

2

骨盆底及尿道括約肌之 神經生理學

程千里

台中榮民總醫院 外科部 泌尿外科

下泌尿道主要的功能是儲存尿液及間期性排尿，要完成這兩項功能有賴位於腦部、脊髓及周邊神經節(peripheral ganglia)，複雜神經系統的協調運作，因為這個原因使得下泌尿道與其他的內臟系統(例如胃腸道消化系統或心臟血管循環系統)有明顯區隔，因為這些系統即使在除去外在神經輸入(extrinsic neural input)仍可維持相當程度的功能，例如心臟移植後仍能規律收縮，維持正常血液循環；大部分腦部神經病變患者消化系統仍能運作；另外全身的神經系統包括自主神經(autonomic nerves)及體神經(somatic nerve)系統均涉入下泌尿神經控管，兩者之間需要彼此協調，當膀胱膨脹誘發排尿反射時外尿道括約肌必須配合性的鬆弛(reflexive relation)，因此膀胱出口的阻力降低，尿液才能順利的排出體外^[1-7]。

下泌尿道神經解剖(Neuroanatomy of the lower urinary tract)

下泌尿道儲尿及排尿的功能是靠兩組功能單位結構(functional units)(1)容器(reservoir膀胱)(2)出口(outlet, 包括膀胱頸, 尿道及外尿道括約肌), 而這些結構由三組不同的周邊神經(1)薦髓的副交感神經(骨盆神經pelvic nerve)(2)胸及腰髓的交感神經(下腹神經hypogastric nerve與交感神經鏈sympathetic chain)(3)薦髓的體神經(陰部神經pudendal nerve)^[3-7]。支配下泌尿道的副交感神經核分佈在第二至四節薦髓副交感結前神經元主要分佈在灰質的中間外側區間(intermediolateral region), 它的軸突(axons)離開脊髓後, 經由骨盆神經與位於骨盆神經叢(pelvic plexus)或膀胱壁(intramural ganglia)的神經節的節後神經元(postganglionic neurons)發生聯會(synapse)。副交感節前神經終末(nerve terminals)釋出的神經傳導物質(neurotransmitter)主要是乙醯膽鹼(acetylcholine), 透過菸鹼性膽鹼機制(nicotinic cholinergic mechanism)可以活化各種不同的受體(receptors), 包括毒蕈鹼性的(muscarinic), 腎上腺素激導性的(adrenergic), 嘌呤的(purinergic), 及胜肽性的(peptidergic)等受體與奮節後神經元; 節後神經元活化其神經終末亦釋放出乙醯膽鹼及非膽鹼非腎上腺素的(noncholinergic-nonadrenergic transmitters例如三磷酸腺苷adenosine triphosphate), 引起逼尿肌收縮^[4]。

支配骨盆底部肌肉群與外尿道括約肌(或稱為尿道橫紋肌 rhabdosphincter)的體神經神經系統的運動元分佈在薦髓第二至四節灰質的腹外角(ventrolateral horn亦稱Onuf核), 傳出神經纖維經陰部神經支配到骨盆底的骨骼肌群, 可以憑意識控制這些肌肉的收縮^[4,5,8]。雖然Elbadawi與Schneck認為許多哺乳類動物有所謂的三合支配(triple innervation)即副交感-交感-體神經(parasympathetic-sympathetic-somatic)三種神經均參與外尿道肌的支配, 但這個論點仍多爭議^[9]。另外, 有關支配骨盆底部體神經周邊神經的位置, 傳統的觀念是經由骨盆外徑路(extrapelvis route), 但最近Borirakchanyavat等人人體解剖結果認為有骨

盆內體神經徑路(intrapelvic somatic pathways)存在，所以骨盆內根治性手術(radical pelvic surgery)，可能造成外尿道括約肌或骨盆底肌肉層功能異常^[10]。

支配下泌尿道的交感節前神經元分佈在第十二節胸髓至第二節前腰髓，其節前神經元的軸突離開脊髓後，在交感神經幹(sympathetic trunk ganglia)或下腸繫膜神經節(inferior mesenteric ganglia)與節後神經元發生聯會，節前神經終末的神經傳導物質亦為乙醯膽鹼，節後神經終末的神經傳導物質主要是新腎上腺素(norepinephrine)；但因為平滑肌表面腎上腺素激導性的受體(adrenergic receptors)不同，而產生不同的效果，其中分佈在膀胱三角，前列腺及近側尿道的 $\alpha 1$ 受體興奮引起平滑肌收縮，造成膀胱出口的阻力增加，但分佈在膀胱體部的 $\beta 2$ 受體使得逼尿肌活性降低，增加膀胱的容量^[5]。

儲存反射(Storage Reflex)

當膀胱儲尿期膀胱內壓維持在5-10cmH₂O，在這時期基本上屬於被動而無須神經系統參與的狀態，膀胱之所以能適應(accommodation)尿量增加而無明顯壓力改變，因為膀胱本身的結構如平滑肌及結締組織本身具有彈性，且此時支配膀胱的副交感神經呈靜止的狀況(quiescence)，但尿液在逐漸增加的過程中，交感與體神經系統亦逐漸活化，其參與的機轉如下。

交感神經徑路(sympathetic pathway)

動物實驗發現交感神經在膀胱的儲尿扮演重要角色。當儲尿量逐漸增加過程中交感神經的活性亦逐漸增強，它經由三種不同層次的作用來增加膀胱的容量(1) $\beta 2$ 受體的活化，抑制膀胱逼尿肌的收縮降低膀胱內壓，(2) $\alpha 1$ 受體的活化，使得膀胱頸男性前列腺平滑肌收縮，造成膀胱出口的阻力增加防止尿液外漏，(3) $\alpha 2$ 受體($\alpha 2$ receptor)活化抑制副交感神經

節後神經元直接降低副交感神經節的活性，抑制排尿反射。

這種交感神經反射稱為膀胱交感神經反射(vesicosympathetic reflex)，是脊髓反射，屬於一種負面反饋機轉(negative feedback mechanism)，使得膀胱能儲存更多的尿液，所以在禁尿功能上扮演重要的角色。臨床上不論使用藥物或外科手術方式阻斷交感神經均造成膀胱容量減少，膀胱壁彈性係數(compliance)降低，增加逼尿肌收縮頻率及壓力，減少尿道阻力，增加尿失禁的機率^[5]。

體神經支配尿道括約肌傳出徑路 (Somatic Efferent Pathways to the Urethral Sphincter)

它與交感神經的活動類似，在膀胱尿流量增加的過程中會陰神經活性逐漸增強(稱之為保衛反射the guarding reflex)。如果突發腹腔內壓改變，例如咳嗽、大笑時造成骨盆壓力急劇上升，壓迫膀胱引起膀胱內壓上升，有尿液外漏的可能，此時外尿道肌反射性收縮增加出口阻力，防止小便失禁的發生，這種反射亦屬脊髓反射。但膀胱膨脹誘發排尿反射時，這些運動神經元交互性抑制(reciprocal inhibition)使得外尿道括約肌鬆弛，出口阻力降低，因此尿液順利排出。這種逼尿肌與括約肌交互配合的作用屬於超脊髓機轉(supraspinal mechanism)，控制中樞位於腦幹的排尿反射中樞，因此薦髓以上脊髓外傷的患者常出現膀胱膨脹引起排尿反射時，外尿道括約肌強力收縮的逼尿肌與括約肌失調(detrusor-sphincter dyssynergia)的現象。

應力性尿失禁的病因學 (Pathogenesis of genuine stress incontinence)

絕大多數應力性尿失禁患者在休息狀況下是禁尿的(continence)，但突發性腹壓上升時出現漏尿現象。正常情況下腹壓突增時，在提肛肌(levator ani)尿道周邊的肌肉束(periurethral bundles)會反射性的強力收縮對抗膀胱內壓的上升，以維持禁尿的狀況。在X-ray透視下正常人與應力性尿失禁的患者均有這種反應，但後者可能因為結構(包括大體及

顯微結構)的變化，肌肉閉合的作用不足所以不能到達理想的完全控制^[11,12]。大體解剖的改變在本專輯不同的章節均會被討論，不再重複討論。有關顯微解剖的變化，骨骼肌(skeletal muscle)有兩種類型，第一類為慢扭轉肌纖維(slow twitch fiber)收縮較弱，但持久。第二類為快扭轉肌纖維(fast twitch fiber)快速的收縮，但時間短暫，其中第二類B型(II B)反應更快且強力收縮，利用組織化學染色方法可證實提肛肌具有這類肌纖維^[12-17]。

提肛肌前內緣的肌肉稱為恥骨直腸肌(puborectalis，又稱恥骨陰道肌pubovaginalis)，這部分肌肉收縮會壓迫尿道，有間接閉合尿道管腔的功能。它透過三種不同的機轉達到禁尿功能：1.休息狀況下，第一類肌纖維持續低層次活動(low-level activation)；2.突發性腹壓上升時，第二類肌纖維反射性收縮；3.意識性的禁尿收縮則是兩種類肌纖維同時參與^[12]。提肛肌大部分是屬於第一類肌纖維，至於第二類肌纖維所佔的比例因為切片取樣方法不同，約百分之4至19^[16,18]。專家學者一致認為第二類肌纖維在應力性尿失禁患者有降低的現象^[18]。

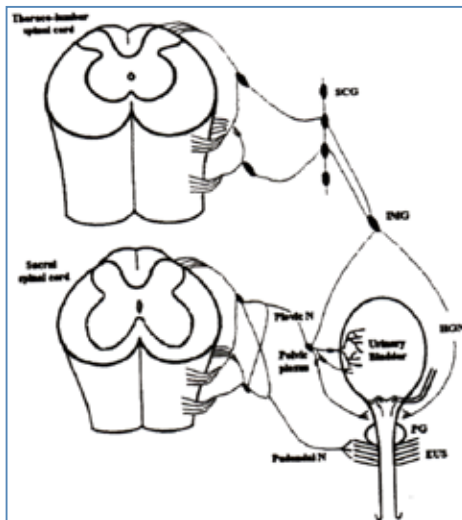
應力性尿失禁好發於多產婦，生產對骨盆底肌肉群的影響受到廣泛的重視，因為恥骨直腸緊鄰於陰道，生產時胎兒的壓迫這些肌肉受到緊繃而缺血神經及肌肉受到不同程度的傷害，發生去神經支配(denervation)^[19-27]，利用測定陰部神經運動潛伏期(pudendal nerve terminal motor latency)方法比較生育前後的變化，發現生產過程是造成傷害的主因，而整個懷孕期的變化微不足道^[25-26]。而產生這種變化亦可能在不同的神經層次，包括神經與肌肉交界處的去神經化。牽扯陰部神經(幹)，或腰薦神經叢(lumbo-sacral plexus)的傷害，這些影響可能是短暫的，但亦可能是永久的。部分去神經支配的結果造成肌肉萎縮(atrophy)或退化(degeneration)，大部分患者發生脂肪性退化(fatty degeneration)及骨骼肌肉被結締組織所取代。而再神經支配(reinnervation)及肌肉代償性

肥大(compensatory hypertrophy)^[12]，所以探針肌電圖檢查發現運動單位(motor unit)的時間延長並有多層面(polyphasic change)的變化。

結語

下泌尿道儲尿及排尿功能的正常運作件有賴於複雜的自主與體神經系統的協調，任何神經系統的病變均可能改變下泌尿道的功能。以往有關應力性尿失禁病因學的探討重於(大體)解剖結構的探討，近年來有愈來愈多的跡象顯示不同層級的神經與肌肉的病變，是造成這種症狀的重要原因。

骨盆底肌肉運動因為它的方便性在Kegel^[27]提出這種行為治療的50多年後再度受到廣泛的重視，它除了補強骨盆底肌肉群的功能，亦可能改善其它膀胱的症狀，雖然超音波檢查發現成功治療的患者提肛肌有增厚的現象，但顯微組織的變化，例如第二類肌纖維是否增加，肌肉圖活性是否恢復仍有待證實。



圖一: The major innervation of the lower urinary tract that control of micturition and continence. Sympathetic axons emerge from the thoracolumbar spinal cord and pass to sympathetic chain ganglia (SCG) to inferior mesenteric ganglia (IMG), Postganglionic axons then travel in the hypogastric nerves (HGN) to the pelvic plexus, bladder base and prostate gland (PG). Parasympathetic efferent pathway originating from the sacral spinal cord pass in the pelvic nerve th pelvic plexus ganglia and to intramural ganglia in the effect organs. The peripheral somatic nerve innervation pelvic floor muscle and external urethral sphincter (EUS) emerge from sacral spinal cord.

參考文獻

1. Bors E, Comarr AE: Neurological urology, physiology of micturition, its neurological

- disorders and sequelae, Baltimore, University Park Press 1971.
2. De Groat WC: Nervous control of the urinary bladder of the cats. *Brain Res* 1975; 87: 201-211.
 3. De Groat WC, Booth AM, Yoshimura N: Neurophysiology of micturition and its modification in animal models of human disease, in Maggi CA: *The Autonomic Nervous System, Vol. 3, Nervous Control of the Urogenital System*. London, Harwood Academic Publishers 1993; 3: 227-290.
 4. De Groat WC, Booth AM: Synaptic transmission in pelvic ganglia, in Maggi CA: *The Autonomic Nervous System, Vol 3, Nervous Control of the Urogenital System*. London, Harwood Academic Publishers 1993; 3: 291-347.
 5. De Groat WC, Kruse MN, Vizzard MA, Cheng CL, Araki I, Yoshimura N: Modification of urinary bladder function after spinal cord injury. *Advances in Neurology* 1997; 72: 347.
 6. Torrens MJ, Morison JFB: *The physiology of the lower urinary tract*. Berlin, Springer-Verlag 1987.
 7. Van Arsdalen K, Wein AJ: Physiology of micturition and continence, in Krane RJ and Siroky M: *Clinical Neuro-Urology*. New York, Little Brown 1991: 25-82.
 8. Juenemann K, Lue TF, Schmidt RA, Tanagho EA: Clinical significance of sacral and pudendal nerve anatomy. *J Urol* 1998; 139: 74.
 9. Elbadawi A, Schneck EA: A new theory of the innervation of bladder musculature. Part 4. Innervation of the vesicourethral junction and external urethral sphincter. *J Urol* 1974; 3:613-615.
 10. Borirakchanyavat S, Aboseif SR, Carroll PR, Tanagho EA, Lue TF: Continence mechanism of the isolated female urethra: an anatomical study of the intrapelvic somatic nerves. *J Urol* 1997; 158: 822-826.
 11. Papa Petros PE, Ulmsten U: Role of the pelvic floor in bladder neck opening and closure I: muscle forces. *Int Urogynecol* 1997; 8: 74-80.
 12. Jozwik M, Jozwik M: The physiological basis of pelvic floor exercises in the treatment of stress urinary incontinence. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 1046-1051.
 13. Wilson PM: Understanding the pelvic floor. *S Afr Med J* 1973, 47: 1150-1167.
 14. Critchley HOD, Dixon JS, Gosling JA: Comparative study of the periurethral and perianal parts of the human levator ani muscle. *Urol Int* 1980; 35: 226-232.
 15. Gosling JA, Dixon JS, Critchley HOD, Thompson S-A: A comparative study of the human external sphincter and periurethral levator ani muscles. *Br J Urol* 1981; 53: 35-41.
 16. Gilpin SA, Gosling JA, Smith ARB, Warrell DW: DW: The pathogenesis of genitourinary prolapse and stress incontinence of urine. A histological and histochemical study. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 15-23.
 17. Fischer W, Pfister C, Tunn R: comparison between histological, histochemical and clinical findings from musculature of pubococcygeal repair in urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 1992; 3: 124-128.
 18. Koelbl H, Strassegger H, Riss PA, Gurber H: Morphologic and functional aspects of pelvic floor muscles in patients with pelvic relaxation and genuine stress incontinence. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 789-795.
 19. Allen RE, Hosker GL, Smith ARB, warrell DW: Pelvic floor damage and childbirth: a neurophysiological study. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 770-779.
 20. Anderson RS: A neurogenic element to urinary genuine stress urinary incontinence. *Br J*

- Obstet Gynaecol 1984; 91: 41-45.
21. Snooks SJ, Bandenoch DF, Tiptaft RC, Swash M: Perineal nerve damage in genuine stress urinary incontinence. Br J Urol 1985; 57: 422-426.
 22. Smith ARB, Hosker GL, Warrell DW: The role of partial denervation of the pelvic floor in the aetiology of genitourinary prolapse and stress incontinence of urine. A neurophysiological study. Br J Obstet Gynaecol 1989; 96: 24-28.
 23. Smith ARB, Hosker GL, Warrell DW: The role of pudendal nerve damage in the aetiology of genuine stress incontinence in women. Br J Obstet Gynaecol 1989; 96:29-32.
 24. Junemann K, Thuroff J: Innervation In: Schussler B, Laycock J, Norton P, Stanton S, editors. Pelvic floor re-education. Principles and practice. Berlin: Springer-Verlag 1994: 22-27.
 25. Sultan AH, Kamm MA, Hudson CN: Pudendal nerve damage during labor: prospective study before and after childbirth. Br J Obstet Gynaecol 1994; 101: 22-28.
 26. Tetschner T, Sorensen M, Lose G, Christiansen J: Pudendal Nerve function during pregnancy and after delivery, Int Urogynecolog J 1997; 8:66-68.
 27. Kegel AH: Progressive resistance exercise in the functional of the perineal muscles. Am J Obstet Gynecol 1948; 56: 238-248.

