



**Alterazioni funzionali del complesso
vescico-sfinteriale, Sabato 18 giugno 2011**

La vescica iperattiva di origine neurogena

Dott. Luisa M. Caniatti, U.O. di Neurologia

“Overactive bladder syndrome”

Urgenza minzionale, aumentata frequenza, associata o meno a “urge incontinence” e nicturia.

**International Continence Society
Abrams et al. 2009**

“Detrusor Overactivity”

Comparsa alla cistomanometria di contrazioni involontarie del m. detrusore registrate durante la fase di riempimento, spontanee o provocate da stimoli.

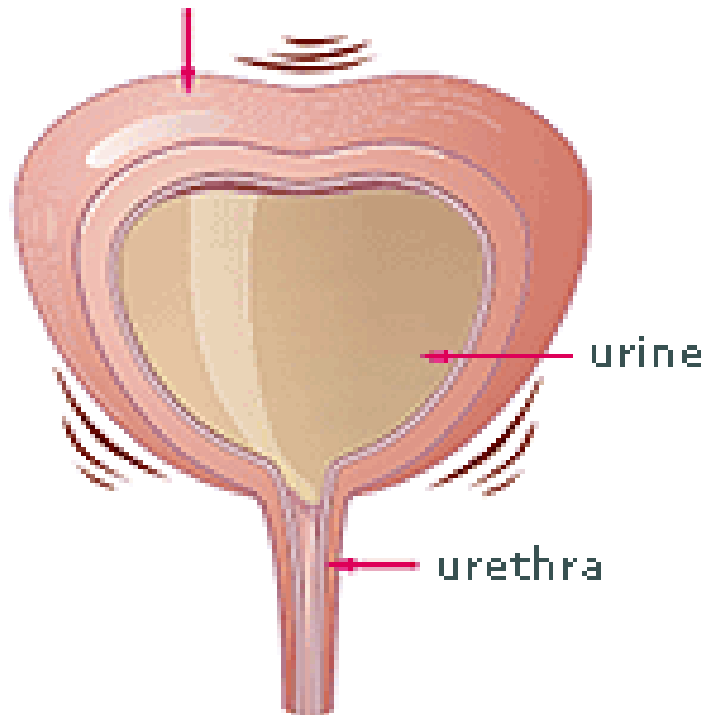
**International Continence Society
Abrams et al. 2009**

Iperattività del Detrusore di origine neurologica

~~Vescica Instabile o Vescica
Iperattiva Idiopatica~~

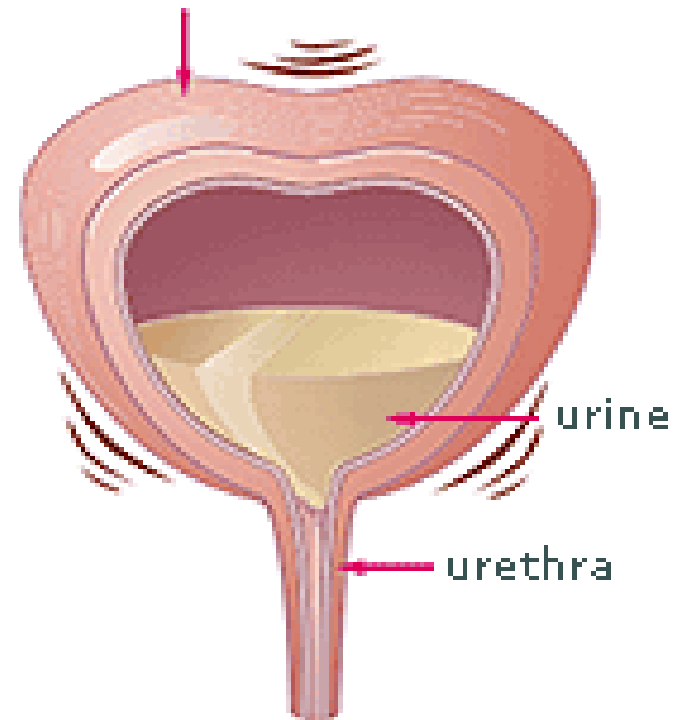
Normal Bladder

detrusor muscle
contracting when
bladder is full

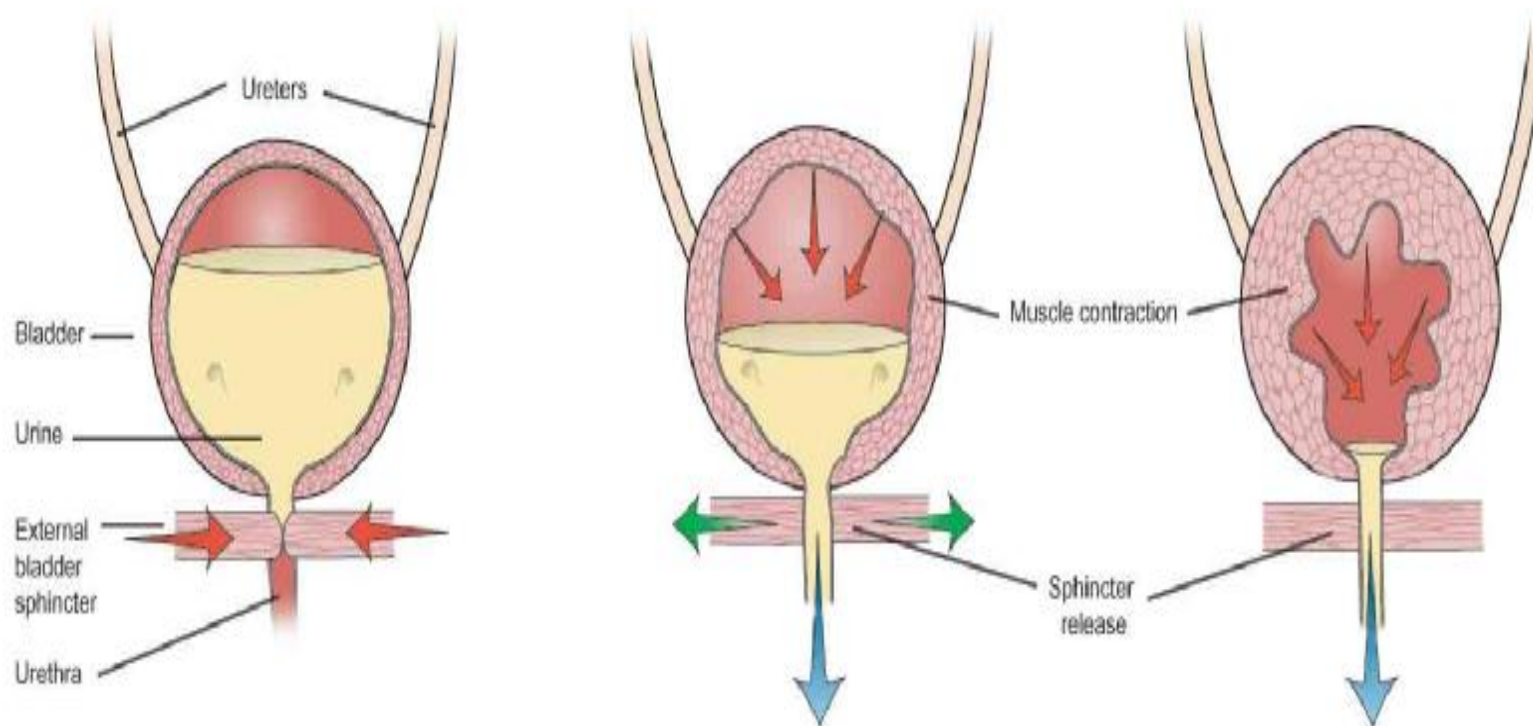


Overactive Bladder

detrusor muscle
contracting before
bladder is full



Vescica iperattiva: comparsa di onde spontanee di contrazione avvertite come necessità impellente alla minzione



• Fase di deposito: chiusura del sistema sfinteriale liscio dell'uretra prossimale e del collo v. + distensione del detrusore

• Fase di svuotamento: rilassamento dei m. pavimento pelvico, lenta contrazione del detrusore, apertura del collo e rilassamento dello sfintere est.

Organizzazione neurologica vescico-sfinterica

- Entità complessa, fragile, coinvolta in numerose malattie neurologiche
- Il ciclo coordinato di immagazzinamento e svuotamento dell'urina è garantito da un meccanismo complesso di innervazione

Sistema parasimpatico

Svuotamento

- Origine: **centro sacrale della minzione (S2-S3-S4)**
- ff. efferenti pregangliari (n. pelvici) → gangli parasimpatici nella parete vescicale
- Azione:
 - **Stimolazione parasimatica → contrazione del m. detrusore**
 - *Inibizione outflow simpatico → rilasciamento cervico-uretrale*
 - *Inibizione outflow somatico → rilasciamento m. sfintere est.*
- Mediatore → **Ach**
- Recettore: **muscarinico > corpo vescicale**

Sistema ortosimpatico

Immagazzinamento

- Origine: **Simpatico Toraco-lombare T10-L2**
- ff. motorie viaggiano con i N. ipogastrici
- Azione:
 - **Contrazione tonica della regione cervico-uretrale (*chiusura diaframma urogenitale*)**
 - **Rilassamento del detrusore**
- **Recettori: al fa adrenergici (collo, sfintere interno)**
beta adrenergici (corpo)
- **Mediatore: Nor-adrenalina**

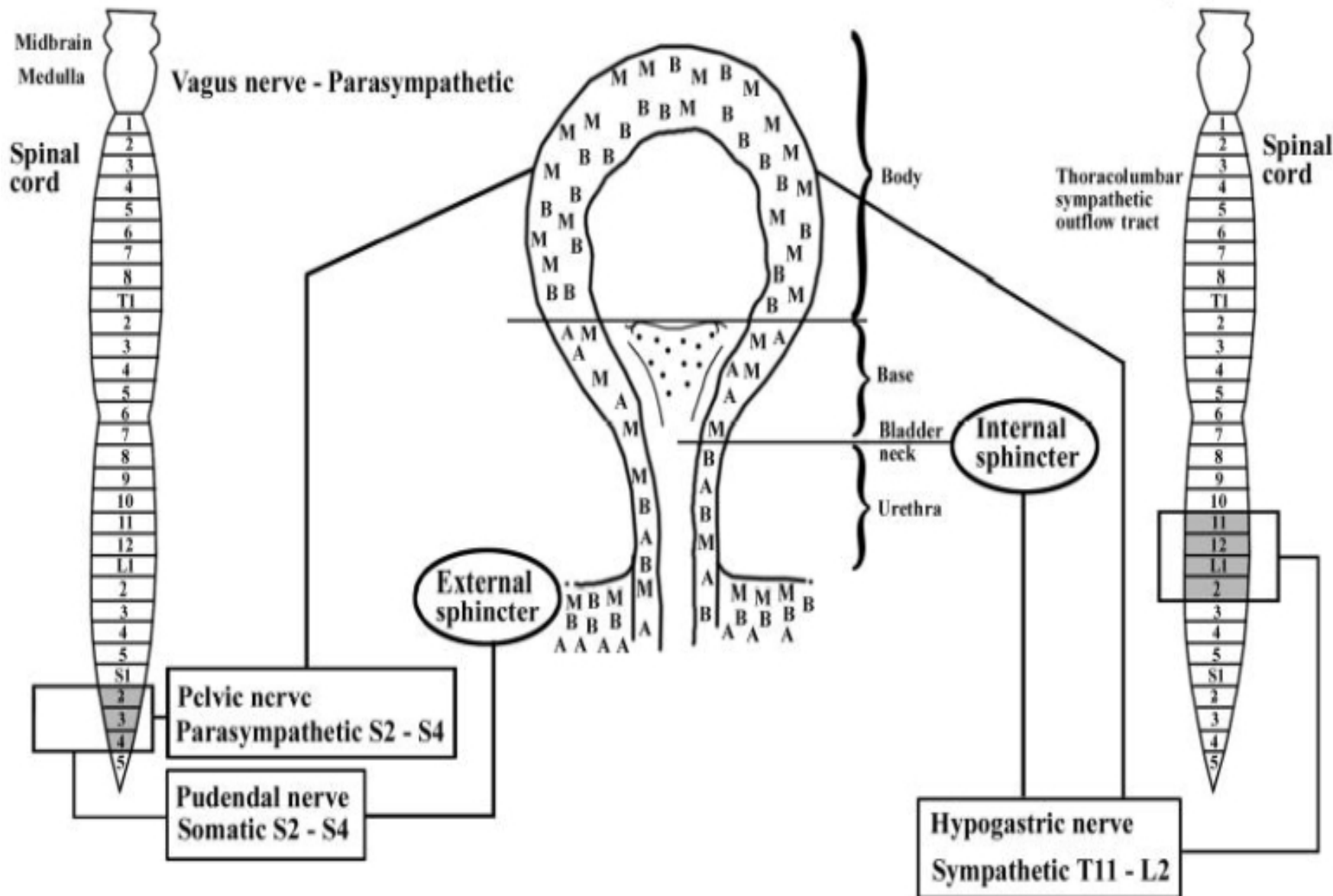
Controllo somatico **volontario**

- Origine: a livello di **S2-S4 (nucleo di Onuf)**
- N. pudendi
- Azione:
 - **contrazione dello sfintere est. uretra e dei mm. pavimento pelvico**
 - **possibilità di accelerare o rinviare l'atto della minzione**
- Recettore: nicotinico
- Mediatore: **Ach**

Parasympathetic and Somatic

A = alpha-adrenergic
 B = beta-adrenergic
 M = muscarinic

Sympathetic

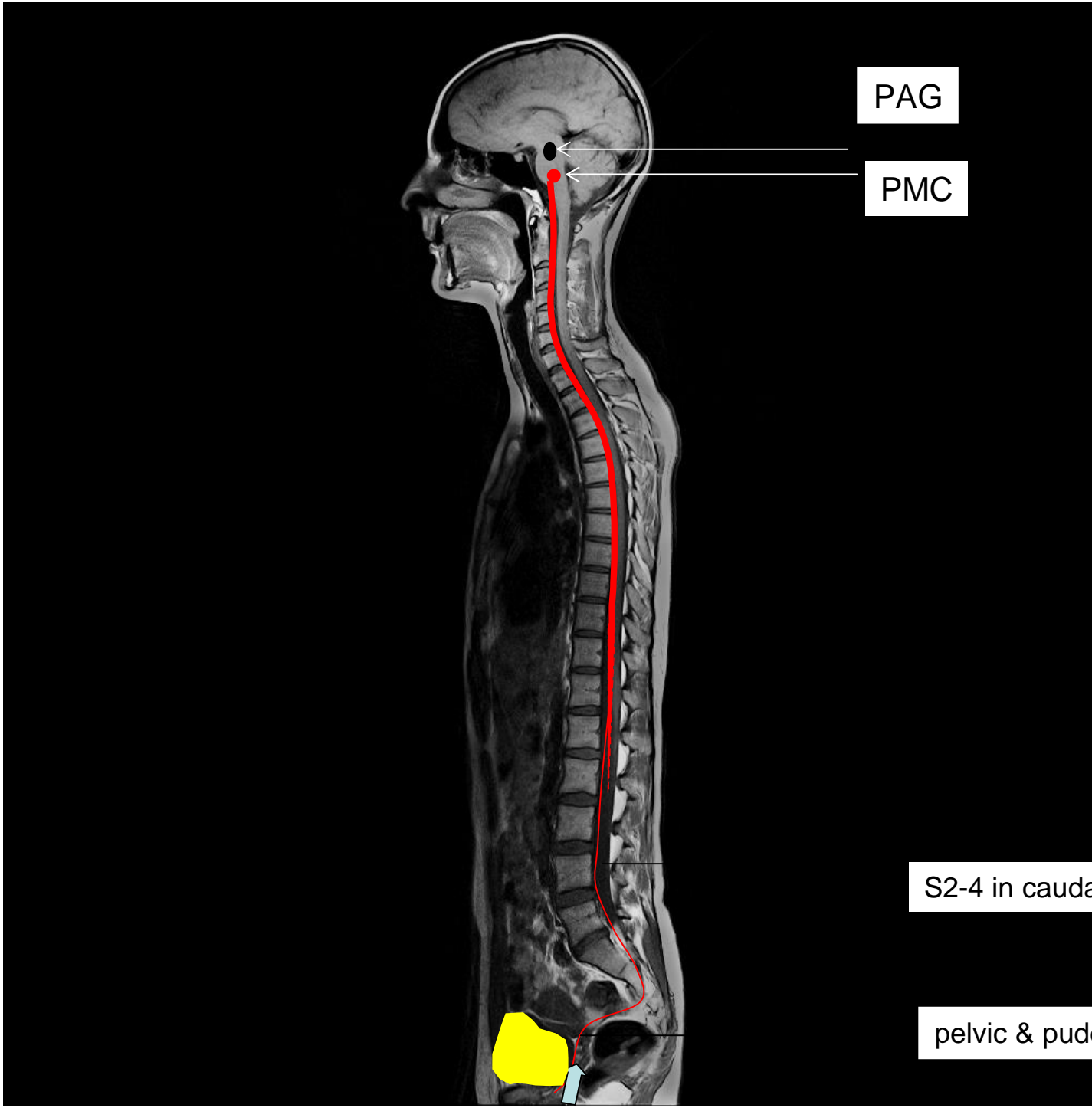


Vie afferenti

- **Meccanocettori su parete vescicale e uretra post.**
- **ff. afferenti A del ta à veicolano informazioni sul grado di ripienezza v. dirette ai centri midollari e pontino della minzione**

Sistemi di controllo sovra-spinali

Il livello midollare è sottoposto al controllo dei “centri della minzione” del tronco cerebrale, situati a livello del tegmento ponto-mesencefalico.

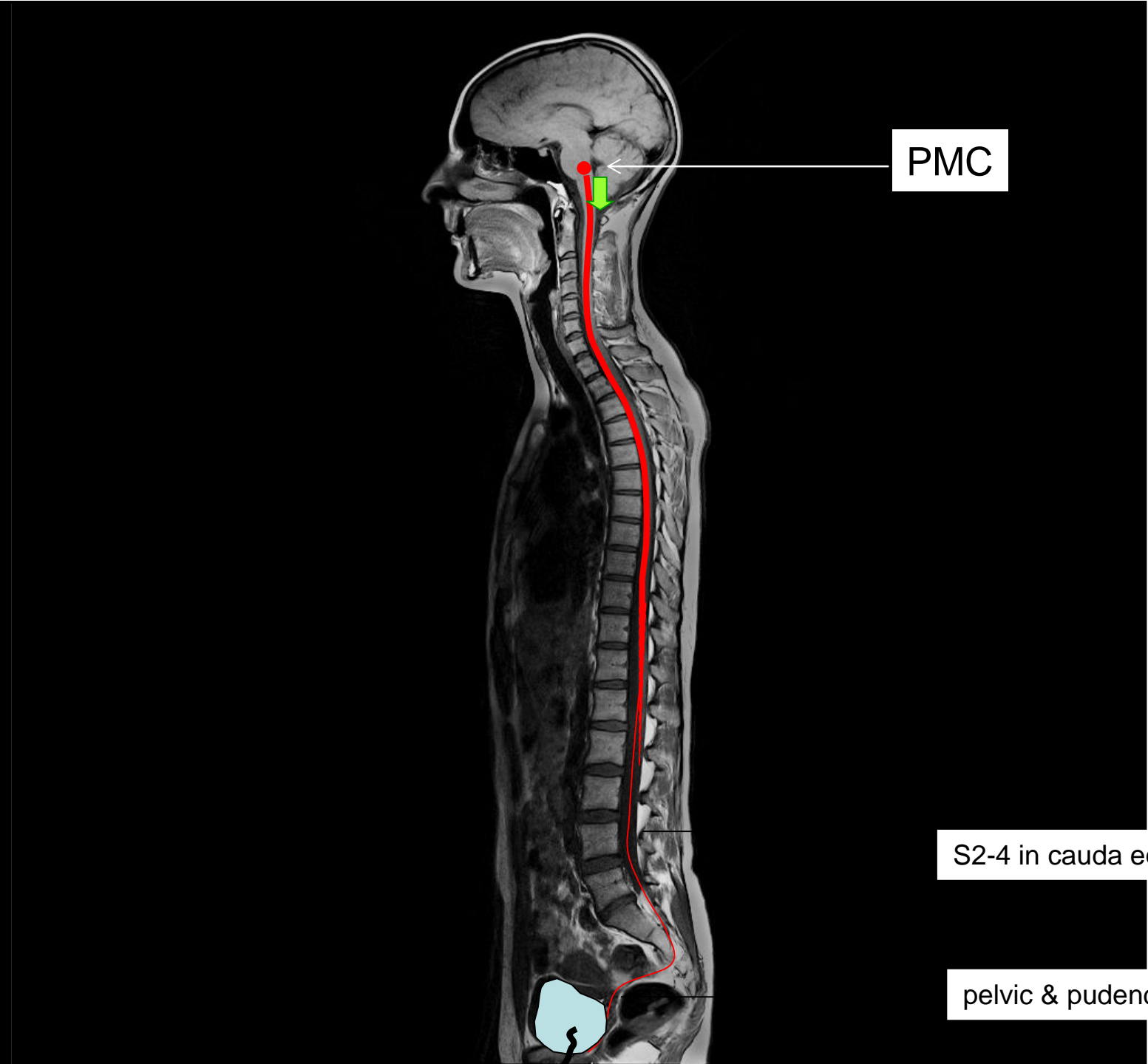


PAG

PMC

S2-4 in cauda equina

pelvic & pudendal ns



PMC

S2-4 in cauda equina

pelvic & pudendal ns

Centro pontino della minzione

Assicura il normale ciclo riempimento/svuotamento della V.

Regione Laterale

- **Immagazzinamento**

- determina contrazione sfintere est. uretra
- proietta al nucleo di Onuf

Regione Mediale

- **Svuotamento**

- attiva il parasimpatico induce la contrazione D.
- inibisce l'innervazione somatica
- proietta direttamente al centro sacrale

Holstege 1979; 1986; De Groat 1975; Blok and Holstege 1997

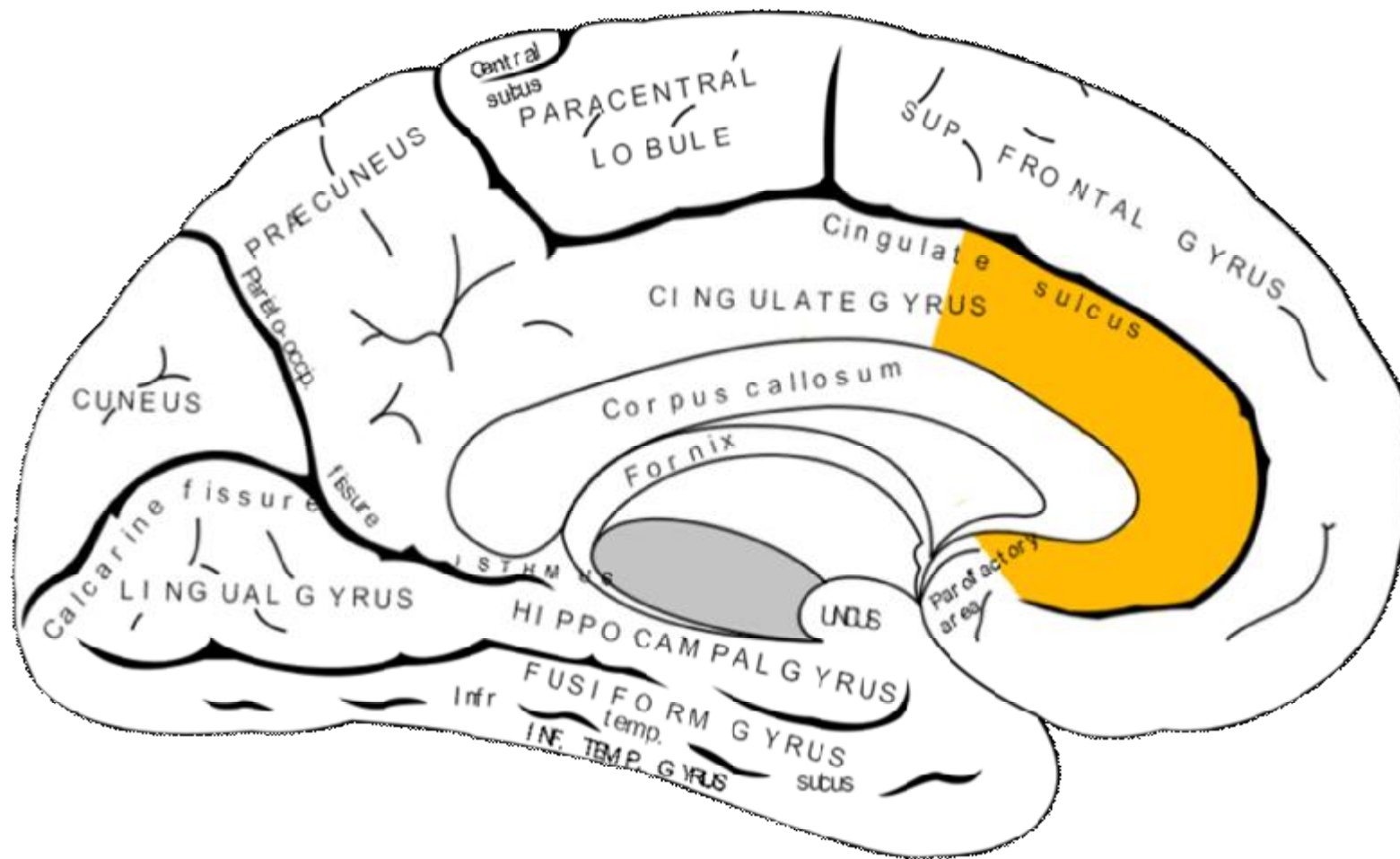
Grigio Peri-Acqueduttale

- Durante il riempimento **PAG** attivato da afferenze vescicali
- A vescica piena, aumento attività di **PAG** à switch a “svuotamento”
- **PAG** funziona “come un interruttore” su PMC

Tai and De Groate 2009

Centri corticali e sottocorticali

- **Centri più alti** modulano l'attività a livello del tronco cerebrale, regolando la minzione in base a necessità del soggetto e circostanze:
 - Corteccia frontale (considerata un'area inibitoria, la sua distruzione provoca iperattività D.) suddivisa in:
 - Area motoria detrusoriale (giro sup. frontale)
 - Area motoria della m. striata dell'uretra e del perineo
- Sistema limbico, cervelletto, gangli della base



Tumori a lenta evoluzione del lobo frontale (superficie inferiore e mediale) possono causare minzione precipitosa o incontinenza.

Controllo neurologico della minzione. Neuroimaging

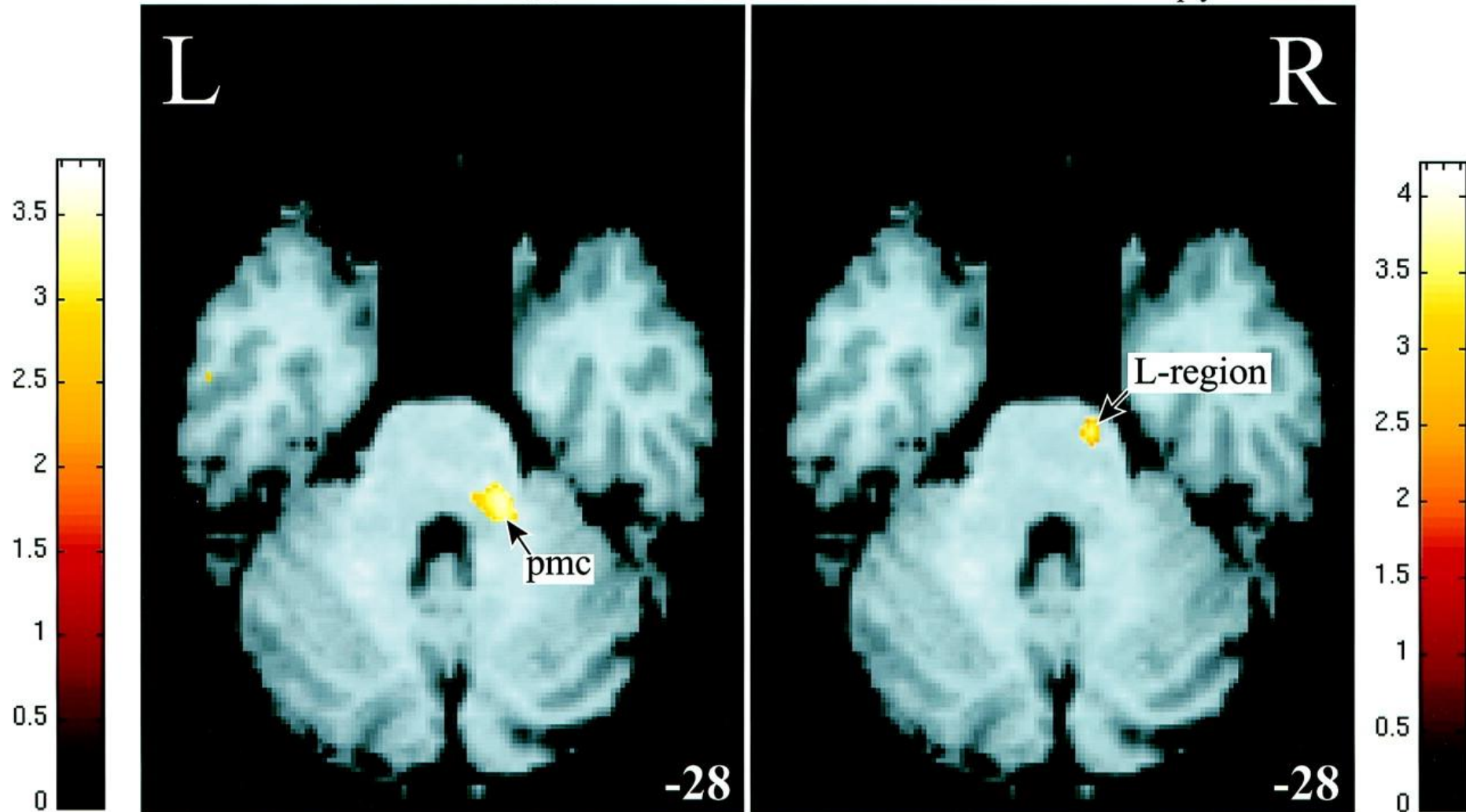
Studi PET “in vivo” su soggetti sani invitati a mangiare

- Fase di svuotamento, > attività metabolica di centro pontino della minzione (PMC), lobo frontale, cingolo, ipotalamo, talamo, cervelletto
- Nei soggetti che non riuscivano a mangiare > attivazione area pontina **laterale**

Blok 1997; 1998

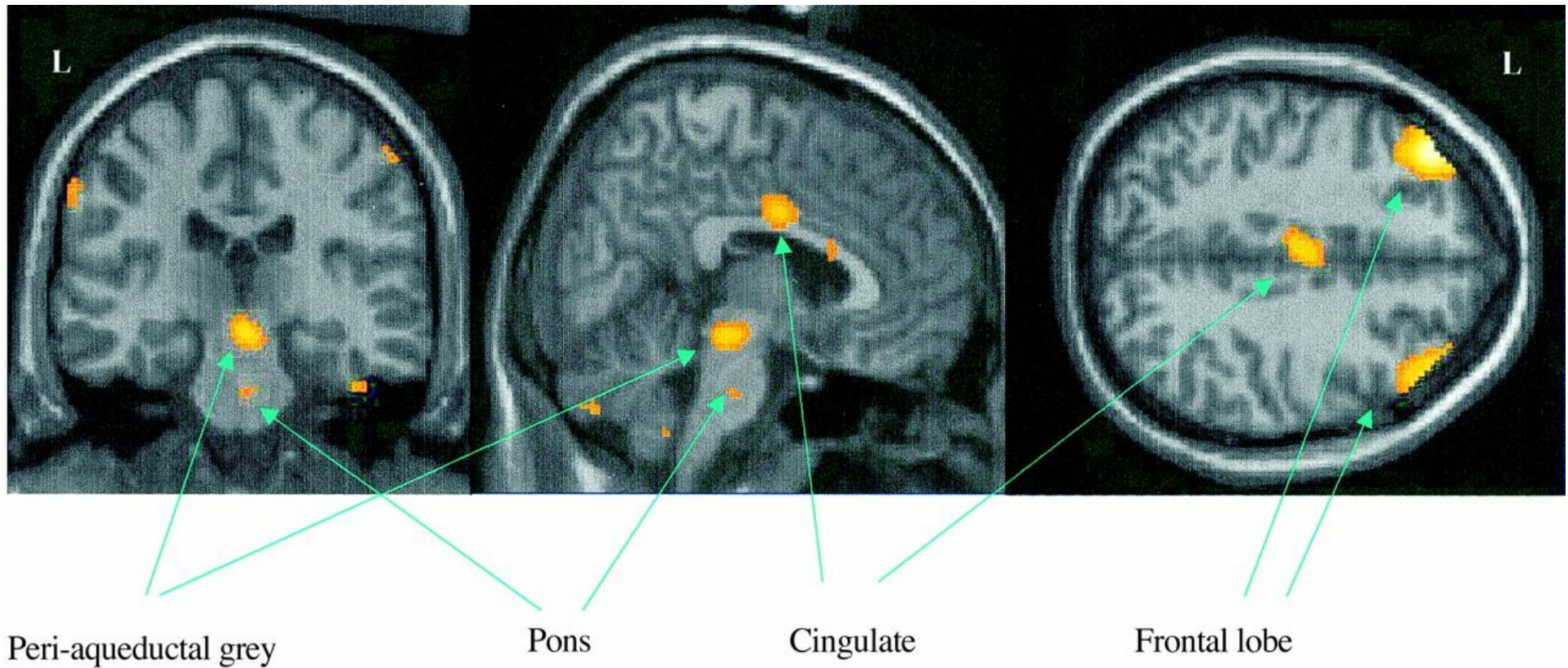
Successful micturition minus empty bladder

Unsuccessful micturition minus empty bladder

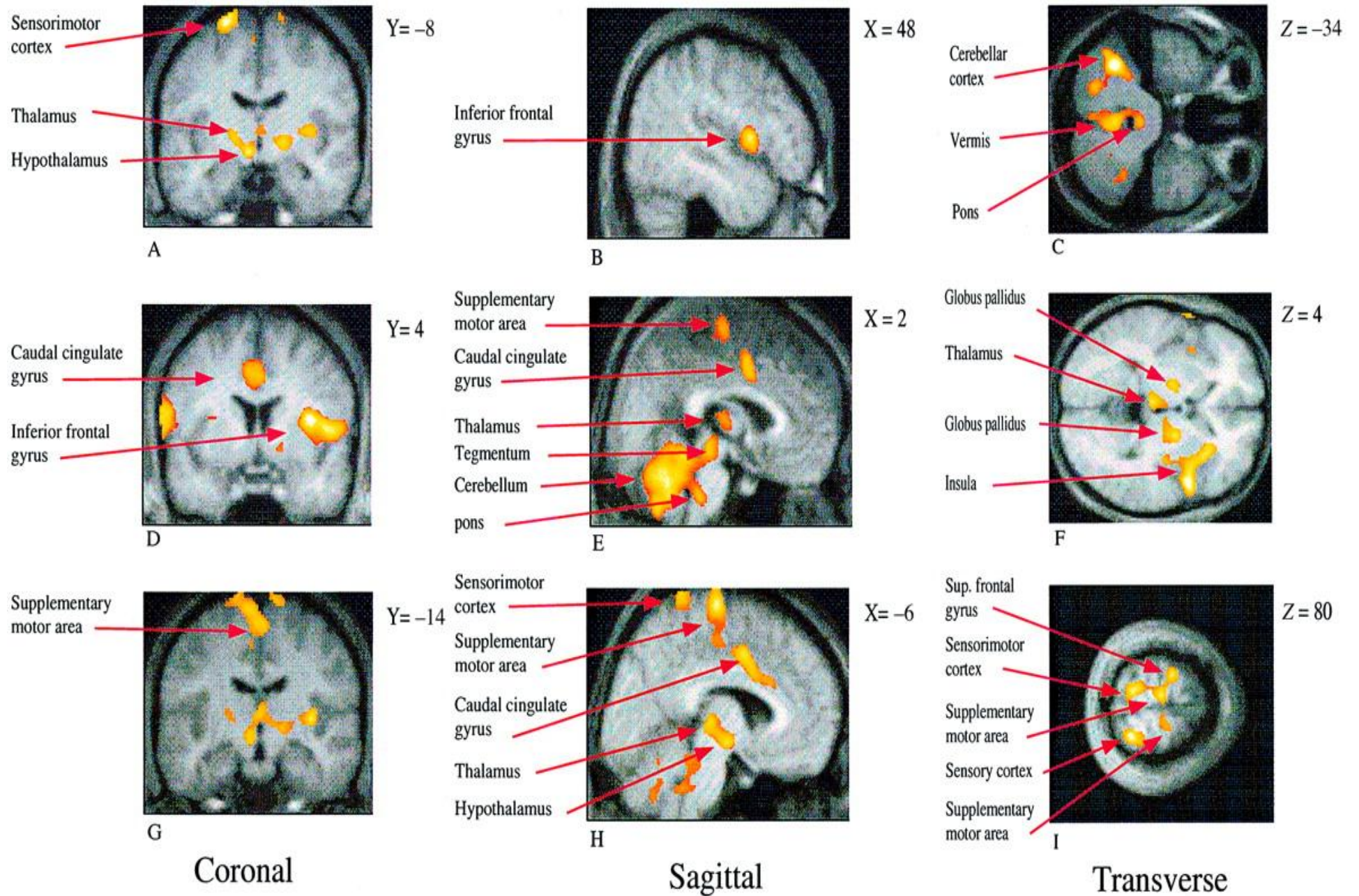


Attivazione del tronco cerebrale

in soggetti che potevano (a sx) e che non riuscivano mangiare (a dx). Da: Blok, 1998



Durante la fase di riempimento vescicale, si osserva un incremento dell'attività cerebrale a livello di: PAG, ponte, cingolo e lobi frontali.
Da: Athwal and Fowler, 2000



Pattern di attivazione corticale-sottocorticale durante la minzione in un soggetto normale.
 Da : Nour e coll. 2000

Conclusioni

- L'atto della minzione è sia volontario che riflesso
- Il controllo volontario è mediato da ff. che originano nei lobi frontali (via cortico-spinale) e prefrontali
- La sinergia detrusore/sfintere è correlata alla integrità delle connessioni centro pontino à centro sacrale (via reticolo-spinale)

Fisiopatologia delle lesioni

- **Lesioni sovra-pontine**

- Interruzione vie inibitorie che dai centri superiori sono dirette a PMC

- Integrità pathways da PMC a centro sacrale

- **DH**

- **Sinergia D/S mantenuta**

- **Riduzione controllo volontario della minzione**

- **Minzioni piccole e frequenti, incontinenza**

- **Lesioni midollari alte (sotto-pontine e sovra-sacrali)**
 - Interruzione pathways che dai centri corticali e pontini sono dirette al centro sacrale

- **DH + dissinergia D/S**
- **Ridotto controllo volontario della minzione**
- **Attività autonoma del centro sacrale con DH**
- **Attività automatica centro simpatico ipertono del collo**
- **Mancato rilasciamento sfintere est.**

- **Lesioni midollari basse**

- disconnessione del centro sacrale dal centro midollare toracolumbare e dai centri sup.

- **Lesione del cono**

- centro midollare sacrale

- **DH + dissinergia D/S**

- Ipocontrattilità del D.

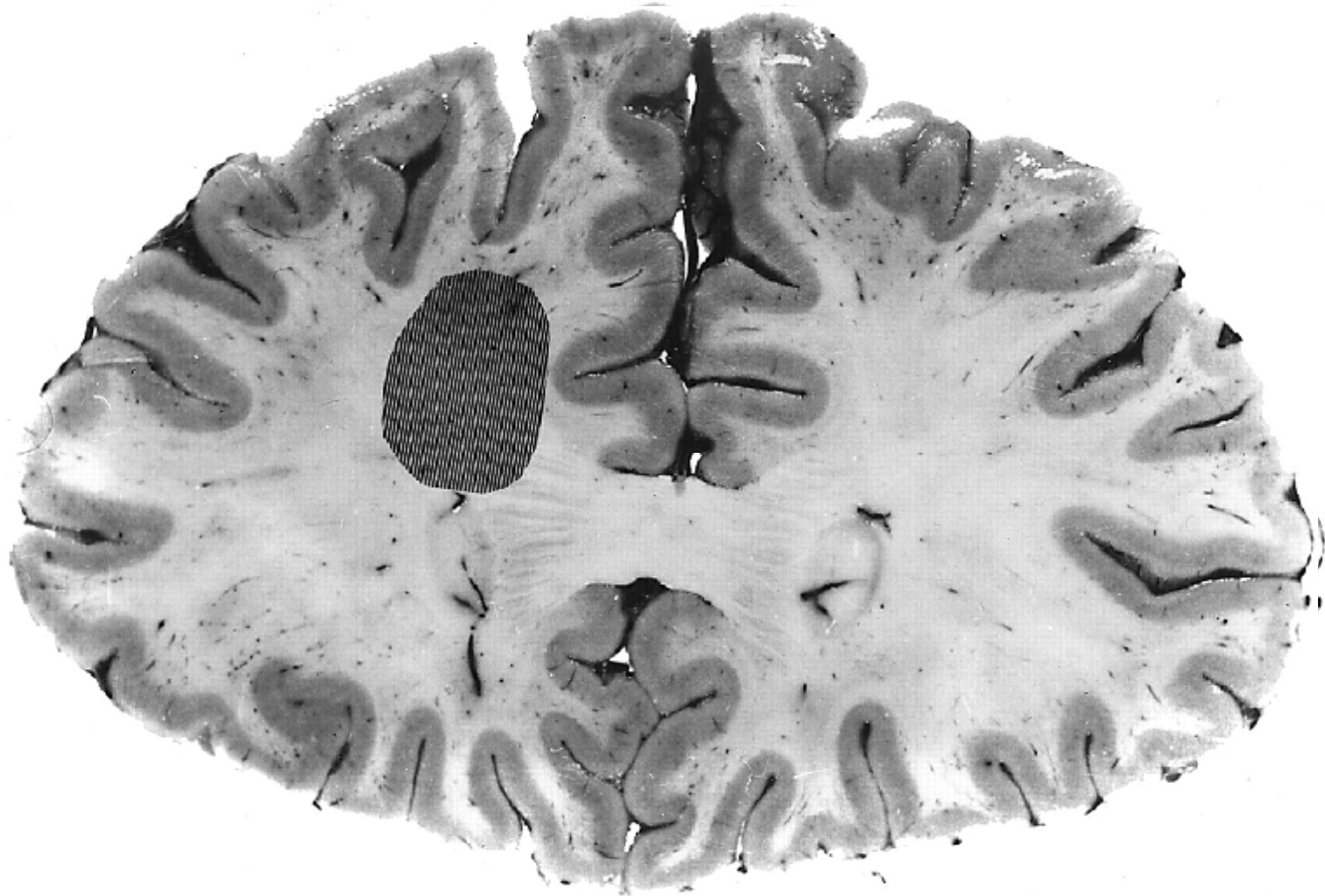
- Denervazione sfintere est. e m. pavimento

- Iperattività del collo

Quadri clinici in Neurologia associati a OAB

- Sindrome frontale
- Stroke
- Invecchiamento,
demenza
- Parkinsonismi
- Malattie del midollo
spinale
- Spinal cord injury
- Sclerosi multipla

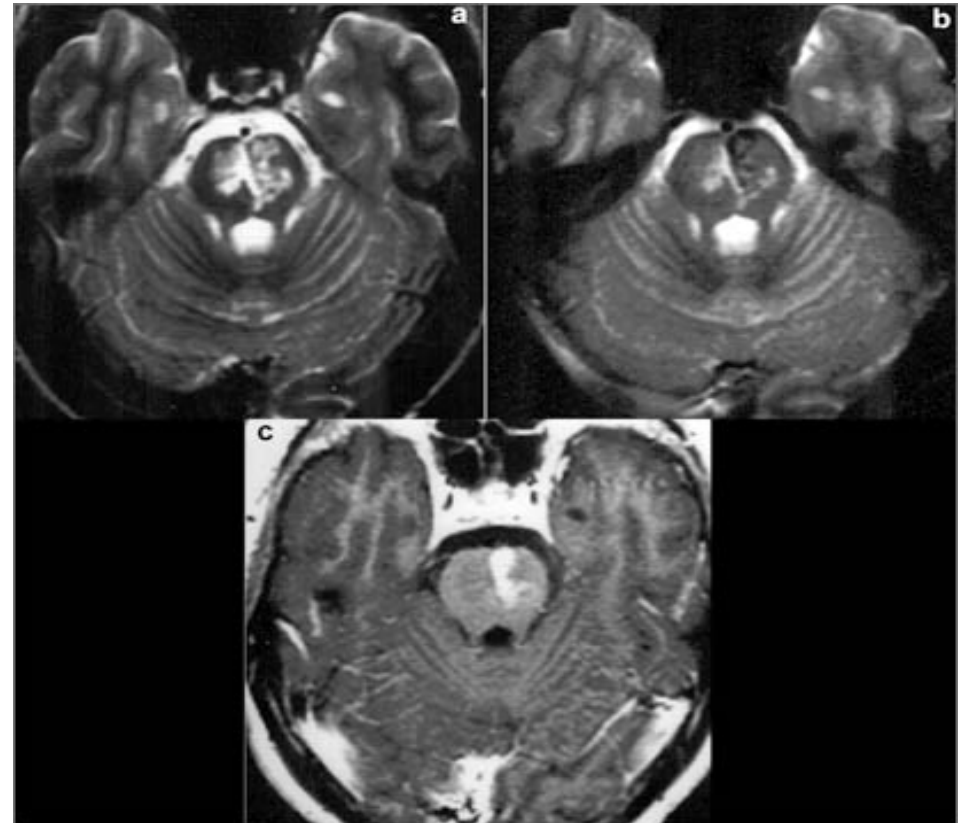
Fotografia di una sezione coronale dei lobi frontali. Alcuni pt avevano subito una leucotomia a causa di un tumore. L'area tratteggiata corrisponde a quella ritenuta responsabile del disturbo minzionale. Da Andrew and Nathan (Andrew and Nathan, 1964).



Fowler C J Brain 1999;122:1213-1231

Stroke

- Lesioni emisferiche acute
- Stroke della regione pontina
- Non corrispondenza fra area ischemica e pattern urodinamico
- Sintomi più frequenti:
 - urge incontinence, nicturia (**iperattività del D.**)
 - difficoltà allo svuotamento all'esordio



Sakakibara, 1996; Khan, 2000

Stroke

Lo sviluppo di incontinenza urinaria
entro 7 gg. dall'ictus
è indicatore di prognosi cattiva

ridotta sopravvivenza

>> dipendenza funzionale

Betts, 1993; Rotar, 2011

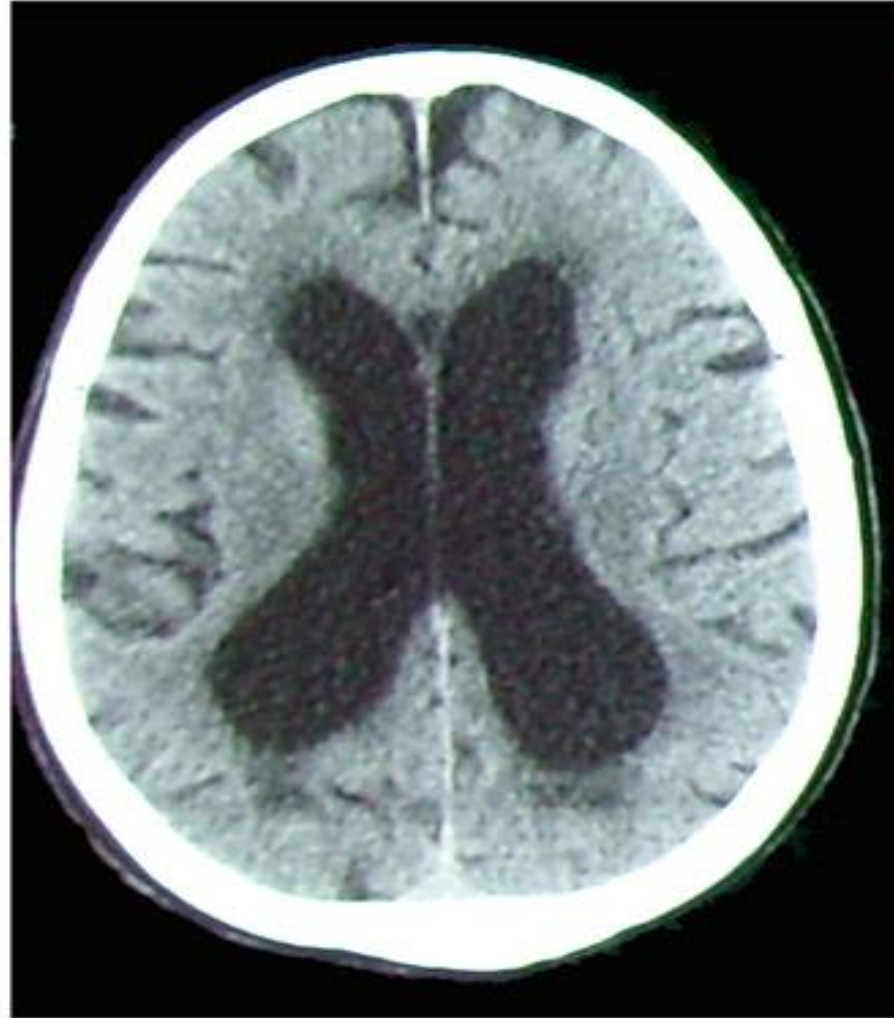
Invecchiamento e vescica iperattiva

- Invecchiamento senza demenza
 - Problema sociale rilevante
 - Disfunzione vescicale multifattoriale
 - Urge incontinence
 - Iperattività del D. con o senza ipocontrattilità

Resnick, 1989; Elbadawai, 1993

- Demenza Vascolare
 - Urge incontinence e ridotta percezione vescicale
 - SPECT cerebrale: ipoafflusso lobo frontale

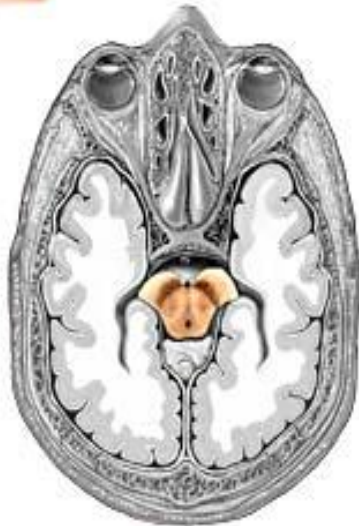
Griffiths, 1994



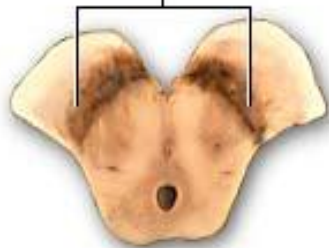
Quadro TC di idrocefalo normoteso.
L'incontinenza urinaria è reversibile dopo puntura lombare



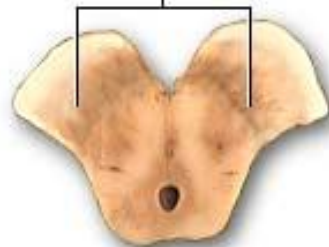
Cut section of the midbrain where a portion of the substantia nigra is visible



Substantia nigra



Diminished substantia nigra as seen in Parkinson's disease



ADAM.

Forward tilt of trunk

Reduced arm swinging

Shuffling gait with short steps



Rigidity and trembling of head

Rigidity and trembling of extremities

I sintomi vescicali nel M. Parkinson compaiono in una fase avanzata.
Pattern urodinamico: D.H.

Atrofia multi-sistemica

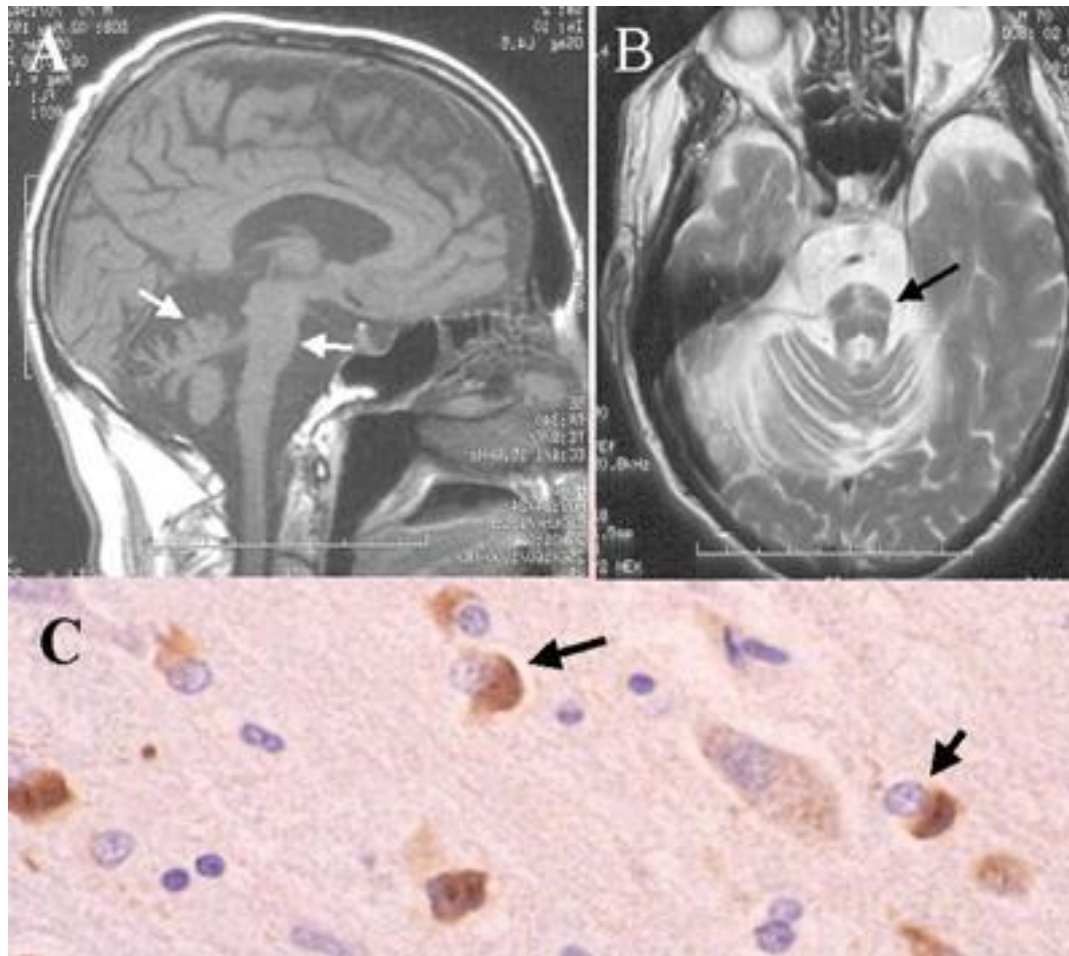
- Gruppo di malattie degenerative rare
- S. Shy Drager: Parkinsonismo moderato + Disautonomia severa
- Perdita di neuroni :
 - regione pontina → D. H.
 - nucleo di Onuf → denervazione dello sfintere

Diagnosi di Atrofia Multi-sistemica

Criteria / Sintomi

- 1. Sintomi urinari che precedono o accompagnano un Parkinsonismo**
- 2. Incontinenza Urinaria**
- 3. Residuo Post-minzionale >100 ml**
- 4. Disfunzione Erettile che precede o accompagna un Parkinsonismo**
- 5. Peggioramento del controllo vescicale dopo chirurgia urologica**

Chandiramani and Fowler, 1997

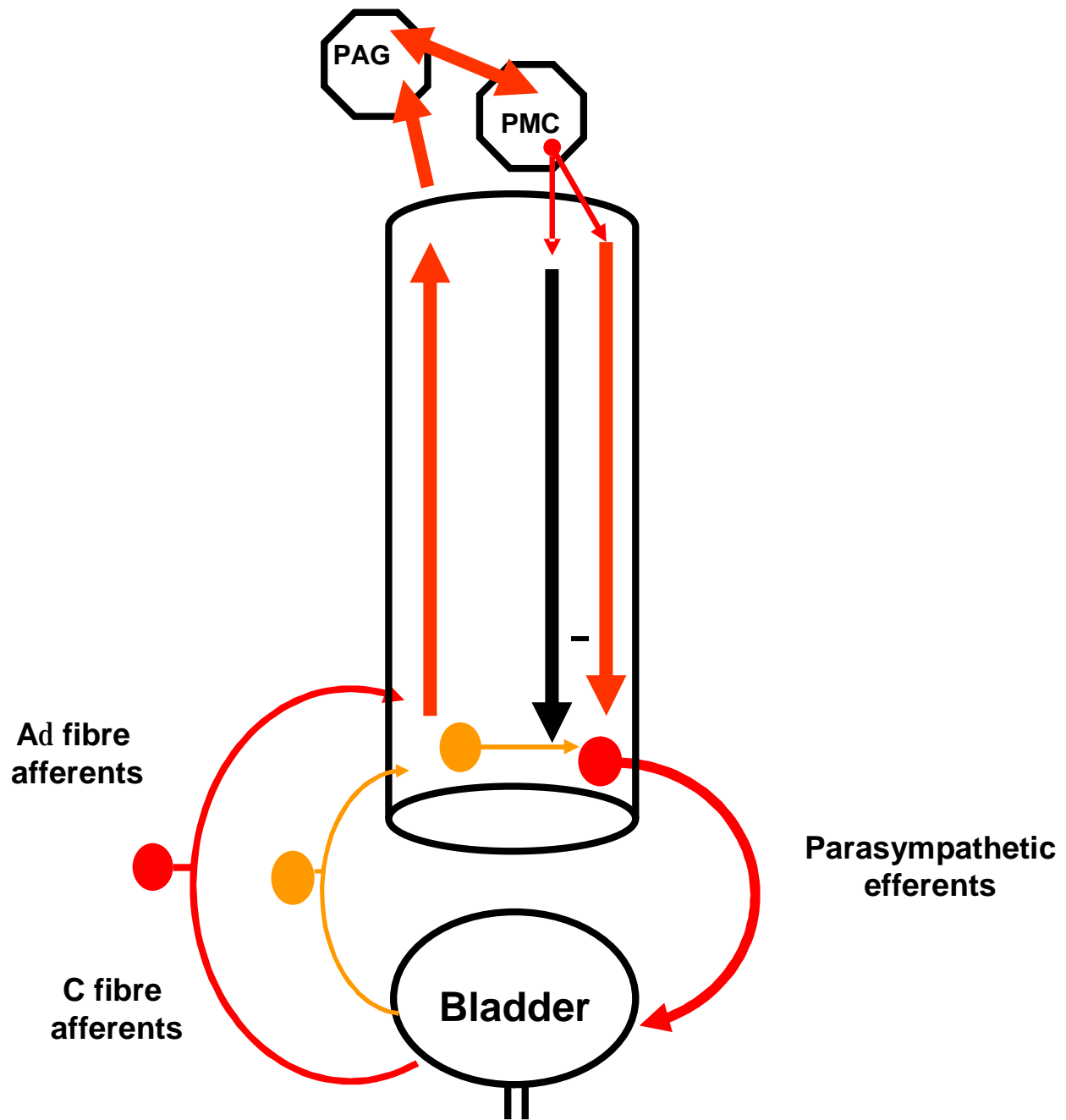


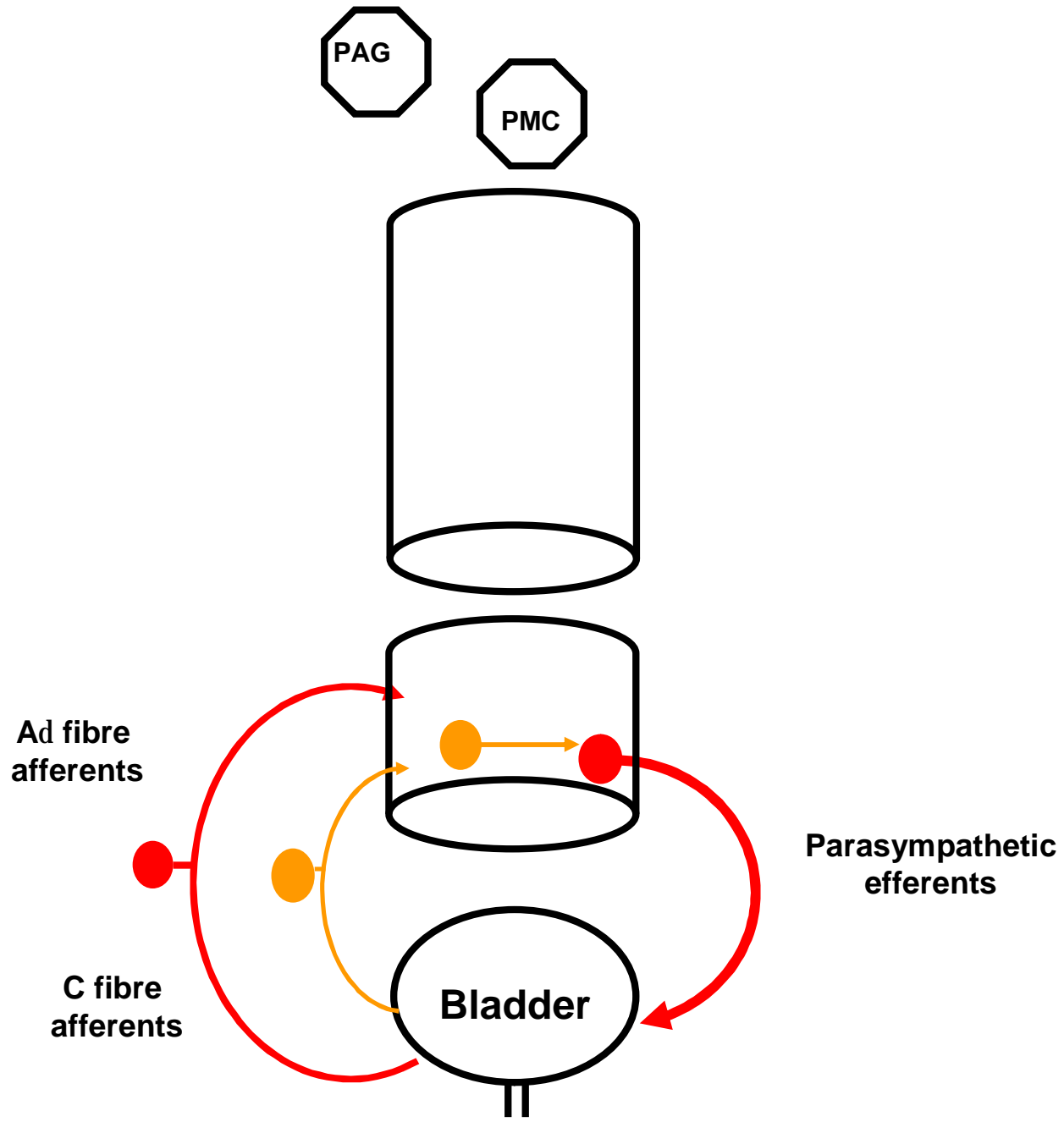
Paziente affetto da AMS.
Quadro radiologico e neuropatologico.

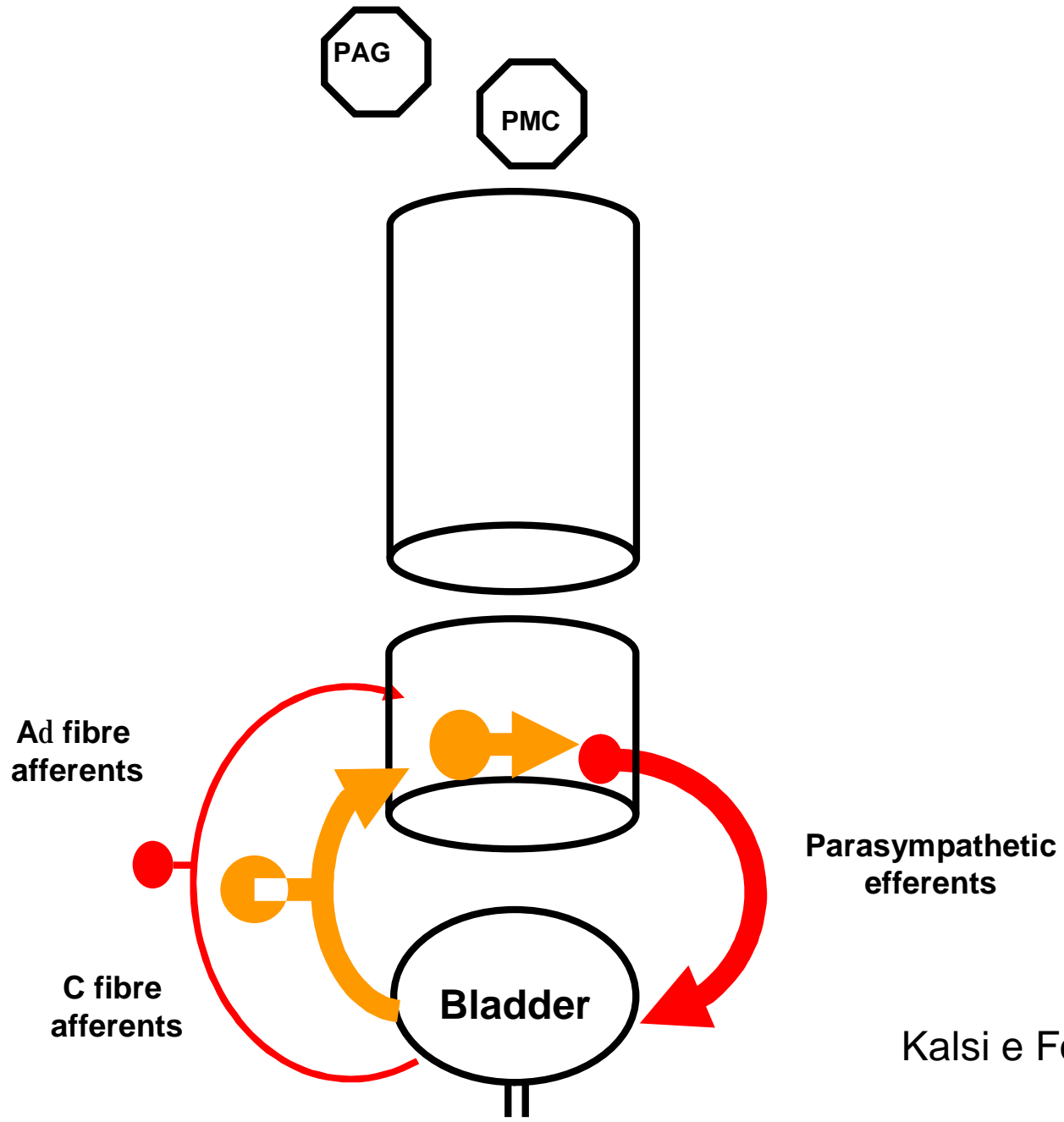
Malattie del Midollo Spinale

Traumatic spinal cord injury

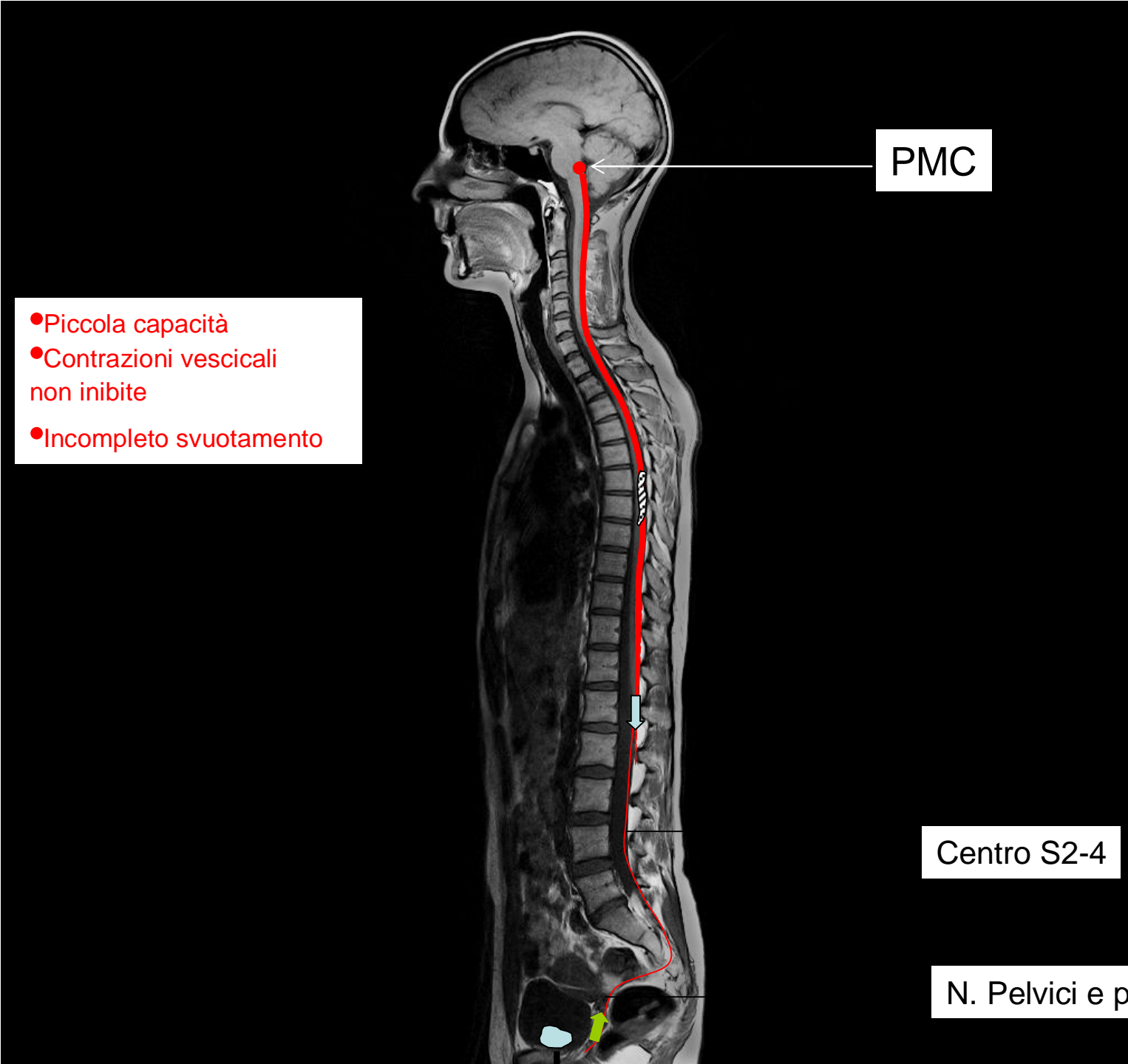
- Fase di shock,
 - areflessia V.
- Dopo alcune settimane, nuovo riflesso spinale a livello sacrale
 - H.D. + Dissinergia D/S
 - Casi più gravi
 - reflusso ureterale
 - idronefrosi
 - malattia del tratto urinario superiore (alta mortalità)







Kalsi e Fowler, 2005



PMC

- Piccola capacità
- Contrazioni vescicali non inibite
- Incompleto svuotamento

Centro S2-4

N. Pelvici e pudendi

Sclerosi Multipla

- Sintomi minzionali presenti nell'80% dei pt
- Nel 40% già nei primi 3 anni di storia
- All'esordio 2-15% casi
- Permanenti e invalidanti nel 50%

Miller, 1965; Bradley, 1978; Betts, 1993

Fattori correlati alla disfunzione vescicale

- Durata di malattia
- Segni piramidali AAll
- Età avanzata all'esordio
- Interessamento midollo cervicale
 - Decorso progressivo

Mortalità

- Review di casi autoptici: 55% dei decessi attribuiti a idronefrosi o pielo-nefrite

Samellas e Rubin, 1965

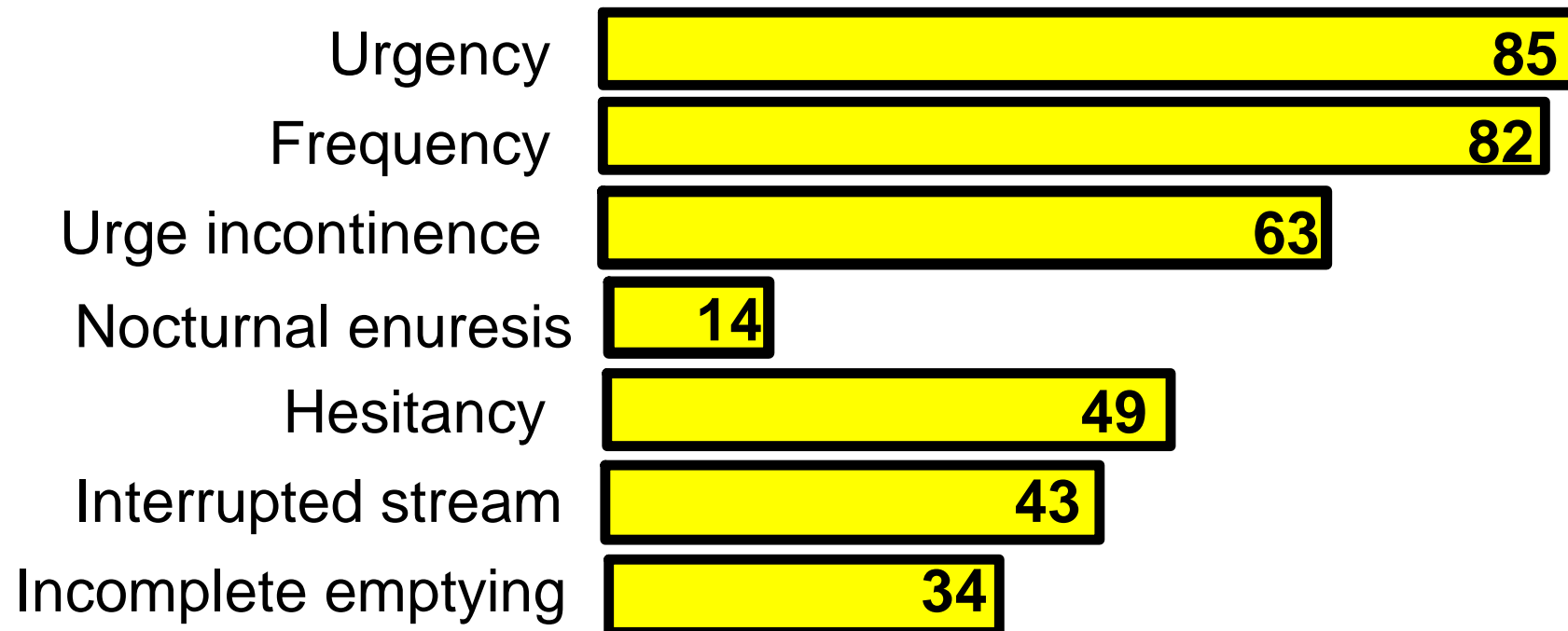
- Più recentemente, solo il 5%

Betts, D'Mellow e Fowler, 1993

- Migliore diagnosi e trattamento

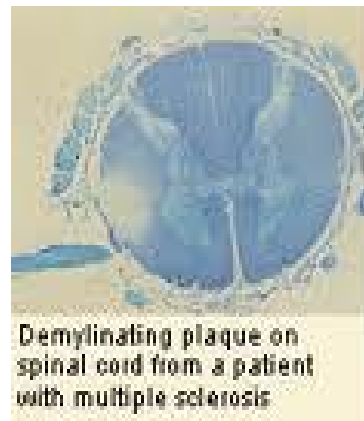
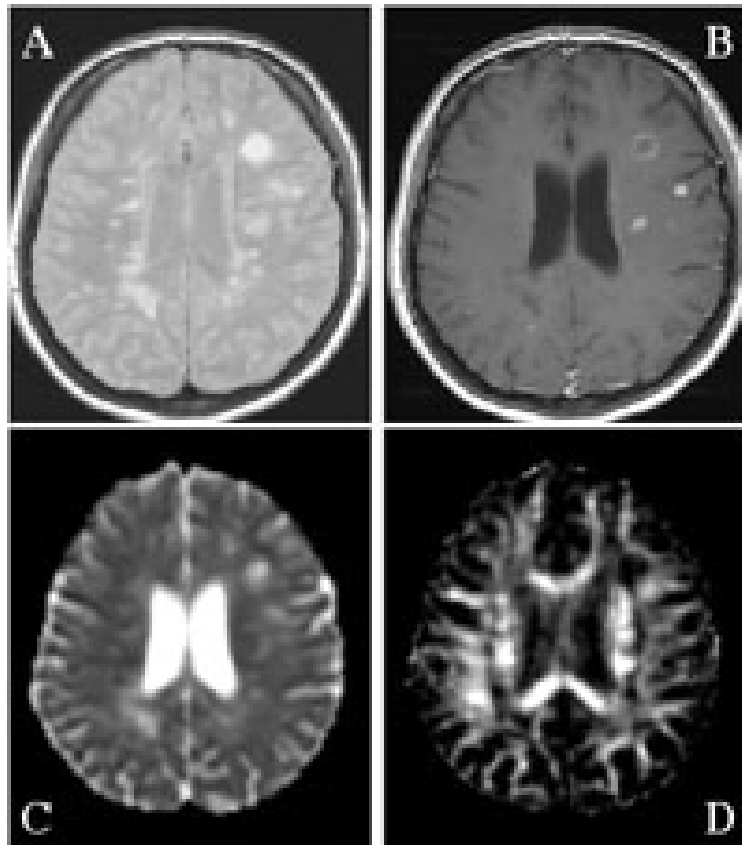
Chancellor e Blaivas, 1993

Sintomi urinari nella SM

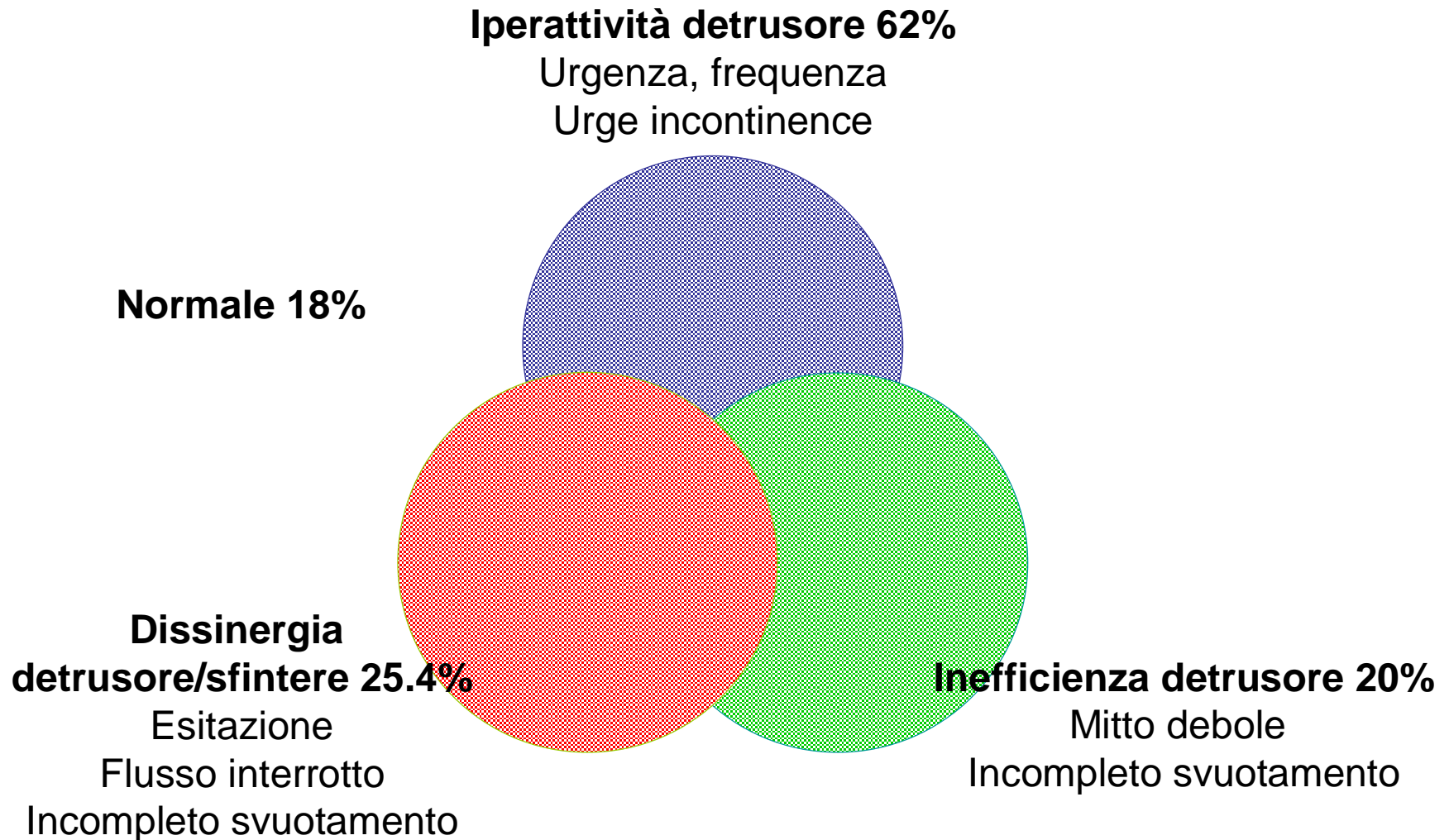


Sintomi relativi a 170 pt. affetti da SM (%).

Da: Betts and Fowler, 1993



Demyelinating plaque on spinal cord from a patient with multiple sclerosis

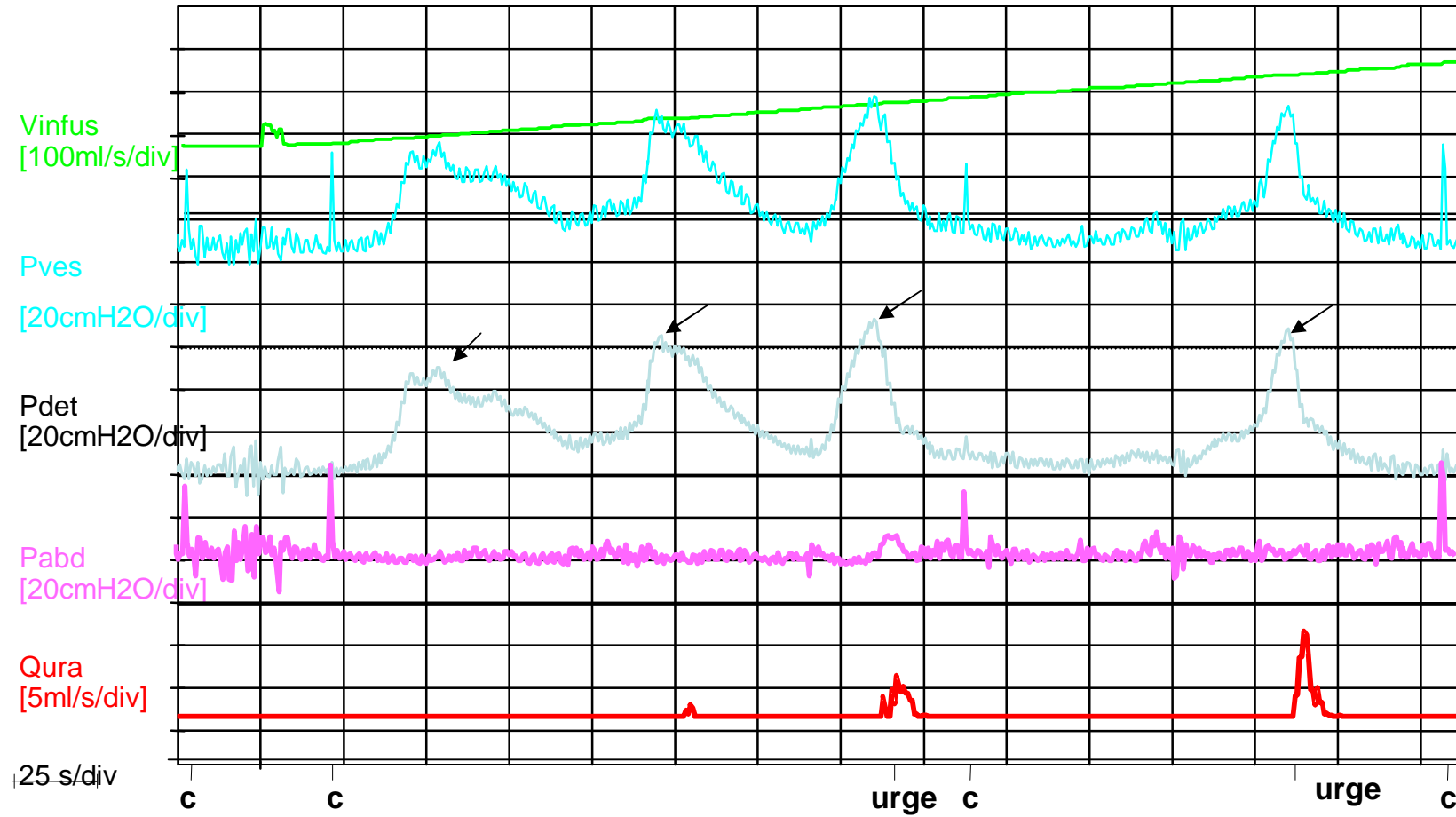


Lesione prevalente ma non esclusiva
Quadri misti evolutivi

Iperattività Detrusoriale

- Aumento P. endo-vescicale
- P. addominale normale
- Sfintere quieto
- Interessamento prevalente del midollo cervicale

Iperattività del Detrusore Ä Urge incontinence



Dissinergia Detrusore-Sfintere

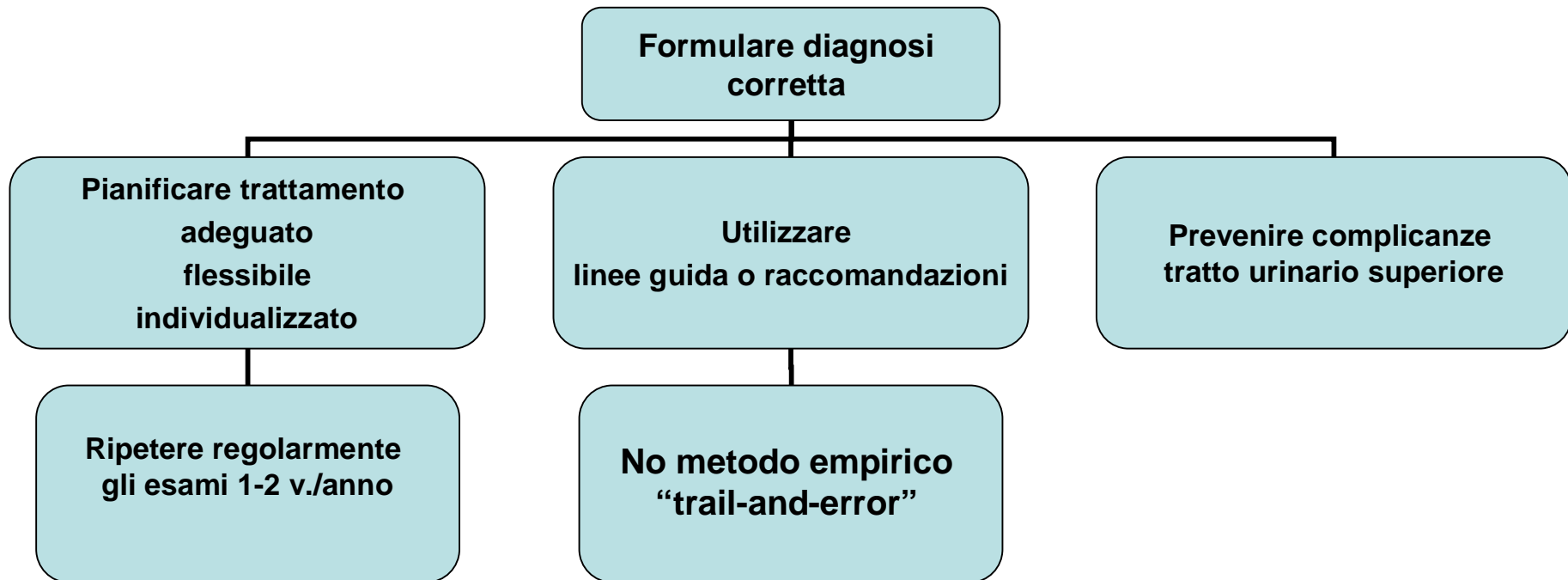
- Contrazione D. + sfintere interno (collo) o sfintere est. o di entrambi
- Difetto più estremo
- Diagnosi precisa solo attraverso esame urodinamico completo di EMG dello sfintere
- Gestione più complicata: infezioni, calcoli vescicali, rischio deterioramento tratto urinario sup.

Coinvolgimento tratto urinario superiore nella SM

- **Più raro nella SM, rispetto a “traumatic spinal cord injury”**
- **Compare > nei Maschi con DH+DS, frequenti infezioni basse vie urinarie e catetere a permanenza**
- **I sintomi urinari devono essere gestiti in maniera non invasiva**

Fowler 2003, 2009; De Ridder, 2005; De Sèze, 2007; Abrams et al. 2009

Management del pt.



Una valutazione urodinamica completa è "critica" per la diagnosi e la gestione del pt.

Bladder management options with progression of MS

Walking unaided



Walking mostly without aids



Walking mostly with aids



Chairbound



Bedbound

Oral anticholinergic +/-DDAVP ?CBME

Oral anticholinergic + CISC +/-DDAVP ?CBME ?Buzzer ?BoNT/A

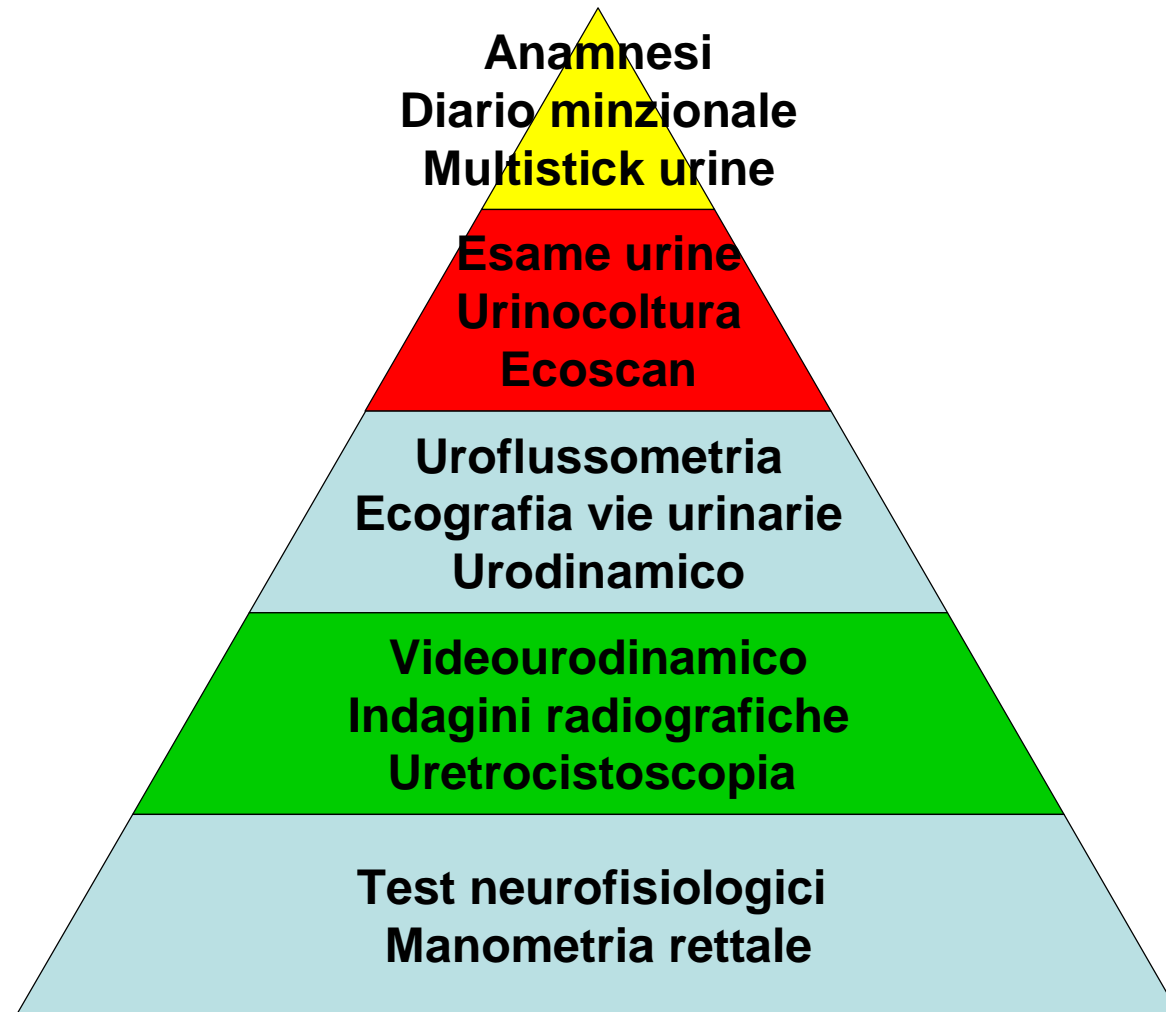
Oral anticholinergic + CISC +/-DDAVP ?BoNT/A ?CBME

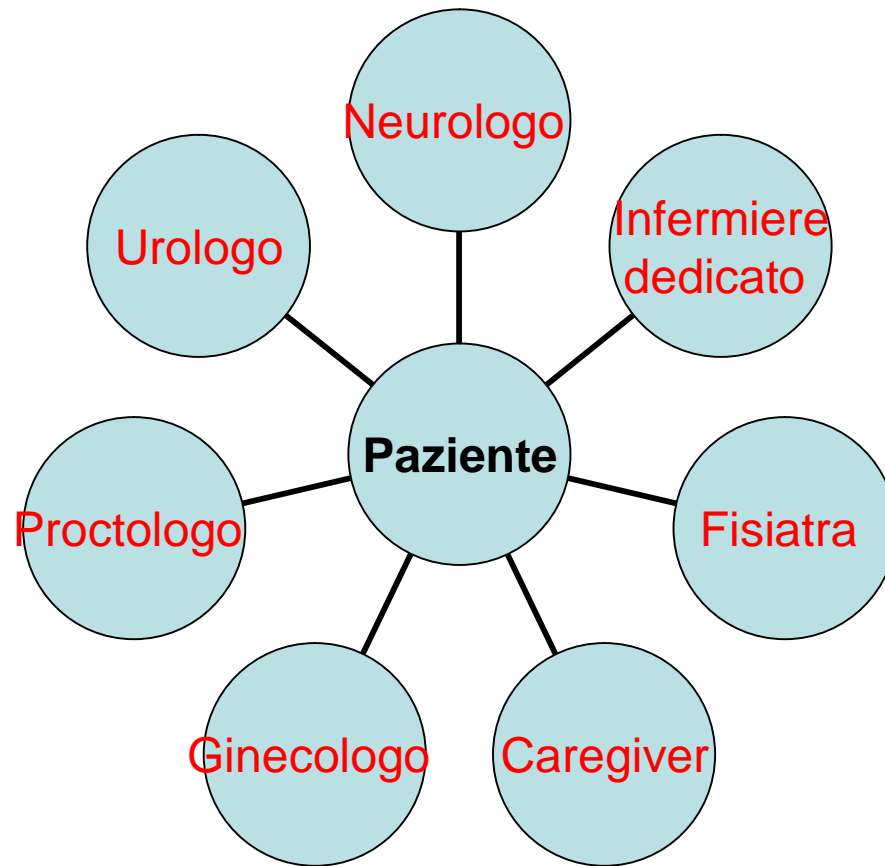
IDC

Time →

Linee guida

- D De Ridder et al 2005. Conservative bladder management in advanced MS
- M. De Sèze et al 2007. The neurogenic bladder in MS: review of the literature and proposal of management guidelines.
- P Abrams et al. 2009. 4th International Consultation on Incontinence. Recommendations of the International Committee.
- CJ Fowler e coll. 2009. A UK consensus on the management of the bladder in MS.





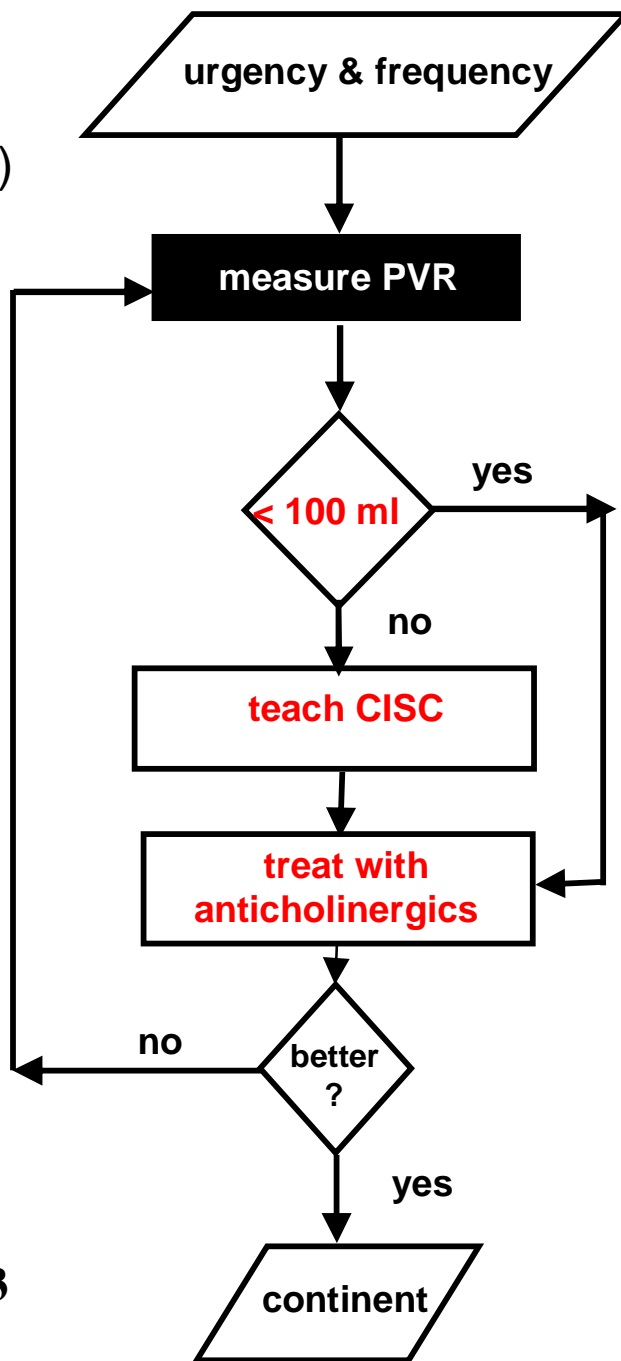
Handheld ultrasound bladder scanner



Da : Kalsi V and Fowler CJ (2005) Therapy Insight: bladder dysfunction associated with multiple sclerosis
Nat Clin Pract Urol 2: 492–501



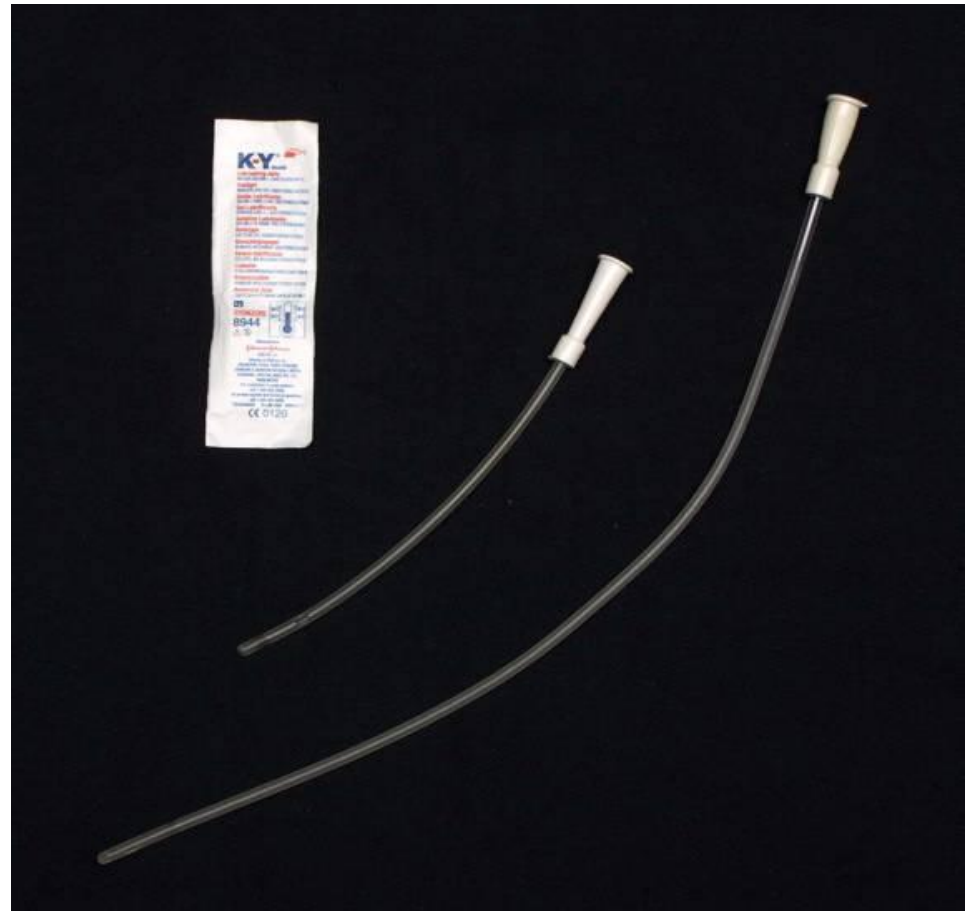
31.5% pt. PVR >100 ml
(molti dei quali asintomatici)



Algoritmo per la gestione
dei pt. affetti da D.H.
da: Fowler, 2003

Autocaterismo intermittente pulito

Ottima misura conservativa
per migliorare lo
svuotamento



Obiettivi della farmacoterapia

- Modulare l'attività vescico-sfinterica
- Attenuare i sintomi irritativi
- Migliorare funzione di svuotamento/riempimento

Trattamento iperattività detrusoriale

Trattamento standard

- Anti-muscarinici
- Anti-muscarinici + Cateterismo intermittente

Uso empirico

- Triciclici
- Duloxetina
- Miorilassanti

Pt. refrattari al T. standard

- Desmopressina
- Cannabinoidi
- Trattamenti endo-vescicali

- Neuromodulazione sacrale

Anti-Muscarinici

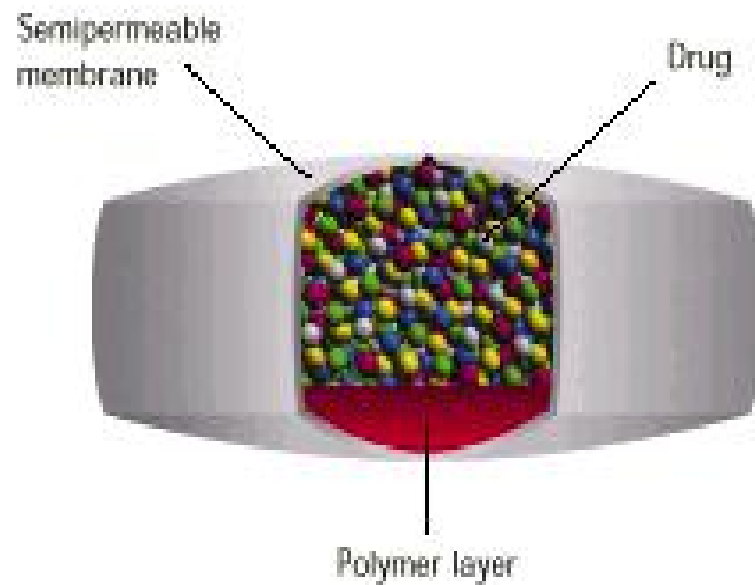
PRO

- **In generale sono farmaci efficaci, sicuri, ben tollerati, migliorano QoL**

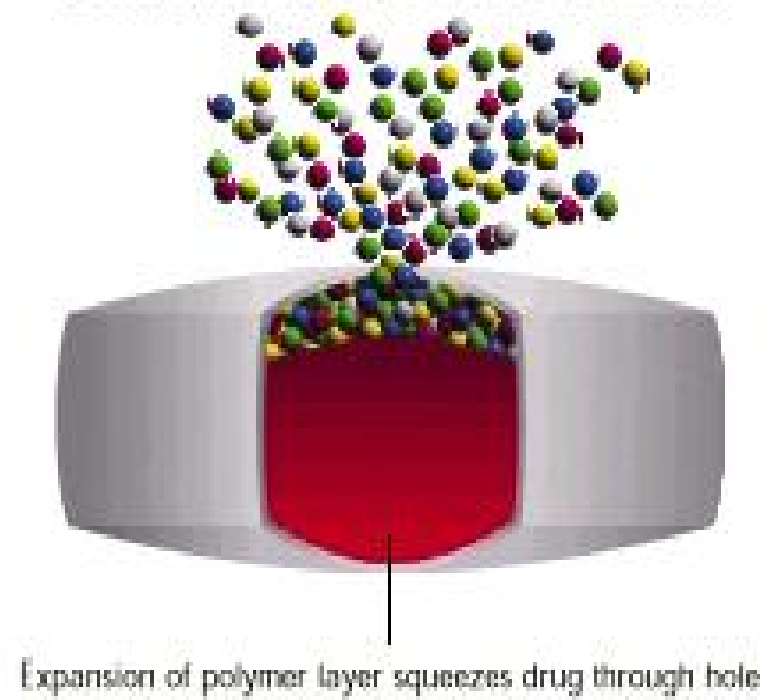
Chapple 2005, 2008

- **Molecole più recenti a lento rilascio e più selettive**
 - **Solifenacina** selettiva su M2 e M3
 - **Darifenacina** selettiva su M3

Innovative OROS® technology



Controlled release over 24 hours



Formulazioni a lento rilascio

Anti-Muscarinici

CONS

- **Effetto clinico certo non dimostrato**

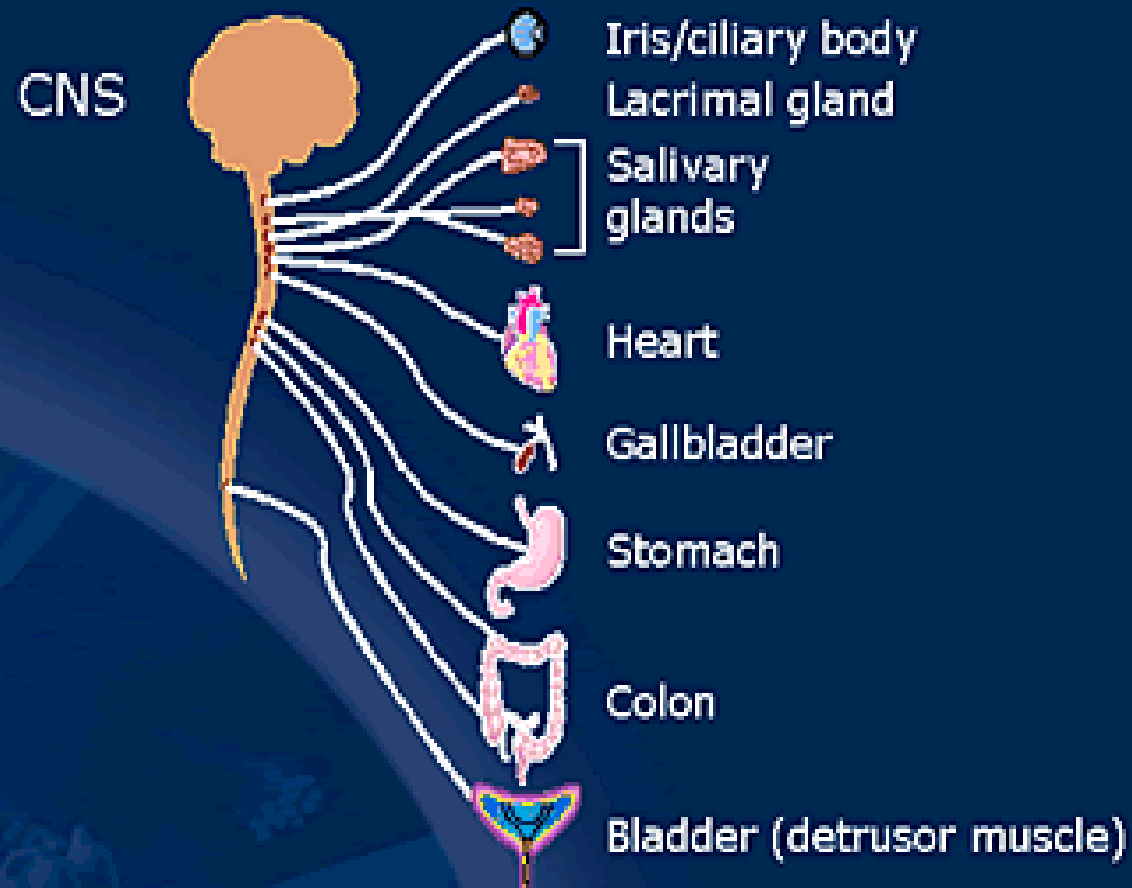
Cochrane Dat. Syst. Rev. 2005, 2007, 2009

- Possono peggiorare il ristagno
-
- Non usare se HD è sostenuta da elevato RPM o se ostruzione cervico-uretrale
- Attraversano la BEE, effetti collaterali sul SNC

Anti-muscarinici

- **Ossibutinina (Ditropan)** 5 mg
- **Tolterodina (Detrusitol)** 1- 2 mg
- **Tolterodina (Detrusitol Retard)** 2 - 4 mg
- **Cloruro di Trospio (Uraplex)** 20 mg
- **Solifenacina (Vesikare)** 5-10 mg
- **Fesoterodina (Toviaz a rilascio prolungato)** 4 mg
- **Darifenacina (Emselex a rilascio prolungato)** 7.5 mg
- **Side Effects = bocca asciutta, stipsi, astenia, fatica, sonnolenza, aritmia**

Muscarinic Receptor Distribution



Triciclici

- **Imipramina (Tofranil)**
- Azione: inibizione non selettiva del re-uptake delle monoamine + azione anti-muscarinica
- Nella SM “sfrutto” l’effetto antidepressivo, antalgico e anti-colinergico
- Side effects: sedazione, ipotensione posturale, bocca secca, visione offuscata, stipsi, peggioramento della ritenzione urinaria !

Altri farmaci

- **Duloxetina** (inibitore reuptake 5HT e NorA)
 - Cymbalta® e Xeristar® 30- 60 mg
 - Indicazioni (depressione, dolore neuropatico)
- In studio: agonisti selettivi dei *β 3-Adreno-recettori*

Yamaguchi 2007

Desmopressina MINIRIN

- **Indicazioni: diabete insipido ipofisario, enuresi notturna primaria**
- **Analogo della vasopressina**
- **Tab. sublinguali**
- **Spray (da poco sospeso)**
- **Dose: 10-20 fino a 60 ug. la sera**
- **“Off label” : grave nicturia nel pt. SM**
- **Side effects**
 - ritenzione di liquidi, ipoNa+
- **Ridurre introduzione di acqua**
- **No ! nel pt. anziano, iperteso, cardiopatico.**

Interventi di seconda linea

Sublingual medicinal cannabis extract



From: Brady et al., 2004

Sativex

- Razionale
 - Vescica e SNC esprimono Recettori ai Cannabinoidi (CB1, CB2)
- Agonisti ai R. dei Cannabinoidi
 - mediano rilasciamento e contrazione del D.
 - regolano la frequenza delle contrazioni riflesse nella V. infiammata
 - svolgono azione sul SNC

Randomized controlled trial of Sativex to treat detrusor overactivity in Multiple Sclerosis.

Kavia RB, De Ridder D, Constantinescu CS, Stott CG, Fowler CG
Mult Scler. 2010; 16:1349-59

CONCLUSIONI

Sebbene l'endpoint primario non abbia raggiunto la significatività statistica, Sativex ha un impatto positivo sui sintomi da DH..

Terapie endovesicali

In casi molto selezionati di incontinenza refrattaria

- **Vanilloidi**
 - Capsaicina
 - Resiniferatossina
- **Tossina Botulinica**

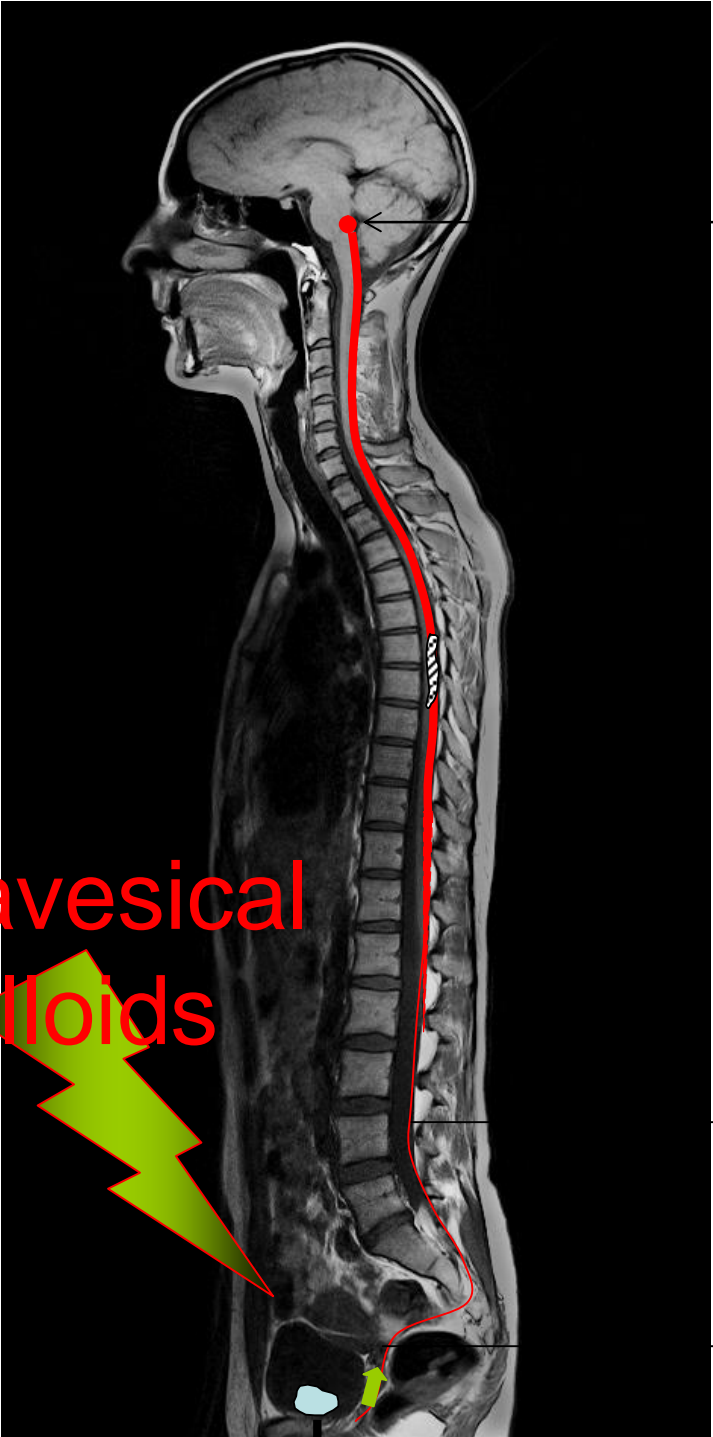
Intravesical vanilloids



Source of Capsaicin

Source of Resiniferatoxin (*Euphorbia Resinifera*)





PMC

Intravesical
vanilloids

S2-4 in cauda equina

pelvic & pudendal ns

Vanilloidi

Capsaicina

- **Effetto: aumento della capacità vescicale**
- **Effetti collaterali:**
 - **irritativi (dolore, bruciore, flushing)**
 - **aumento della D.H.**
 - **crisi disautonomiche**

Resiniferatossina

- **Efficacia sovrapponibile a Capsaicina**
- **Minori side effects**

Fowler 1992, 1994; De Ridder 1997; Chancellor 1999; Giannantoni 2002; De Sèze 2004; Freeman 2004; Mc Donald 2008; Poonia 2010.

Meccanismo d'azione

- Effetto neurotossico sulle ff. C (deplezione di sostanza P e CGRP)
- Agonisti dei R. ai Vanilloidi (TRPV1) localizzati sulle ff. C
- Desensibilizzazione delle fibre C
- Riduzione iperattività del D.

Nuove potenzialità terapeutiche

- **Ruolo attivo dell'uroepitelio che rilascia numerose molecole e neurotrasmettitori in risposta a diversi stimoli**

Yoshida 2010

- **Studio di molecole e nuovi recettori uroteliali**

- **TRPV1 (recettore ai Vanilloidi e ligandi endogeni)**
- **P2XR (recettori purinergici ATP)**
- R. a NeuroKinina 1
- R. a Oppioidi CRB1, CRB2
- R. a Estrogeni
- R. al GABA
- Ossido Nitrico

à **Sviluppo di antagonisti selettivi e potenziali nuove terapie**

Andersson 2009; Poonia 2010; Vergnolle 2010

