

Co tam, Panie, w unerwieniu, zwieracze trzymają się mocno?

Prof. dr Mariusz Majewski,

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, Wydział Medycyny Weterynaryjnej



U życie parafrazy najslynniejszego bodaj pytania, jakie pada w trakcie "Wesela" Stanisława Wyspiańskiego nie jest częścią zabawą słowem, lecz stanowi kwintesencję wywiadu urologicznego, dotyczącego tych funkcji dolnych dróg moczowych (DDM), które zapobiegają pojawianiu się stanów nietrzymania moczu. O ogromnym znaczeniu prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego w zapobieganiu pojawianiu się stanów chorobowych DDM świadczą wyniki badań Jarla Ahlberga i jego zespołu, z których wynika, iż ponad 80 procent chorych z rozpoznaniem "pęcherz nadreaktywny" wykazywało jednocześnie objawy neurologiczne. W chwili obecnej zaburzeniom układu nerwowego przypisuje się ogromną rolę także przy powstawaniu np. śródmiaższowego zapalenia pęcherza moczowego, dyssynergii wypieracz-zwieracz, wysiłkowego nietrzymania moczu i innych, dlatego warto przedstawić niektóre z najnowszych badań nad unerwieniem DDM, które wydają się rokować największe szanse na relatywnie szybkie zastosowanie praktyczne.

Neurotransmitery i ich receptory

Z punktu widzenia neurofizjologa DDM to mozaika różnego rodzaju receptorów. Wypadkowa ich jednoczesnej aktywacji (lub dezaktywacji) przez uwalniane z zakończeń nerwowych substancje decyduje o stanie funkcjonalnym tego układu. Wyróżniamy między innymi receptory katecholamin (noradrenalina, serotonina), puryn (głównie receptory typu P_2X), acetylocholin oraz neuropeptydów. Poniżej omówione zostaną jednakże tylko funkcje receptorów dwu pierwszych typów przekazników. Ponadto aktywność większości komórek nerwowych, włączonych w obwodową regulację funkcji DDM wydaje się być sterowana przez hormony jajnikowe, stąd kilka słów poświęconych przypuszczalnej roli receptorów estradiolowych w neurorregulacji DDM.

Noradrenalina i serotonina - starzy gracze w nowych rolach?

Znaczenie katecholamin (noradrenalina i serotonina) w bezpośredniej regulacji funkcji DDM jest znane od dawna. Jednakże dopiero ostatnio znaleziono ich receptory na komórkach jądra Onufa (jedno z jąder ruchowych rdzenia kręgowego), odpowiedzialnego za prawidłową funkcję zwieracza cewki moczowej. Okazało się, że obecność odpowiedniej ilości obu substancji jest kluczowa dla prawidłowego działania komórek ruchowych, sterujących wspomnianym zwieraczem, co zostało wykorzystane przy tworzeniu nowej generacji leków takich, jak na przykład duloksetyna.

Receptory purynergiczne - nowi gracze w starych rolach?

Po długim okresie wątpliwości, czy rzeczywiście istnieją, w ostatnich latach wykazano 7 podklas receptorów typu P_2X , aktywowanych przez puryny. W 2002 roku wykazano, iż mogą one stanowić bardzo ważny "punkt uchwytu" dla całkowicie nowej kategorii leków, ponieważ wszystkie typy tych receptorów (od P_2X_1 do P_2X_7) są obecne na włóknach nerwowych kontrolujących funkcje DDM. Co ciekawe, w 2003 roku Fiona Ray i współpracownicy wykazali, iż co najmniej niektóre z chorób DDM, na przykład parcia naglące, powodowane być mogą drastycznym zmniejszeniem się liczby receptorów P_2X na błonie aksonalnej włókien nerwowych, co prowadzi do zaburzeń kontroli rozciągania się pęcherza moczowego i, w konsekwencji, do pojawiania się parcia na mocz.

"...Jeden by wszystkimi rządzić..."

Ten cytat z "Władcy Pierścieni" wydaje się dokładnie odpowiadać roli receptorów estradiolowych (są dwa - tzw. α i β) w sterowaniu przemianami biochemicznymi, a co za tym idzie, także aktywnością komórek nerwowych kontrolujących funkcje między innymi pęcherza i/lub cewki moczowej. Jak wynika z badań Iris

Reichler i współpracowników, usunięcie jajników u suk prowadzi u 20 procent przypadków do pojawienia się objawów nietrzymania moczu. Mechanizm powstawania wspomnianej choroby w wyniku usunięcia gonad wydają się tłumaczyć inne wyniki badań, wykazujące obecność receptorów estradiolowych w komórkach czuciowych, odbierających i przewodzących bodźce czuciowe z terenu DDM. Co więcej, jako że jedna trzecia komórek czuciowych zaopatrujących pęcherz moczowy zawiera jednocześnie receptory estradiolowy i wanilloidowy, charakterystyczny dla komórek przewodzących bodźce bólowe estradiol może odgrywać kluczową rolę w regulacji przewodzenia bólu z DDM do wyższych piętér układu nerwowego

"...Cicho wszędzie, głucho wszędzie..."

To z kolei nie cytat z "Dziadów", a opis zachowania ogromnej liczby czuciowych włókien nerwowych, znajdujących się w ścianie narządów tworzących DDM. Okazuje się, iż te tzw. "ciche" (ang. "silent") włókna typu "C", a właściwie ich nagła aktywacja funkcjonalna, mogą odgrywać prawdopodobnie ogromną rolę w powstawaniu różnorodnych schorzeń pęcherza moczowego, na przykład parć naglących. W katedrze autora, w oparciu o model zwierzęcy, prowadzone są we współpracy z prof. A. Borkowskim i dr. P. Radziszewskim z Kliniki Urologii AM w Warszawie badania nad rozmieszczeniem wspomnianych włókien nerwowych, rodzajem używanych przez nie substancji czynnych i wpływem podawania wysoce specyficznych i wybiórczo działających neurotoksyn na stany chorobowe DDM.

W podsumowaniu siłą rzeczy nader skrótowej prezentacji wyników badań nad unerwieniem DDM należy podkreślić, że dzięki badaniom podstawowym stwierdzono w ubiegłym roku istnienie kilku mechanizmów, które wydają się być obiecującymi punktami zaczepienia do stworzenia nowych standardów leczenia neurogennych chorób DDM.