fitzpatrick JM: Effects of balloon dilatation on canine ureteric physiology. *Eur Urol.* 1994;25:248-253.
150. Jerde TJ, Saban R, Nakada SY: Evaluation of ureteric contraction: a comparison among ring, spiral-cut and longitudinal segments. *BJU Int.* 1999;83:95-100.
151. van Duyl WA, Coolsaet BL: Potassium-induced contractions in pig ureter strips. consequences for helical muscle-fiber model of ureter. *Urology.* 1982;20:53-58.
152. Morita T, Ando M, Kihara K, Oshima H: Relationship of the structure of ureteral muscularis to in vitro spontaneous contractions. *Urol Int.* 1995;55:123-127.
153. Medel Rand Quesada EM: Ultrastructural characteristics of collagen tissue in normal and congenitally dilated ureter. *Eur Urol.* 1985;11:324-332.
154. Hjortswang H, Malmqvist U, Uvelius B, Arner A: Contractile properties of ureters from rats with infravesical urinary outlet obstruction. *Urological Research* 1998;26:337-42
155. Jerde TJ, Saban R, Nakada SY: Evaluation of ureteric contraction: a comparison among ring, spiral-cut and longitudinal segments. *BJU International* 1999;83:95-100
156. Exintaris B, Lang RJ: Effects of nerve stimulation on spontaneously active preparations of the guinea pig ureter. *Urological Research* 1999;27:328-35
157. Exintaris B, Lang RJ: K(+) channel blocker modulation of the refractory period in spontaneously active guinea-pig ureters. *Urological Research* 1999;27:319-27

158. Shabir S, Borisova L, Wray S, Burdyga T: Rho.kinase inhibition and electromechanical coupling in rat and guinea-pig ureter smooth muscle: Ca²⁺ dependent and –independent mechanisms. *J Physiol* 2004;560:839-855
159. Troxel SA, Jones AW, Magliola L, Benson JS: Physiologic effect of nifedipine and tamsulosin on contractility of distal ureter. *Journal of Endourology* 2006;20:565-8
160. Roshani H, Dabhoiwala NF, Tee S, Dijkhuis T, Kurth KH, Ongerboer de Visser BW, de Jong JM, Lamers WH: A study of ureteric peristalsis using a single catheter to record EMG, impedance, and pressure changes. *Techniques in Urology* 1999; 5:61-6
161. Moro U, De Stefani S, Crisci A, De Antoni P, Scott CA, Selli C: Evaluation of the effects of desmopressin in acute ureteral obstruction. *Urologia Internationalis* 1999;62:8-11
162. Roshani H, Dabhoiwala NF, Dijkhuis T, Lamers WH: Intraluminal pressure changes in vivo in the middle and distal pig ureter during propagation of a peristaltic wave. *Urology* 2002;59:298-302
163. Roshani H, Dabhoiwala NF, Dijkhuis T, Kurth KH, Lamers WH: An in vivo endoluminal ultrasonographic study of peristaltic activity in the distal porcine ureter. *The Journal of Urology* 2000;163:602-6
164. Kinn AC: Progress in urodynamic research on the upper urinary tract: implications for practical urology. *Urological Research* 1996;24:1-7
165. Lee JZ, Tillig B, Perlash I, Constantinou CE: Effect of alpha1 adrenoceptor antagonist on the urodynamics of the upper and lower urinary tract of the male rat. *Neurourology & Urodynamics* 1998;17:213-29
166. Tillig B, Constantinou CE: Videomicroscopic imaging of ureteral peristaltic function in rats during cystometry. *Journal of Pharmacological & Toxicological Methods*. 1996;35:191-202
167. Lentle RG, Janssen PWM, Asvarujanon P, Chambers P, Stafford KJ, Hemar Y: High definition mapping of circular and longitudinal motility in the terminal ileum of brushtail possum *Trichosurus vulpecula* with watery and viscous perfusates. *J Comp Physiol B* 2007; 177:543-556,

168. Tóth J: A péniszen és a húgycsőön levő fejlődési rendellenességek. Gyermekuroológia az alapellátásban. Budapest, Medicina Könyvkiadó, 1986;60-68.
169. Larsen WJ: Development of the urogenital system. In Human embryology, 2nd ed. New York, USA, Churchill Livingstone Inc. 1997;pp.261-309.
170. Moore KL, Persaud TVN: The developing human. Clinically oriented embryology. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders. 1998.
171. Thomas DFM: Embryology. In Mundy AR, Fitzpatrick JH, Neal DE, George NJR. (eds): Scientific Basis of Urology. Oxford, England, Isis Medical Media. 1999;pp. 407-420.
172. Heyns CF: The gubernaculum during testicular descent in the human fetus. J Anat. 1987;153:93.
173. Kluth DL, Reich P: Pathogenesis of the hypospadias – More questions than answers. J Pediatr Surg. 1988;23:1095-110
174. Kelemen Zs, Lipták J, Pajor L, Kálmán J: Monoszimptómás péniszgörbületek sebészete. Magy Urol. 1993;5:63–69.
175. Gyarmathy F, Szentgyörgyi E, Molnár L: Hypospadiasmus sine hypospadias. (Short urethra.) Urol Nephrol Szle 1980; 8: 240.
176. Kröpfl D, Werveyen A: Operative Behandlung der Penisdeviation in Kröpfl D, Novak R, Tucak A. Rekonstruktive urologische Chirurgie. Berlin-Zagreb: Pubst Science Publishers; 2002.
177. Dipaola G, Spalletta M, Balducci T, et al: Surgical treatment of chordee without hypospadias. Eur Urol. 2000;38(6):758–61.
178. Kelemen Zs: Szövetragasztásos és plasztikai sebészeti módszerek kiterjesztése: GRF ragasztó a szájsebészetben és helyreállító műtétek a külső nemi szerveken. Doktori értekezés. Budapest, 1994.
179. Nyirády P, Kelemen Zs, Bánfi G, Rusz A, Majoros A, Romics I: Management of Congenital Penile Curvature. J Urol. 2008;179(4):1495-8.
180. Schultheiss D, Meschi MR, Hagemann J, et al: Congenital and acquired penile deviation treated with the Essed plication method. Eur Urol. 2000;38(2):167-71.

181. Poulsen J, Kirkeby HJ: Treatment of penile curvature – a retrospective study of 175 patients operated with plication of the tunica albuginea or with the Nesbit procedure. *Br J Urol.* 1995;75:370–374.
182. Yachia D: Modified corporoplasty for the treatment of penile curvature. *J Urol.* 1990; 143:80–2.
183. Ghanem H, Ghazy S, El-Meliegy A: Horizontal plication after vertical tunical incisions for the correction of congenital penile curvature. *Int J Impot Res.* 2000;12(2):117–9.
184. Mouriquand P.D.E, Persad R, Sharma S: Hypospadias repair: current principles and procedures. *Br J Urol.* 1995;76:9-22.
185. Mathieu P: Traitement en un temps de l’hypospadias balanique et juxtabalanique. *J Chir.* 1932;39:481-484.
186. Hakim S, Merguerian PAR, Rabinowitz R, Sortliffe LD, McKenna PH: Outcome analysis of the modified Mathieu hypospadias repair: Comparison of stented and unstented repairs. *J Urol.* 1996;156:836-838.
187. Rabinowitz R: Outpatient catheterless modified Mathieu hypospadias repair. *J Urol.* 1987;138:1074-1076.
188. Minevich E, Pecha BR, Wacksman J, Sheldon CA: Mathieu hypospadias repair: experience in 202 patients. *J Urol.* 1999;162:2141-2143.
189. Retik AB, Mandell J, Bauer SB, Atala A: Meatal based hypospadias repair with the use of a dorsal subcutaneous flap to prevent urethrocutaneous fistula. *J Urol.* 1994;152: 1229-1231.
190. Uygur MC, Erol D, Germiyanoglu C: Lessons from 197 Mathieu hypospadias repairs performed at a single institution. *Pediatr Surg Int.* 1998;14:192-194.
191. Buson H, Smiley D, Reinberg Y, Gonzalez R: Distal hypospadias repair without stents: is it better? *J Urol.* 1994;151:1059.
192. Nonomoura K, Anderson PA, Imanaka K, Asano Y: Measurement of blood flow in

- parametatal foreskin flap for urethroplasty in hypospadias repair. *Eur Urol.* 1992;21:155-159.
193. Rich MA, Keating MA, Snyder HM, Duckett JW: Hinging the urethral plate in hypospadias meatoplasty. *J Urol.* 1989;142:1551-1553.
194. Snodgrass W: Tubularized, incised plate urethroplasty for distal hypospadias. *J Urol.* 1994;151:464-465.
195. Levitt SB, Reda EF: Hypospadias. *Pediatr Ann.* 1988;17:48-49.
196. Snodgrass W, Prieto J: Straightening ventral curvature while preserving the urethral plate in proximal hypospadias repair. *J Urol.* 2009;182:1720-5.
197. Appignani A, Prestipino M, Bertozzi M, Nardi N, Falcone F: Double-cross flap protection: new technique for coverage of neourethra in hypospadias repair. *J Urol.* 2009;182:1521-7.
198. Kiss A, Nyirády P, Pirót L, Merksz M: Combined use of perimeatal-based flap urethroplasty (Mathieu) with midline incision or urethral plate in hypospadias repair. *Eur J. Pediatr Surg.* 2003;13:383-5.
199. Kiss A, Pirót L, Karsza L, Merksz M: Use of buccal mucosa patch graft for recurrent large urethrocuteaneous fistula after hypospadias repair. *Urol Int.* 2004;72:329-31
200. Bracka A: The role of two-stage repair in modern hypospadiology. *Indian J Urol.* 2008;24:210-8.
201. Berg R, Svensson J, Aström G: Social and sexual adjustment of men operated for hypospadias during childhood: a controlled study. *J Urol.* 1981;125:313-7.
202. Mureau MA, Slijper FM, Slob AK, Verhulst FC. Psychosocial functioning of children, adolescents, and adults following hypospadias surgery: a comparative study: *J Pediatr Psychol.* 1997;22:371-87.
203. Eberle J, Uberreiter S, Radmayr C, Janetschek G, Marberger H, Bartsch G: Posterior hypospadias: long-term followup after reconstructive surgery in the male direction. *J Urol.* 1993;150:1474-7.

204. Aho MO, Tammela OK, Tammela TL: Aspects of adult satisfaction with the result of surgery for hypospadias performed in childhood. *Eur Urol.* 1997;32:218-22.
205. Bubanj TB, Perovic SV, Milicevic RM, Jovicic SB, Marjanovic ZO, Djordjevic MM: Sexual behavior and sexual function of adults after hypospadias surgery: a comparative study. *J Urol.* 2004;171:1876-9.
206. Wang WW, Tu XA, Deng CH, Mo JC, Zhao L, Chen LW: Long-term sexual activity status and influencing factors in men after surgery for hypospadias. *Asian J Androl.* 2009;11:417-22.
207. Singh JC, Jayanthi VR, Gopalakrishnan G: Effect of hypospadias on sexual function and reproduction. *Indian J Urol.* 2008;24:249-52.
208. Vandendriessche S, Baeyens D, Van Hoecke E, Indekeu A, Hoebeke P: Body image and sexuality in adolescents after hypospadias surgery. *J Pediatr Urol.* 2009 May 26. [Epub ahead of print]
209. Hoag CC, Gotto GT, Morrison KB, Coleman GU, Macneily AE: Long-term functional outcome and satisfaction of patients with hypospadias repaired in childhood. *Can Urol Assoc J.* 2008;2:23-31.
210. Wilcox D, Snodgrass W: Long-term outcome following hypospadias repair. *World J Urol.* 2006;24:240-3.
211. Bracka A: Sexuality after hypospadias repair. *BJU Int.* 1999;3:29-33.
212. Rynja SP, Wouters GA, Van Schaijk M, Kok ET, De Jong TP, De Kort LM: Long-term followup of hypospadias: functional and cosmetic results. *J Urol.* 2009;182:1736-43.
213. Mieusset R, Soulié M: Hypospadias: psychosocial, sexual, and reproductive consequences in adult life. *J Androl.* 2005;26:163-8.
214. Schönbucher VB, Landolt MA, Gobet R, Weber DM: Health-related quality of life and psychological adjustment of children and adolescents with hypospadias. *J Pediatr.* 2008;152:865-72.
215. Schönbucher VB, Landolt MA, Gobet R, Weber DM: Psychosexual development of children and adolescents with hypospadias. *J Sex Med.* 2008;5:1365-73.

216. Donnelly BJ, Prenderville JB: The Denis Browne repair for hypospadias: a review of 14 years of consecutive experience. *J Urol*. 1981;125:706-7.
217. van der Werff JF, Ultee J: Long-term follow-up of hypospadias repair. *Br J Plast Surg*. 2000;53:588-92.
218. Jones BC, O'Brien M, Chase J, Southwell BR, Hutson JM: Early hypospadias surgery may lead to a better long-term psychosexual outcome. *J Urol*. 2009;182:1744-9.
219. Liu G, Yuan J, Feng J, Geng J, Zhang W, Zhou X, Wang T: Factors affecting the long-term results of hypospadias repairs. *J Pediatr Surg*. 2006;41:554-9.
220. Mondaini N, Ponchietti R, Bonafè M, Biscioni S, Di Loro F, Agostini P, Salvestrini F, Rizzo M: Hypospadias: incidence and effects on psychosexual development as evaluated with the Minnesota Multiphasic Personality Inventory test in a sample of 11,649 young Italian men. *Urol Int*. 2002;68:81-5.
221. Woodhouse CR, Christie D: Nonsurgical factors in the success of hypospadias repair. *BJU Int*. 2005;96:22-7.
222. Ringert RH, Hermanns M, Zoeller G: Outcome after repair of congenital penile malformations. *Andrologia* 1999;31(Suppl.1),21-26.
223. Gearhart JP, Sciortino G, Ben-Chaim J, Peppas DS, Jeffs RD: The Cantwell- Ransley epispadias repair in exstrophy and epispadias: lessons learned. *Urology* 1995;45:92-95.
224. Mitchell ME, Bägli DJ: Complete penile disassembly for epispadias repair: the Mitchell technique. *J Urol* 1996;155:300-4.
225. Perovic SV, Scepanovic D, Sremcevic D, Vukadinovic V: Epispadiasis Surgery – Belgrade experience. *Br J Urol* 1992;70:674-677.
226. Perovic SV, Vukadinovic V, Djordjevic ML, Djakovic N: The penile disassembly technique in hypospadias repair. *Br J Urol* 1998;81(3):479-87.
227. Király I, Pajor L, Perovic S, Meszlényi I, Bajory Z: Közösülési képesség helyreállítása húgycsőhiányos epispadiasisban. *Magyar Urológia* 2008;2:85-88.
228. Woodhouse CR, Kellett MJ: Anatomy of the penis and its deformities in exstrophy and epispadias. *J Urol* 1984;132:1122-7.

229. Silver RI, Yang A, Ben-Chaim J, Jeffs RD, Gearhart JP: Penile length in adulthood after exstrophy reconstruction. *J Urol* 1986;157:999-1004.
230. Perovic SV, Djinovic RP: New insight into surgical anatomy of epispadiac penis and its impact on repair. *J Urol* 2008;179:689-696.
231. Stein R, Fish M, Stöckle M, Hohenfellner R: Treatment of patients with bladder exstrophy or incontinent epispadias. *Eur Urol* 1997;31:58-64.
232. Reiner WG, Gearhart JP, Jeffs R: Psychosexual dysfunction in males with genital anomalies: late adolescence Tanner stage IV to VI. *Adolescent Psychiatry* 1999;865-872.
233. Passerini-Glazel G: A new 1-stage procedure for clitorovaginoplasty in severely masculinized female pseudohermaphrodites. *J Urol* 1989;142: 565-568.
234. Tillem SM, Stock JA, Hanna MK: Vaginal construction in children. *J Urol* 1989;160:186-190.
235. Pena A, Filmer B, Bonilla E, Mendez M, Stolar C: Transanorectal approach for the treatment of urogenital sinus: preliminary report. *J Ped Surg* 1992;27:681-685.
236. Thomas DFM: Gender assignment: background and current controversies. *BJU Int* 93 2004; (Suppl.3):47-50.
237. Barwell R: One hundred cases of varicocele treated by the subcutaneous wire loop. *Lancet* 1885; i:978
238. Cortesi N, Ferrari P, Zambardae E: Diagnosis of bilateral abdominal cryptorchidism by laparoscopy. *Endoscop.*, 1976;8,33-34.
239. Donovan JF, Winfield HN: Laparoscopic varix ligation. *J. Urol.* 1992;147,77-81.
240. Esposito C, Ascione G, Garipoli V: Complications of paediatric laparoscopic surgery. *Surg Endosc.* 1997;11,655-657.
241. Fahlenkamp D, Winfield HN, Schönberger B: Role of laparoscopic surgery in paediatric urology. *Eur Urol.* 1997;32,75-84.
242. Esposito C, Monguzzi G, Gonzalez-Sabin MA, Rubino R, Montinaro L, Papparella A, Esposito G, Settini A, Mastroianni L, Zamparelli M, Sacco R, Amici G, Damiano R and

- Innaro N: Results and complications of laparoscopic surgery for pediatric varicocele. J. Pediatr Surg. 2001;36:767-769.
243. Hollmann E, Tóth Cs, Pásztor I: Laparoskopos varicocelectomia. LAM, 1992;2,518.
244. Papp Gy, Abdulla M: Diagnosis and therapy of varicocele. Fertility aspects. Acta Chir Hung. 1987;28,271.
245. Negri L, Levi-Setti PE: Pregnancy Rate after Varicocele Repair: How Many Miscarriages? J Androl. 2010 Aug 26. [Epub ahead of print]
246. Weidner W, Pilatz A, Altinkilic B: Andrology: varicocele: an update. Urologe A. 2010;49 Suppl 1:163-5.

A DOKTORI MŰBEN FELHASZNÁLT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE:

Könyvfejezetek:

1. Cuckow PM, **Nyirády P**: Embryology of the Urogenital Tract. In: Pediatric Urology. W. B. Saunders Company Philadelphia Pennsylvania USA. 2001;3-13.
2. **Nyirády P**, Merksz M: Varicocele. In: Najmaldin A. (szerk.): Operative Endoscopy and Endoscopic Surgery in Infants and Children. Edward Arnold Ltd., London 2005;391-394.
3. **Nyirády P**: A húgy- és nemi szervek embriológiája. In. Merksz M. (szerk.): Gyermekurologia **(tankönyv)** Semmelweis Kiadó, Budapest, 1-8. 2007.
4. **Nyirády P**, Merksz M: A húgycső betegségei. In. Merksz M. (szerk.): Gyermekurologia **(tankönyv)** Semmelweis Kiadó, Budapest, 139-143. 2007.
5. **Nyirády P**: Embryology, Anatomy and Physiology of the Genitourinary Tract. In: Nyirády P., Romics I.(szerk.): Textbook of Urology **(tankönyv)** Semmelweis Publ., Budapest, 11-15. 2009.
6. **Nyirády P**: Az urológiai szervek fejlődése. In.: Romics I. (szerk.): Urológia tankönyve Semmelweis Kiadó, Budapest, 9-15. 2010.
7. **Nyirády P**: Az urológiai szervek anatómiája és élettana. Ibidem: 17-23.
8. Kelemen Zs, **Nyirády P**: A húgyhólyag, a here és a hímvessző fejlődési rendellenességei. Ibidem: 80-91.

Közlemények:

Nemzetközi folyóiratban megjelent peer review közlemények:

1. Cuckow PM, **Nyirády P**, Winyard PJ: Normal and abnormal development of the urogenital tract. Prenat Diagn. 2001;21(11):908-16. **IF: 1,792**
2. **Nyirády P**, Thiruchelvam N, Fry CH, Godley ML, Winyard PJ, Peebles DM, Woolf AS, Cuckow PM: Effects of in utero bladder outflow obstruction on fetal sheep detrusor contractility, compliance and innervation. J Urol. 2002;168(4 Pt1):1615-20. **IF: 3,030**

3. **Nyirády P**, Kiss A, Pirot L, Sarkozy S, Bognar Z, Csontai A, Merksz M: Evaluation of 100 laparoscopic varicocele operation with preservation of testicular artery and ligation of collateral in children and adolescents. *Eur Urol.* 2002;42(6):594-597. **IF: 1,798**
4. Thiruchelvam N, **Nyirády P**, Peebles DM, Fry CH, Cuckow PM, Woolf AS: Urinary outflow obstruction increases apoptosis and deregulates bcl-2 and bax expression in the fetal ovine bladder. *Am J Pathol.* 2003;162(4):1271-82. **IF: 6,946**
5. Kiss A, **Nyirády P**, Pirot L, Merksz M: Combined use of perimeatal-based flap urethroplasty (Mathieu) with midline incision or urethral plate in hypospadias repair. *Eur J Pediatr Surg.* 2003;13(6):383-5. **IF: 0,516**
6. **Nyirády P**, Thiruchelvam N, Godley ML, David A, Cuckow PM, Fry CH: Contractile properties of the developing fetal sheep bladder. *Neurourol Urodyn.* 2005;24(3):276-81. **IF: 1,934**
7. **Nyirády P**, Kelemen Zs: Congenital curvature of the penis Pathomechanism, type of appearance and management *EUT.* 2005;17(4):25-26.
8. **Nyirády P**, Kelemen Zs, Bánfi G, Rusz A, Majoros A, Romics I: Management of Congenital Penile Curvature. *J Urol.* 2008;179(4):1495-8. **IF: 3,952**
9. **Nyirády P**, Cuckow PM, Fry CH: Changes to the contractile function of ureter smooth muscle after partial infravesical obstruction in fetal sheep. *BJU Int.* 2008;102(4):490-4. **IF : 2,704**
10. **Nyirády P**, Bianchi A, Gough DC: An insight into vaginal surgery in a severely masculinised CAH patient *Int Urol Nephrol.* 2008;40(3):557-9. **IF: 0,912**
11. Osman F, Nádasz GL, Monos E, **Nyirády P**, Romics I: A novel videomicroscopic technique for studying rat ureteral peristalsis in vivo. *World J Urol.* 2009;27(2):265-70. **IF: 2,629**

Hazai idegen nyelvű folyóiratban megjelent közlemények:

12. **Nyirády P**, Pirót L, Altorjay Á, Pelényi A, Merksz M, Kiss A, Csontai Á: Laparoscopic Varicocele Operation: A Chance to Prevent the Recurrence. *Acta Chir Hung.* 1998;37(3-4):201-204.
13. Osman F, Romics I, **Nyirády P**, Monos E, Nádasz GyL: Ureteral motility *Acta Physiol Hung.* 2009;96(4):407-426. **IF: 0,750**

Magyar nyelvű folyóiratban megjelent közlemények:

14. **Nyirády P**, Pirót L, Merksz M, Kiss A, Csontai Á: The Role of Laparoscopy in Pediatric Urology. Endoscopia. 1999;2:23-25.
15. **Nyirády P**, Merksz M, Pirot L, Altorjay A, Pelenyi A, Kiss A, Csontai A.: Laparoscopic intervention in pediatric urology. Orv Hetil. 1999;140:1403-6.
16. **Nyirády P.**: Intrauterin alsó húgyúti obstrukció csökkenti a hólyag detrusor simaizom összehúzódnási képességét bárányban. Magy Urol. 2002;14(1):21-30.
17. **Nyirády P**: A vese, a felső húgyutak és a hólyag normális és kóros fejlődése. Magy Urol. 2002;14(4):383-393.
18. **Nyirády P**: A húgycső és a férfi nemi szervek helyes és kóros fejlődése. Magy Urol. 2005;17(1):28-34.
19. Kelemen Zs, Rusz A, **Nyirády P**, Fekete F, Bánfi G, Romics I: A hímvessző veleszületett, egyedüli tünetként jelentkező görbületének műtétei. Magy Urol. 2005;17(3):127-136.
20. **Nyirády P**, Perovic S, Kelemen Zs, Bánfi G, Keszthelyi A, Romics I: Az epispadiasis felnőttkori kezelése. Magy Urol. 2008;20(4):211-218.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Legelőször is hálás köszönettel tartozom főnökömnek a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika Uroonkológiai Centrum igazgatójának, Prof. Dr. Romics Imrének, aki mindvégig a minőségi munkára tanított és elhitette velem, hogy a szorgos munka meghozza gyümölcsét. Neki köszönhetem azt is, hogy mindvégig támogatott és biztatott a dolgozat megírásában és a nehezebb pillanatokban is átsegített tanácsaival.

Hálával tartozom első főnökömnek, hajdani Dr. Csontai Ágoston főorvosnak, aki pályám kezdetén megszerettette velem az urológiát és mind szakmailag, mind emberileg példát mutatott. Köszönettel tartozom azért is, hogy korán elindított a minimális invazív urológia művelésében.

Nagyon köszönöm a lehetőséget, tanítást és együttgondolkodást, amit Prof. Dr. Kelemen Zsolttól kaptam, aki mellett a gyermekurologiai alapok után a felnőttkori külső nemi szervek helyreállító sebészetét elsajátíthattam. Hálás vagyok neki a dolgozat megírásában való segítségéért és a segítő, hasznos kritikáiért.

Szívből köszönöm mind a Heim Pál Gyermekkorház, mind a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika Uroonkológiai Centrum minden dolgozójának a hétköznapi munkám során tanúsított türelmét és kollégáimnak a tudományos munkában nyújtott segítségét.

Hálával tartozom szüleimnek, akiktől az orvosi hivatás szépségeit és kötelezettségeit már gyermekkorban megismerhettem és kijelölték számomra a követendő példát. Nagyon köszönöm tanulmányaimban való támogatásukat, valamint a nehéz pillanatokban való önfeláldozó segítségüket. Köszönöm családomnak, feleségemnek és gyermekeimnek a türelmét és azt az időt, melyet tőlük vettem el, de ugyanakkor bízom abban, hogy a szabadidőben végzett munkám példamutatásul is szolgál majd az ő életükben.