



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SASSARI**

**SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN  
SCIENZE BIOMEDICHE**

Direttore della Scuola: *Prof. Andrea Fausto Piana*

**INDIRIZZO IN SCIENZE UROGINECOLOGICHE, DI  
FISIOPATOLOGIA DEL PAVIMENTO PELVICO ED  
INFERTILITA' MASCHILE**

**XXVIII CICLO**

**LA TOSSINA BOTULINICA**

**NEL TRATTAMENTO DELLA VESCICA**

**IPERATTIVA**

***Tutor:***

*Prof. Salvatore Dessole*

***Tesi di Dottorato di Ricerca:***

*Dott.ssa Giorgia Fara*

Anno accademico 2015/2016

# INDICE

<b>1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL PAVIMENTO PELVICO</b> .....	pag. 4
1.1 Sistema di sospensione dei visceri pelvici.....	pag. 5
1.2 Sistema di sostegno dei visceri pelvici.....	pag. 7
1.3 Fisiologia della minzione e della continenza urinaria.....	pag. 15
<b>2 INCONTINENZA URINARIA</b> .....	pag. 23
2.1 Definizione.....	pag. 23
2.2 Classificazione.....	pag. 23
<b>3 LA VESCICA IPERATTIVA – Over Active Bladder (OAB)</b> .....	pag. 25
3.1 Definizione.....	pag. 25
3.2 Epidemiologia.....	pag. 25
3.3 Fattori di rischio.....	pag. 27
3.4 Fisiopatologia.....	pag. 27
3.4.1 Iperattività neurogena del detrusore.....	pag. 28
3.4.2 Iperattività non neurogena del detrusore.....	pag. 29
<b>4 VALUTAZIONE DIAGNOSTICA</b> .....	pag. 32
4.1 Anamnesi.....	pag. 32
4.2 Diario minzionale.....	pag. 34
4.3 Test del pannolino o Pad-test.....	pag. 35

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

4.4	Esame obiettivo.....	pag. 36
4.4.1	Esame obiettivo generale.....	pag. 36
4.4.2	Esame obiettivo uroginecologico.....	pag. 37
4.4.3	Esame neurologico.....	pag. 38
4.4.4	Esame urine ed urinocoltura.....	pag. 38
4.4.5	Test urodinamici.....	pag. 39
4.4.6	Tecniche di imaging.....	pag. 42
<b>5</b>	<b>TERAPIA.....</b>	<b>pag. 43</b>
5.1	Prima linea: terapia comportamentale e riabilitazione del pavimento pelvico.....	pag. 43
5.2	Seconda linea: farmacoterapia e terapia comportamentale.....	pag. 45
5.3	Terza linea: tossina botulinica, stimolazione tibiale e neuromodulazione sacrale....	pag. 48
5.4	Terapia estrogenica e Over Active Bladder (OAB).....	pag. 49
<b>6</b>	<b>PARTE SPERIMENTALE.....</b>	<b>pag. 50</b>
6.1	Obiettivi dello studio.....	pag. 50
6.2	Materiali e metodi.....	pag. 51
6.2.1	Protocollo manovra iniettiva.....	pag. 53
6.2.2	Follow-up.....	pag. 54
6.2.3	Analisi Statistica.....	pag. 57
6.3	Risultati.....	pag. 58
6.4	Conclusioni.....	pag. 60
<b>7</b>	<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>pag. 61</b>

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

# INTRODUZIONE

## 1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL PAVIMENTO PELVICO

Il pavimento pelvico è una struttura fibromuscolare che, chiudendo l'apertura inferiore del bacino, costituisce una struttura di supporto che assicura la contenzione e il sostegno degli organi pelvici prevenendone la loro discesa<sup>1</sup>.

I visceri pelvici infatti sono connessi tra di loro e con le ossa del bacino grazie ad un sistema di sospensione formato da pilastri di tessuto connettivo, che nell'insieme costituiscono la fascia endopelvica, e da un insieme di legamenti che rappresentano un fondamentale mezzo di fissità degli organi pelvici.

La struttura ossea insieme al tessuto connettivo rappresenta il supporto passivo dei visceri pelvici, al quale si affianca l'insostituibile ruolo attivo offerto dal tessuto muscolare, il quale deve garantire la contenzione ottimale degli organi pelvici anche quando la donna cammina, tossisce o compie qualsiasi attività fisica.

Risulta pertanto ancora valida la distinzione fatta da Bonney nel 1944, che distingueva:

- Un sistema di sospensione
- Un sistema di sostegno

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

## **1.1 Sistema di sospensione dei visceri pelvici**

La parete interna della pelvi è rivestita dalla *fascia endopelvica*. Rappresenta una struttura fondamentale la quale origina lungo le pareti laterali del bacino, si ancora all'utero e alla porzione craniale della vagina formando rispettivamente il parametrio e il paracolpo. Dalla fascia endopelvica si dipartono delle espansioni più o meno robuste che dopo aver rivestito la parte interna del bacino formano dei cordoni o lamine che costituiscono i legamenti, strutture fondamentali per connettere tra loro gli organi pelvici ma soprattutto per garantire la loro stabilità e fissità, cosicché possano conservare la corretta posizione anatomica. È costituita principalmente da collagene, elastina e cellule muscolari, è elastica e flessibile ed è in grado di sostenere con un certo limite, le sollecitazioni alle quali è sottoposta. Dalla fascia endopelvica derivano la fascia superiore e inferiore che rivestono il muscolo elevatore dell'ano, il diaframma pelvico e muscoli del piano perineale. Inoltre dà origine alle fasce viscerali, delle espansioni più sottili che rivestono la vescica (fascia vescico-uretrale), collo uterino e vagina (fascia cervico-vaginale) e il retto (fascia rettale)<sup>2</sup>.

*I legamenti* appresentano il più importante mezzo di fissità e sospensione degli organi genitali interni. Sono detti anche pilastri, possono essere distinti in questo modo: legamenti utero-sacrali e cardinali che costituiscono il sistema di ancoraggio, posteriore e laterale, della porzione inferiore della cervice e del terzo superiore della vagina alle pareti del bacino; i legamenti pubo-uretrali, pubo-vescicali e vescico-uterini rappresentano i segmenti anteriori del sistema di sospensione<sup>3</sup>.

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

- *Legamenti utero-sacrali*: si estendono dalla porzione inferiore della cervice uterina e dal terzo superiore della vagina sino al sacro, contornando i lati del retto e fissandosi al periostio della 2° e 3° vertebra sacrale. Hanno la funzione di fissare l'estremità superiore della vagina e la cervice all'estremità inferiore del sacro delimitando lo spazio retto-uterino o cavità del Douglas.

- *Legamenti cardinali*: chiamati anche legamenti trasversali o di Mackenrhodt, presentano una porzione laterale e una mediale, separate dal punto d'incrocio tra uretere e arteria uterina. La porzione mediale è più spessa, essendo costituita da connettivo fibroso, la porzione laterale è più sottile ed è formata dal connettivo che circonda i tronchi arteriosi e venosi uterini e il tronco venoso rettale medio<sup>4</sup>.

- *Legamenti pubo-uretrali*: connettono uretra con la superficie posteriore del pube dividendola in una porzione più prossimale, che essendo intraddominale è responsabile della continenza passiva, e una porzione più distale che essendo extraddominale è responsabile della continenza attiva. La continenza passiva è garantita dal fatto che gli aumenti di pressione endoaddominale, oltre a ripercuotersi sulla vescica, si esercitano anche su uretra prossimale che così si chiude, evitando la fuoriuscita di urina. La continenza attiva invece si esercita sulla parte distale dell'uretra, grazie al sistema muscolare che la circonda. Sono delle strutture fondamentali perché prevengono l'iper mobilità e la dislocazione verso il basso dell'uretra, mentre la fascia pubo-cervicale li mantiene nella normale sede anatomica.

- *Legamenti uretro-pelvici*: strutture fibromuscolari che originano bilateralmente dai legamenti pubo-uretrali nel loro punto di inserzione sul terzo medio uretrale, si sviluppano in

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

senso laterale, inserendosi fino all'arco tendineo dell'elevatore dell'ano, formando il principale elemento di supporto sub-uretrale. Insieme ai precedenti partecipano ai meccanismi della continenza e della minzione, prevenendo in maniera congiunta l'ipermobilità uretrale. Oltre a sostenere passivamente l'uretra e il collo vescicale, i legamenti uretropolvici promuovono l'aumento della resistenza uretrale, quando necessario, attraverso un'azione sinergica con i muscoli del pavimento pelvico. Ciò è garantito dal fatto che durante gli aumenti di pressione addominale si verifica una contrazione riflessa del muscolo elevatore dell'ano che aumenta la tensione dei legamenti uretropolvici, accentuando la sospensione e compressione dell'uretra.

## **1.2 Sistema di sostegno dei visceri pelvici.**

Partendo dal piano più profondo al piano più superficiale si distinguono principalmente tre piani:

- Pavimento o diaframma pelvico
- Diaframma o triangolo urogenitale
- Piano superficiale del perineo

*Il diaframma pelvico* assume la forma di un angolo diedro costituito da due piani inclinati in avanti e verso la linea mediana. È formato dal complesso muscolo elevatore dell'ano, un muscolo a conformazione laminare che origina dall'arco tendineo e si estende dal corpo del pube alla spina ischiatica. Esso comprende esternamente i fasci ilio-coccigei, internamente i fasci pubo-coccigei, medialmente i fasci dei muscoli pubo-rettali. Posteriormente il

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

piano è completato dalle fibre del muscolo ischio-coccigeo che alcuni descrivono come parte integrante dell'elevatore dell'ano. Tale struttura muscolare viene definita pavimento pelvico in quanto chiude la parte inferiore del bacino osseo formando un vero e proprio piano di appoggio e sostegno agli organi pelvici. Sulla linea mediana il diaframma pelvico presenta un'apertura, lo hiatus genitale, attraversato in senso anteroposteriore da uretra, vagina e retto.

I fasci pubococcigei e puborettali nella parte mediale si inseriscono in avanti sui rami discendente e orizzontale del pube, al di sopra dei rami ileococcigei; essi si dirigono in basso e posteriormente; giunti a livello del retto alcuni fasci si incrociano sulla linea mediana con quelli del lato opposto, nello spazio compreso tra parete rettale anteriore e parete vaginale posteriore, altri raggiungono la parete laterale del retto, altre circondano il retto, alcune fibre ripiegano verso il basso diventando discendenti e si fondono con le fibre longitudinali del retto terminale sulla faccia profonda della cute anale. Posteriormente al retto i due fasci del muscolo pubo-rettale e pubo-coccigeo si saldano insieme per formare la piastra dell'elevatore dell'ano (rafe anococcigeo).

I fasci ileo-coccigei si inseriscono anteriormente sui rami discendenti e orizzontali del pube e lateralmente su un ispessimento dell'aponeurosi del muscolo otturatore interno, che costituisce l'arco tendineo del muscolo elevatore dell'ano, e sulla faccia mediale della spina ischiatica; le fibre si dirigono in basso e posteriormente circondando il retto e si congiungono in parte con quelle del lato opposto formando il rafe anococcigeo, mentre una parte si inserisce direttamente sul coccige.

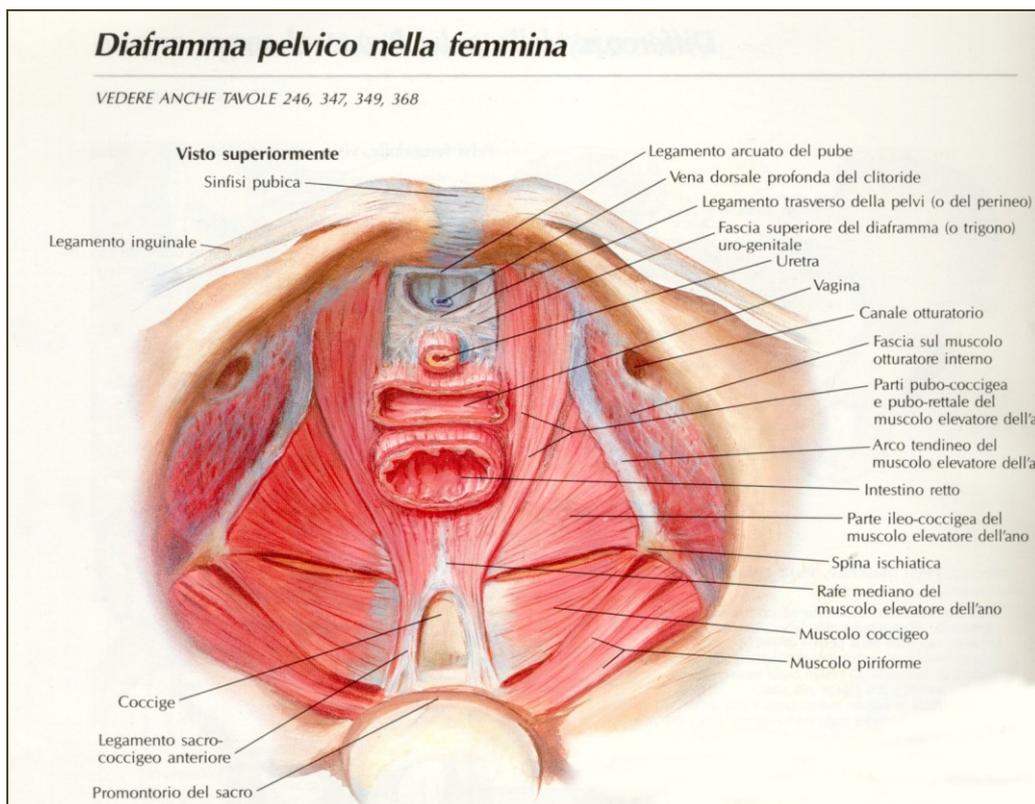
---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

Il muscolo ischio-coccigeo si inserisce lateralmente sulla faccia mediale e sui due margini della spina ischiatica, sulla faccia profonda del legamento sacrospinoso e sulla porzione posteriore dell'aponeurosi dell'otturatore interno; si porta successivamente medialmente e si inserisce sul margine laterale e sulla faccia anteriore del coccige (**Figura 1**)<sup>2</sup>.



**Figura1:** Diagramma pelvico nella donna (Atlante Netter)

*Il diaframma uro-genitale* è un piano muscolo aponeurotico situato inferiormente all'elevatore dell'ano nella porzione anteriore del perineo. È costituito dal muscolo trasverso profondo del perineo, dallo sfintere striato dell'uretra, dalle fasce superficiali e profonda del

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

perineo. La fascia superficiale è composta da uno strato più esterno che continua in alto con lo strato adiposo superficiale dell'addome, lateralmente e inferiormente con lo strato adiposo delle cosce, e da uno strato più interno detto anche fascia di Colles che prosegue in alto verso lo strato profondo della fascia addominale superficiale (fascia di Scarpa). Le due fasce delimitano una loggia contenente strutture ghiandolari, muscolari e cavernose. La fascia perineale profonda è una loggia racchiusa tra la membrana perineale (fascia inferiore del trigono urogenitale) in basso, e uno strato fasciale profondo che separa il diaframma urogenitale dal recesso anteriore della fossa ischio-rettale. Il diaframma urogenitale contiene:

- muscolo trasverso profondo del perineo: è rappresentato da una lamina muscolare disposta trasversalmente che si inserisce all'esterno sulla branca ascendente dell'ischio e medialmente, divenuta tendinea, si intreccia con quella del lato opposto contribuendo alla formazione, lungo la linea mediana, del centro tendineo del perineo <sup>4</sup>.

- sfintere urogenitale striato: comprende il muscolo sfintere uretrale esterno, il muscolo compressore dell'uretra, e lo sfintere uretrovaginale. Il muscolo sfintere urogenitale striato si estende per la quasi totalità della lunghezza uretrale con un andamento differente, infatti nei due terzi superiori riveste l'uretra come un manicotto continuo di fibre ad andamento circolare, distalmente le fibre ricoprono solo la faccia ventrale dell'uretra per poi dirigersi lateralmente verso la parete vaginale formando il muscolo sfintere uretro-vaginale, oppure verso il ramo pubico inferiore al di sotto della membrana perineale formando il muscolo compressore dell'uretra. Il muscolo sfintere urogenitale striato è formato soprattutto da fibre muscolari a lenta contrazione che esercitano un tono basale costante il quale può essere incrementato per

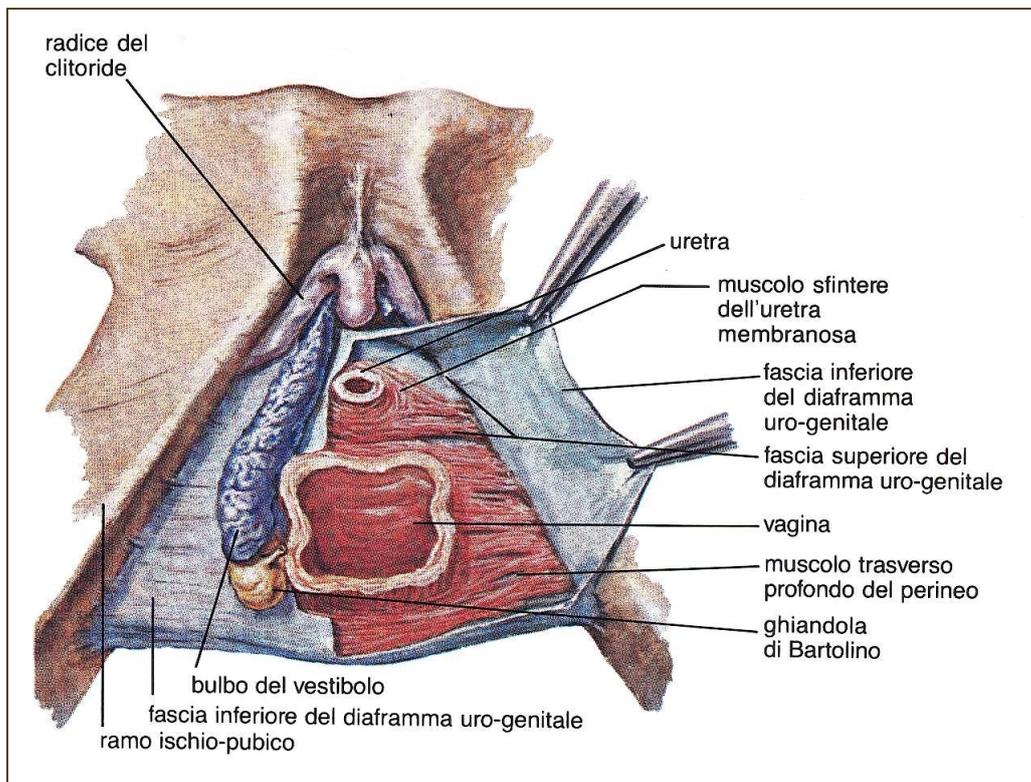
---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

attivazione volontaria, se necessario, con aumento della pressione di chiusura uretrale e mantenimento della continenza urinaria (**Figura 2**).



**Figura 2:** Diaframma uro-genitale (Atlante Netter)

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

*Il piano superficiale del perineo* è compreso tra il diaframma uro-genitale e la cute.

Costituito da:

- muscolo ischiocavernoso: origina dalla tuberosità ischiatica, decorre parallelo alla rispettiva branca ischiopubica, si inserisce sul margine ischio-pubico. Contraendosi, insieme al controlaterale, contribuisce alla erezione del clitoride.

- muscolo bulbocavernoso: circonda l'orifizio vaginale e la porzione terminale dell'uretra. Origina dal centro tendineo del perineo, si porta in avanti coprendo la faccia laterale del bulbo del vestibolo fino a raggiungere le radici del clitoride sulla cui superficie si inserisce, insieme al controlaterale. Alcuni fascetti circondano il corpo del clitoride abbracciandolo completamente. Contraendosi causa il restringimento dell'orifizio vaginale e compressione dei bulbi del vestibolo contribuendo alla erezione del clitoride.

- muscolo trasverso superficiale del perineo: origina dalla faccia interna della tuberosità ischiatica, termina nel centro tendineo del perineo congiungendosi con il controlaterale.

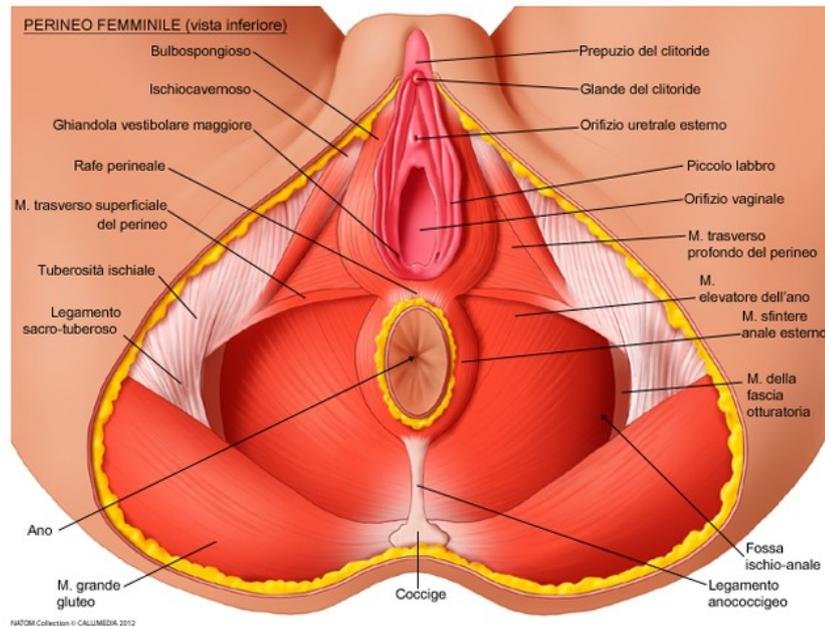
- muscolo sfintere esterno dell'ano: circonda a manicotto la porzione terminale del retto e canale anale. Con il suo tono mantiene normalmente chiusa la porzione terminale del retto e canale anale (**Figura 3**).

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari



**Figura 3:** Piano superficiale del perineo

Le inserzioni tendinee dei muscoli bulbo-cavernoso (o bulbospongioso), sfintere anale esterno e trasverso superficiale del perineo formano il centro tendineo del perineo. Questa struttura svolge un ruolo fondamentale poiché congiunge tra loro sistemi fasciali e sistemi muscolari del perineo e costituisce un perno mobile che contribuisce alla funzione di sostegno dinamico offerta dal pavimento pelvico. Visto il grado di complessità che caratterizza il pavimento pelvico sia dal punto di vista anatomico che funzionale e le complesse interazioni tra le sue componenti, è fondamentale la conservazione dell'integrità di queste strutture per evitare anomalie della statica e della dinamica pelvica. La dinamicità di questo sistema è stata descritta molto bene da DeLancey nel 1986, il quale lo considerò non come un'impalcatura anatomica costituita dalle singole componenti muscolari e legamentose, ma come un insieme di

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

livelli di supporto. In rapporto alla dinamica degli organi pelvici, la muscolatura del pavimento pelvico può essere classificata in 3 livelli descritti per la prima volta da DeLancey:

Il primo asse di "sospensione dall'alto" della pelvi (livello I di DeLancey) è quello verticale superiore composto dal complesso dei legamenti cardinali e uterosacrali e responsabile della sospensione dell'apice vaginale, della cervice e del segmento uterino inferiore dall'alto e posteriormente verso il sacro, così che i visceri si possano posizionare sul piatto degli elevatori nella stazione eretta e durante gli incrementi pressori endoaddominali.

Il secondo asse più propriamente di "connessione laterale" alle pareti della pelvi (livello II di DeLancey) orizzontale parte dalla spina ischiatica e arriva alla superficie posteriore del pube, costituito dalla fascia pubocervicale e dal setto retto-vaginale. I supporti laterali o "paravaginali" alla vescica, ai 2/3 superiori della vagina e al retto appartengono a quest'asse. Il terzo asse di "fusione alle strutture circostanti" (livello III di DeLancey), o asse verticale inferiore, attraversa, perpendicolarmente al piano del triangolo urogenitale, lo iato degli elevatori e insieme con la fionda del muscolo puborettale è corresponsabile dell'orientamento verticale dell'uretra, del canale anale e del terzo inferiore della vagina, contribuendo così alla continenza a livello delle giunzioni rettoanali e uretrovescicali. Nella regione vicino all'introito, la vagina si fonde alle strutture circostanti senza interposizione del paracolpo, come invece avviene nei livelli precedenti<sup>5,6,7</sup>.

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

### **1.3 Fisiologia della minzione e della continenza urinaria**

La continenza è la capacità di rinviare a piacimento l'atto minzionale e di espletarlo in condizioni di convenienza igienico sociale. Affinché ciò si verifichi le strutture coinvolte nella minzione devono essere integre sia dal punto di vista funzionale, sia dal punto di vista anatomico.

La vescica è un organo cavo, rappresenta il serbatoio per l'urina che vi giunge continuamente tramite gli ureteri. Si distinguono principalmente un corpo, al di sopra dello sbocco ureterale, e il fondo o base vescicale che risulta costituita dal trigono profondo e superficiale. Il rivestimento della superficie interna della vescica è costituito dall'urotelio o epitelio di transizione che poggia su uno strato di connettivo lasso identificabile nella lamina propria e, più profondamente, dallo strato muscolare della parete dell'organo che è costituito, nella porzione del corpo, da cellule muscolari lisce disposte secondo fascicoli con una organizzazione sinciziale<sup>8</sup>. Questa architettura, che differisce da quella di altri organi cavi, permette di mantenere durante la fase di riempimento una tensione di parete molto bassa mentre garantisce una evacuazione completa del contenuto durante la fase di svuotamento. La base vescicale che è costituita invece dal trigono superficiale e profondo, dove quest'ultimo rappresenta una continuazione del detrusore, presenta dei fasci muscolari più piccoli rispetto a quelli del corpo e con un orientamento francamente circolare<sup>9</sup>. Appare ancora oggi dibattuto se la muscolatura trigonale e quella detrusoriale si continuino nell'uretra prossimale dal momento che alcuni studi in merito permettono di affermare che la vescica e la muscolatura uretrale hanno una o-

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

"La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

rigine diversa. Tali considerazioni contrastano con quanto dimostrato da altri autori che descrivono una continuità della muscolatura longitudinale della base vescicale con l'uretra<sup>10</sup>.

L'uretra femminile è lunga circa 4 cm e ha un diametro di 6 mm, rivestita da un epitelio di tipo squamoso e transizionale in prossimità della vescica. La muscolatura liscia dell'uretra è costituita da fibre muscolari oblique, longitudinali e circolari concorrendo in tal modo alla formazione dello sfintere interno dell'uretra che, secondo studi effettuati da Gosling, possiede una innervazione colinergica e modestamente adrenergica. Il razionale funzionale di queste fibre muscolari è rappresentato dall'induzione all'accorciamento e all'allargamento del lume uretrale durante la minzione. Oltre alle fibre muscolari lisce esiste anche il compartimento di fibre muscolari striate che concorrono alla costituzione dello sfintere striato esterno.

Il fenomeno della minzione rappresenta il risultato del sinergismo d'azione tra il sistema nervoso vegetativo e quello somatico. Infatti si riconoscono, a carico del complesso uretro-vescicale, una componente di origine parasimpatica, una componente di origine simpatica ed una specificatamente somatica identificabile nel nervo pudendo.

*Innervazione parasimpatica:* origina dalla colonna intermedio laterale del 2°- 4° metameri spinali sacrali (S2-S4). Le fibre pregangliari transitano nel nervo pelvico dove sono contenute anche le fibre post-gangliari di origine simpatica. Tali fibre formano il plesso pelvico in cui avvengono le connessioni sinaptiche tra le fibre del nervo pelvico e le cellule gangliari che innervano la vescica. Le fibre parasimpatiche in particolare terminano a livello del

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

detrusore e, quando stimolate, provocano la minzione tramite il rilascio di acetilcolina (ACh) che agisce sui recettori muscarinici.

*Innervazione simpatica toracolombare:* le fibre che innervano vescica e uretra originano da neuroni localizzati a livello della colonna intermedio-laterale dal 10° metamero toracico fino al 2° metamero lombare (T10-L2). Le fibre pregangliari raggiungono il ganglio mesenterico inferiore della catena del simpatico da cui si dipartono le fibre postgangliari che contribuiscono alla costituzione dei nervi lombari splanchnici da cui origina a sua volta il plesso ipogastrico superiore. Questo circonda i grossi vasi e all'altezza di L3 fino ad S1 dà origine ai nervi ipogastrici di destra e di sinistra che, a loro volta, confluiscono nel plesso pelvico contraendo sinapsi con le fibre di origine parasimpatica. Le fibre di origine simpatica terminano, quindi, a livello del collo vescicale e uretra (recettori alfa) e ne determinano la contrazione con aumento delle resistenze uretrali. In misura minore innervano il detrusore (recettori beta3) causandone il rilasciamento. Il mediatore chimico è la noradrenalina.

*Innervazione somatica:* la muscolatura striata dello sfintere uretrale esterno è innervata dal nervo pudendo che contiene fibre motorie provenienti dal secondo, terzo e quarto metamero sacrale. I motoneuroni somatici hanno origine da una zona detta nucleo di Onuf. La disposizione delle cellule contenenti il predetto nucleo è di tipo somatotopico, come d'altra parte quella dei neuroni pregangliari vegetativi sacrali <sup>11,12</sup>.

Per quanto riguarda i meccanismi colinergici è noto che le fibre pregangliari, in sinapsi con le cellule postgangliari site nel plesso pelvico o direttamente nella parete vescicale, rilasciano l'acetilcolina che viene a legarsi con i recettori muscarinici ubicati in massima parte a

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

livello del corpo vescicale. La somministrazione locale di agenti colinergici provoca la contrazione vescicale con un aumento della pressione endovescicale. Questi effetti, mediati dai recettori muscarinici, vengono bloccati dai farmaci antagonisti selettivi come l'atropina, mentre vengono aumentati da quelli che inibiscono la degradazione dell'acetilcolina.

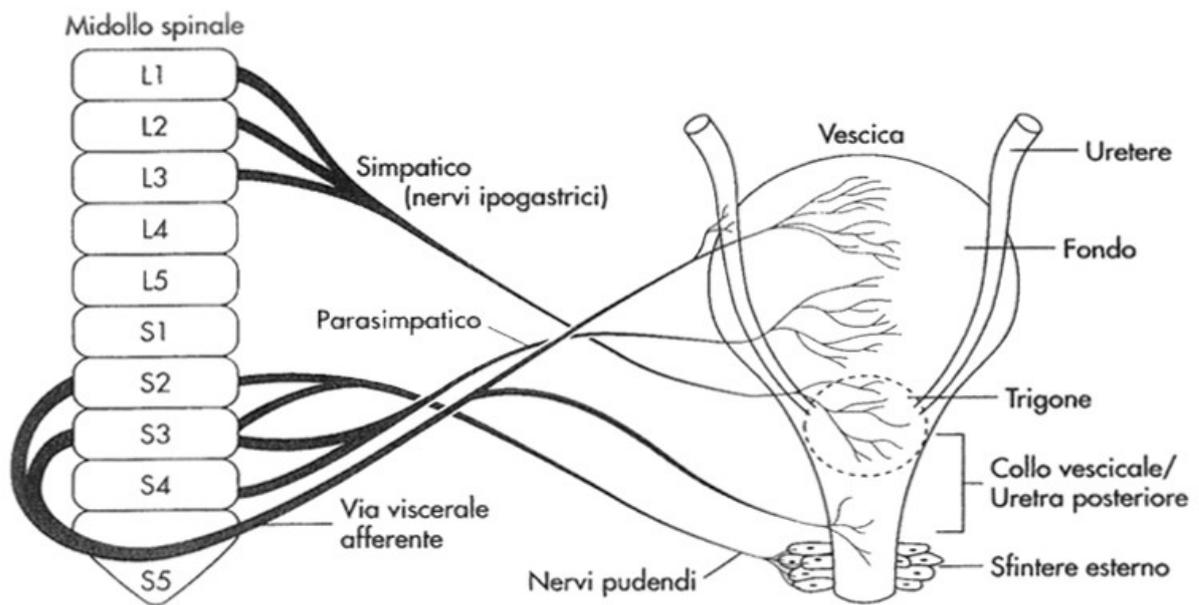
Il ruolo del sistema nervoso vegetativo adrenergico nell'ambito della dinamica minzionale rimane a tutt'oggi controverso. Brindley nel 1986 dimostrò che la stimolazione del nervo ipogastrico non determina alcun effetto di eccitazione o di rilasciamento a carico delle basse vie urinarie, ma altri autori sostengono che le fibre nervose di origine ortosimpatica rivestono un ruolo di primaria importanza per la fase della continenza in quanto produrrebbero una inibizione del detrusore in cui prevalgono i recettori beta, e al contempo una contrazione del collo vescicale e uretra in cui prevalgono i recettori alfa. In particolare i neuroni adrenergici che originano nel midollo toraco-lombare fornirebbero degli impulsi eccitatori alle cellule gangliari noradrenergiche che si trovano nei plessi ipogastrici e pelvici e nella parete vescicale. Tuttavia, anche se non vi sono dei dati sul ruolo della innervazione ipogastrica sulle basse vie urinarie, diversi studi farmacologici indicano che la vescica e l'uretra rispondono ai farmaci simpaticomimetici, data l'elevata concentrazione recettoriale in prossimità del trigono, e che l'attivazione simpatica di tipo alfa stimola la contrazione muscolare mentre l'attivazione di tipo beta ne determina il rilasciamento (**Figura 4**)<sup>13</sup>.

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari



**Figura 4:** Anatomia delle basse vie urinarie e loro innervazione

In condizioni normali l'urina non fuoriesce dalla vescica perché i centri superiori inibiscono l'arco sacrale riflesso impedendo la contrazione del muscolo detrusore. Nell'arco spinale sacrale gli impulsi parasimpatici raggiungono la vescica tramite il nervo pelvico, la via efferente è data dal nervo ipogastrico. In questo modo la pressione intrauretrale supera la pressione vescicale, la vescica non si contrae e si lascia distendere in maniera progressiva dalla urina che affluisce continuamente al suo interno. Durante il riempimento (in media 1ml/min) ad un certo punto, variabile da individuo a individuo, compare il bisogno di minzione, ma la corteccia inibisce la minzione fino al momento voluto. Tramite l'intervento dei centri posti sui lobi frontale e ipotalamo, quando si decide di urinare, viene avviato l'atto minzionale dal sistema nervoso periferico (sotto il controllo del sistema nervoso centrale) che si veri-

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

fica per rilasciamento dei muscoli del pavimento pelvico, apertura ad imbuto del collo vescicale, riduzione della pressione di chiusura uretrale per caduta dei potenziali, cessazione dell'attività inibitoria sul detrusore che si contrae espellendo l'urina<sup>14</sup>.

La continenza vescicale, controllata da un sistema nervoso normale, si può realizzare se si verificano tre condizioni:

1. *Collo vescicale e tratto prossimale dell'uretra devono conservare la fisiologica posizione intraddominale.* In questa posizione infatti la pressione dell'uretra, soprattutto nei due terzi prossimale della vescica, uguaglia o eccede la pressione endovescicale. Infatti, ad ogni aumento di pressione endoaddominale, ad esempio in corso di tosse, sforzi ecc. si ripartisce sia nei due terzi prossimali dell'uretra, sia nella vescica. Se si verifica però una lesione dei supporti anatomici che mantengono l'uretra prossimale nella posizione endoaddominale (legamenti pubo-uretrali, uretro-vagino-pelvici, diaframma pelvico e urogenitale) si ha una discesa rotazionale dell'uretra, del collo vescicale e della base della vescica nello spazio retropubico per cui l'uretra prossimale esce dall'area endoaddominale e non risente più dell'aumento improvviso di pressione in quest'area dovuto a qualsiasi sforzo e questo aumento si concentra solo sulla vescica. Questo difetto della trasmissione della pressione endoaddominale all'uretra prossimale può causare una fuoriuscita involontaria di urina con comparsa di incontinenza da sforzo.

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

2. *L'uretra deve formare con la base vescicale un angolo stabile aperto posteriormente quasi pari ad un angolo retto (90°-110°).* Questo angolo infatti, durante la minzione fisiologica, tende ad appiattirsi e a scomparire prima che si contragga il detrusore, facilitando il deflusso di urina. Affinché l'angolo sia normale occorre che il tratto uretra-collo vescicale e la base vescicale siano fissati nella loro fisiologica posizione dalle strutture perineali e pelviche e che queste strutture siano efficienti. Se queste strutture a seguito di parti, interventi chirurgici, per debolezza congenita, o per l'atrofia che interviene nella postmenopausa, subiscono alterazioni anatomiche o funzionali, i normali rapporti tra uretra e vescica si modificano e l'angolo uretro-vescicale posteriore o scompare o non è più tra i 90° e 100°.

3. *Il meccanismo sfinteriale dell'uretra deve essere efficiente.* L'uretra funzionale è lunga da 3 a 5 cm, non ha uno vero sfintere ma è indovata in strutture con azione sfintero-simile. Questa azione è distribuita ad un certo tratto dell'uretra, la cosiddetta uretra funzionale. L'uretra funzionale è circondata dai muscoli lisci (fasci del detrusore vescicale) che si estendono ad avvolgere il suo tratto prossimale, e da un manicotto di muscolatura striata che proviene dai muscoli del pavimento pelvico. Quest'ultimo è costituito da muscolatura di tipo volontaria e può intervenire per arrestare la fuoriuscita di urina durante l'atto della minzione o nel caso in cui la vescica cominci ad essere molto distesa dal contenuto urinario. Il punto in cui esiste la massima pressione uretrale è localizzato nell'uretra prossimale a circa 10-15 mm dal meato uretrale interno. Questo punto nella donna normale è ancora localizzato dentro l'area della cavità addominale<sup>15</sup>.

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

Il ciclo minzionale può essere suddiviso in due fasi: fase di riempimento e fase di svuotamento.

- fase di riempimento: è controllata specificatamente dal sistema nervoso simpatico, sia attraverso la stimolazione dei beta-recettori, con conseguente rilasciamento del detrusore, sia attraverso la stimolazione degli alfa recettori, con un incremento dell'attività della muscolatura liscia del collo vescicale e dell'uretra prossimale, sia attraverso l'inibizione della stimolazione nervosa dei gangli pelvici, con conseguente inibizione della stimolazione della vescica da parte del parasimpatico sacrale. In questa fase, in condizioni fisiologiche, il nervo pudendo determina la stimolazione dello sfintere uretrale striato. Quando il volume della vescica è al di sotto della soglia di induzione dello svuotamento le misure di pressioni intravescicali mostrano valori bassi. All'elettromiografia si osserva un aumento dell'attività dello sfintere per aumento della scarica del nervo pudendo con mantenimento della continenza urinaria. Il primo stimolo minzionale si manifesta, generalmente, a circa 200 ml di riempimento, ma l'inibizione centrale della minzione permette un riempimento che in media è di circa 500 ml.

- fase di svuotamento o fase minzionale: è controllata dal sistema parasimpatico la cui stimolazione a livello vescicale determina la contrazione del detrusore. La contemporanea inibizione simpatica favorisce il rilascio del collo vescicale. Questa fase può avvenire in maniera volontaria o riflessa (facilmente dimostrabile nel bambino molto piccolo o nell'animale anestetizzato).

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

## 2 INCONTINENZA URINARIA

### 2.1 Definizione

La International Continence Society (ICS) la definisce “qualunque perdita involontaria di urine oggettivamente dimostrabile e di entità tale da costituire un problema igienico e sociale”. Può incidere sulla vita della donna ad ogni età costituendo un problema fisico, psicologico e nella vita di relazione<sup>16</sup>.

### 2.2 Classificazione clinica

Da un punto di vista clinico, l'incontinenza urinaria può essere classificata:

- *incontinenza da sforzo (stress incontinence)*: è la perdita involontaria di urine in seguito ad un aumento della pressione addominale, come si verifica in seguito a sforzi, esercizio fisico, starnuti o tosse, ponzamenti o manovre di Valsalva che aumentano la pressione addominale. Più tipica della pluripara accompagnata spesso da prolasso genitale.

- *incontinenza da urgenza (urge incontinence)*: è la perdita involontaria di urine accompagnata o immediatamente preceduta da urgenza o impellenza minzionale; vi è un'incapacità di trattenere le urine a causa di un imperioso stimolo minzionale, tale che il soggetto perde totalmente o parzialmente l'urina contenuta in vescica prima di giungere in un ambiente idoneo alla minzione. Può essere da instabilità detrusoriale per anomalia della contrattilità o iperattività (definita “motoria”) o da ipersensibilità con sensazione di minzione già per bassi riempimenti per un aumento della scarica afferente, in assenza di simultanee attività detrusoriale (definita “sensitiva”). Clinicamente si presenta o con scarse perdite di urina tra le

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

varie minzioni o con svuotamento completo che porta ad una vera minzione completa involontaria, che può comparire durante le ore notturne o diurne più tipicamente nella giovane adolescente in occasione di risate.

- *incontinenza mista*: è la perdita involontaria di urine caratterizzata dalla presenza di entrambe le condizioni, urgenza e aumento della pressione addominale;

- *incontinenza da rigurgito (overflow)*: è la perdita involontaria e inconsapevole di urine che si verifica quando viene superata la capacità massima vescicale senza che il soggetto si renda conto, in quanto lo stimolo minzionale è assente o molto ridotto. Di solito non si verifica un completo svuotamento, ma persistono elevati residui post-minzionali.

- *incontinenza post-minzionale*: è la perdita di urine, goccia a goccia, persistente dopo il normale atto minzionale. Si verifica spesso in presenza di un diverticolo dell'uretra;

- *incontinenza neurogena*: perdita involontaria e inconsapevole di urine che si verifica come conseguenza di un danno neurologico delle vie spinali o delle aree sovraspinali preposte al controllo del ciclo minzionale.

- *incontinenza funzionale*: ampiamente conosciuta in ambito geriatrico, definisce quella condizione di incontinenza urinaria precipitata più da fattori extra-urologici che urologici, come la ridotta mobilità, i deficit della destrezza manuale o la presenza di barriere architettoniche<sup>17</sup>.

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

## LA VESCICA IPERATTIVA

### 3.1 Definizione

La sindrome della vescica iperattiva, secondo la terminologia anglosassone Over Active Bladder (OAB) proposta da Abrams e Wein nel 1997, indica tutte quelle condizioni cliniche caratterizzate da urgenza minzionale improcrastinabile e aumento della frequenza diurna e notturna degli episodi minzionali, che può essere associata o meno a incontinenza urinaria da urgenza, in assenza di altre condizioni patologiche e metaboliche. Da ciò si evince che, per poter parlare di vescica iperattiva, è necessario escludere infezioni delle basse vie urinarie, patologie delle vie urinarie che possono dare una clinica similare, condizioni sistemiche o metaboliche come diabete mellito, diabete insipido o polidipsia<sup>18</sup>. La diagnosi di OAB è prettamente clinica ed è indicativa di un alterato controllo del riempimento vescicale, in particolare di un'iperattività del muscolo detrusore, dimostrabile agli esami urodinamici. Tuttavia la sensibilità alla cistomanometria nel documentarla è intorno al 50% e il 10-45% dei pazienti con iperattività detrusoriale rimane asintomatico<sup>19</sup>. Distinguiamo una condizione di vescica iperattiva neurogena, associata spesso a ictus, malattia di Parkinson, sclerosi multipla o altre condizioni di pertinenza neurologica, e una condizione non neurogena in genere idiopatica.

### 3.2 Epidemiologia

La **prevalenza**, probabilmente sottostimata per la reticenza e il pudore che ancora oggi spinge le donne a celare tale problema, si aggira secondo recenti stime Europee intorno al 17%. Lo studio NOBLE (National Overactive Bladder Evaluation) del 2003 ha illustrato le

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

stime di prevalenza della sindrome di vescica iperattiva esaminando, mediante interviste telefoniche, un campione di 5204 adulti di età  $\geq$  a 18 anni rappresentante la popolazione statunitense. Ne è derivata una prevalenza globale del 16% degli uomini e 16.9% delle donne. Nella popolazione femminile, la prevalenza della forma cosiddetta “bagnata” (OAB associata a incontinenza urinaria da urgenza) aumentava con l’età dal 2% al 19%, con un netto incremento dopo i 44 anni; negli uomini tale prevalenza, invece, aumentava con l’età dal 3% all’8.9% con un incremento dopo i 64 anni. In tutti i gruppi d’età, la forma “asciutta” (non associata ad incontinenza) era più comune negli uomini che nelle donne<sup>20</sup>. Tale prevalenza tende ad aumentare con l’età e ha un impatto considerevolmente negativo nella qualità di vita delle fasce di popolazione più anziane: l’insorgenza della OAB sindrome è associata ad un incremento delle cadute e delle fratture. E’ un problema in crescente aumento, si stima infatti che nel 2025 oltre 52 milioni di adulti negli USA manifesteranno sintomi urinari, con il conseguente aumento dei costi per la sanità. La sindrome della vescica iperattiva ha un grosso impatto sulla qualità di vita dei pazienti, con forti ripercussioni dal punto di vista sociale, psicologico, occupazionale e domestico. I pazienti infatti limitano l’assunzione di liquidi, evitano l’intimità sessuale, usano a scopo precauzionale pannolini, e tendono ad una localizzazione preventiva sistematica delle toilette<sup>21</sup>.

La sindrome OAB è indicativa di un alterato controllo del riempimento vescicale e in particolare dell’iperattività del muscolo detrusore, che spesso è dimostrabile mediante valutazione urodinamica strumentale.

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

### **3.3 Fattori di rischio**

*I fattori di rischio* per l'insorgenza di OAB sono l'età, la menopausa, l'anamnesi ostetrica, il fumo di sigaretta e l'assunzione di sostanze esogene quali la caffeina, pregressa chirurgia pelvica per patologia urogenitale, pregressa terapia pelvica radiante, deficit della sfera cognitiva, comorbilità che comportino l'assunzione di particolari farmaci (per esempio diuretici o antidepressivi) e la presenza di patologie neurologiche centrali o periferiche.

### **3.4 Fisiopatologia**

Si distingue, in base alla sintomatologia riferita, e in particolare alla presenza o meno di incontinenza urinaria, una sindrome da vescica iperattiva asciutta (Dry Syndrome, la più frequente, riguarda circa il 63% di tutte le OAB) e una sindrome da vescica iperattiva bagnata (Wet Syndrome). Dal punto di vista fisiopatologico, la vescica iperattiva è espressione di processi cronici la cui origine può essere molteplice: disturbi del riflesso minzionale, e/o della neurotrasmissione, possono accompagnarsi a disturbi miogeni, comportamentali, psicogeni, che portano ad un controllo alterato dell'attività del muscolo detrusore della vescica<sup>22,23</sup>. Questo alterato controllo può essere determinato da una ridotta inibizione detrusoriale in corso di riempimento da parte dei centri sovrapontini per patologie del S.N.C (sclerosi multipla, lesioni a carico del midollo spinale) o da un'alterazione intrinseca del muscolo detrusore o delle afferenze periferiche sensitive della vescica: si distinguono pertanto un quadro di vescica iperattiva neurogena e non neurogena (o idiopatica). In entrambi i casi l'input alla contrazione detrusoriale è il rilascio di acetilcolina da parte delle fibre nervose efferenti parasimpatiche e la sua produzione locale da parte dell'urotelio.

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

### **3.4.1 Iperattività neurogena del detrusore**

- lesioni sovrapontine: è stato dimostrato che lesioni sovrapontine come malattia di Parkinson o malattie cerebrovascolari, causino una iperattività detrusoriale per perdita della inibizione volontaria della minzione con iperattività detrusoriale, con mantenimento della sinergia detrusore-sfintere. Questo consegue al fatto che le aree sovrapontine come corteccia (lobi frontali mediali) e gangli della base inibiscono il riflesso minzionale tramite l'inibizione tonica sui centri pontini della minzione<sup>24,25</sup>; quindi un danno a carico di queste regioni come nel caso di Parkinson o infarto cerebrale riduce la fisiologica inibizione sovrapontina come dimostrato con uso di modelli animali.

- lesioni midollari sottopontine e sovrasacrali: interruzione dei pathways che dai centri corticali pontini sono dirette al centro sacrale. Causano una riduzione del controllo volontario della minzione con attività autonoma del centro sacrale e iperattività detrusoriale accompagnata da dissinergia detrusore-sfintere (assenza di rilassamento del collo vescicale e dello sfintere esterno durante la contrazione del detrusore) per attività automatica del centro simpatico con ipertono del collo vescicale, associato a mancato rilasciamento dello sfintere uretrale esterno.

- lesioni midollari infrasacrali e periferiche: acontrattilità detrusoriale con ritenzione urinaria e perdita della sensibilità minzionale.

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

### **3.4.2 Iperattività non neurogena del detrusore**

#### 1) MECCANISMI MIOGENI

L'iperattività detrusoriale è stata messa in relazione con modificazioni delle proprietà elettriche del detrusore. Nei pazienti con iperattività detrusoriale i miociti hanno caratteristiche funzionali diverse da quelli di un paziente con detrusore normale<sup>21</sup>. In questi ultimi l'attività basale intrinseca ha un aspetto fasico, mentre in un paziente con iperattività del detrusore è di tipo tetanico. Si suppone che alla base di questo fenomeno ci sia una variazione nelle proprietà funzionali dei miociti come un'ipersensibilità e aumentato accoppiamento elettrico. Gli studi morfologici di Elbadawi confermano questa ipotesi in quanto è stata dimostrata su biopsie di detrusori iperattivi provenienti da soggetti anziani, la presenza di gap-junction e connessioni ultra strette protrudenti tra cellule detrusoriali che sembrano promuovere l'ipereccitabilità e la trasmissione dello stimolo nel contesto del tessuto muscolare<sup>26</sup>. Questo fenomeno sarebbe responsabile di un accoppiamento elettrico anomalo. Diversi studi, infatti, dimostrano che le cellule muscolari lisce del detrusore umano sono elettricamente accoppiate ed esprimono la proteina CONNEXINA 43 (CX43) presente nelle gap-junction intercellulari<sup>27,28</sup>. In alcuni modelli animali è stata evidenziata un'aumentata espressione del Bfgf nell'urotelio che sarebbe alla base dell'induzione dell'espressione di CX43 nelle cellule detrusoriali e uroteliali, della formazione di nuove gap-junction e quindi di una ipersensibilità del detrusore all'acetilcolina (ACh)<sup>29,30</sup>. Secondo Brading, alla base di un tessuto muscolare funzionalmente e strutturalmente alterato come il detrusore iperattivo, potrebbe esserci una disomogenea denervazione, correlata all'invecchiamento<sup>22</sup>. È possibile che le aree di denervazio-

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

ne corrispondano a singole unità funzionali che sviluppano un'ipersensibilità all'ACh. Questo, associato all'accoppiamento elettrico e all'incremento del rilascio basale di ACh durante il riempimento vescicale, potrebbe spiegare l'iperattività detrusoriale. Altre ipotesi assegnano alle cellule interstiziali o miofibroblasti un possibile ruolo patogenetico nella OAB. Queste cellule formano un sincizio funzionale suburoteliale in stretta associazione con nervi sensoriali e con l'urotelio e potrebbero essere coinvolte nella insorgenza della OAB incrementando l'attività muscolare autonoma del detrusore.

## 2) MECCANISMI UROTELIALI E AFFERENZE SENSORIALI

L'urotelio in passato veniva considerato come una barriera passiva, priva di un possibile ruolo attivo nei meccanismi neuro-ormonali caratterizzanti la minzione. Di recente è stato dimostrato che, non solo si comporta come un sensore meccanico, chimico e termico in comunicazione con terminazioni afferenti suburoteliali e con le cellule interstiziali, ma presenta numerosi recettori come quelli per ACh (sia nicotinici che muscarinici), noradrenalina (alfa e beta), recettori vanilloidi<sup>31,32</sup>. Inoltre sono in grado, in risposta a opportune stimolazioni recettoriali, di rilasciare molecole segnalatorie come ATP, NO, ACh, citochine, NGF, che agendo sulle terminazioni nervose potrebbero essere coinvolte nella regolazione dell'afferenza sensitiva e della funzione vescicale. Durante la distensione vescicale l'urotelio rilascia ATP; inoltre sui nervi sensoriali afferenti sono espressi recettori per ATP (P2X3)<sup>33</sup>. Perciò, il riempimento della vescica favorisce il rilascio di ATP dall'urotelio che può attivare a sua volta i recettori posti su terminazioni nervose afferenti per evocare una scarica nervosa. Quindi le alterazioni

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

uroteliali, modificando il rilascio di questi mediatori e neurotrasmettitori, possono causare anomalie minzionali. Infine, è stato dimostrato che il rilascio uroteliale di ACh che normalmente si osserva in caso di stiramento vescicale, aumenta con l'età, rispecchiando pienamente l'andamento dell'incidenza di tale patologia. In conclusione, a conferma del possibile ruolo svolto dall'urotelio nella fisiopatologia della OAB, vi è un'evidenza di elevati livelli urinari di sostanze a provenienza uroteliale rispetto ai controlli come PG e NFG (nerve growth factor)<sup>34,35</sup>.

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

## 4 VALUTAZIONE DIAGNOSTICA

### 4.1 Anamnesi:

È fondamentale per comprendere lo stato di salute della paziente e quanto la patologia incida sulla qualità di vita. All'anamnesi familiare occorre ricercare tutte quelle condizioni che possono influire sulla statica e dinamica pelvica, come deficit legamentosi per alterata costituzione del collagene (come avviene nella sindrome di Marfan e nella sindrome di Ehlers Danlos), neuropatie e mielopatie congenite, malattie scheletriche, endocrinopatie ereditarie. All'anamnesi familiare occorre valutare l'uso di sostanze o abitudini come abuso di cioccolato, fumo, caffeina e alcool. All'anamnesi patologica prossima e remota si ricercano patologie che possono alterare le caratteristiche delle strutture muscolo-fasciali della pelvi come BroncoPneumopatie Croniche Ostruttive (BPCO), diabete mellito scompensato, trattamenti farmacologici per l'ipertensione arteriosa, insufficienza cardiaca con nicturia, disturbi psichiatrici, pregresse patologie urologiche, stitichezza cronica che comporta un aumento della pressione sulla vescica, obesità, traumi e farmaci. L'anamnesi ostetrica/ginecologica è fondamentale in quanto la gravidanza e il parto possono provocare delle lesioni che si possono manifestare anche a distanza di tempo. Indagare anche su presenza di fibromi, masse pelviche, endometriosi pelvica, prolasso genitale, stato ormonale. L'anamnesi uroginecologica ha lo scopo di ricercare i sintomi che caratterizzano le disfunzioni del basso tratto urinario.

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

Sintomi riguardanti la fase di riempimento vescicale:

-Pollachiuria: aumento della frequenza delle minzioni senza variazione nella quantità di urine.

-Nicturia: ripetuto bisogno di eliminare l'urina durante il riposo notturno

-Urgenza minzionale: bisogno impellente e improcrastinabile di urinare difficile da rimandare, può essere dovuto a incremento della sensibilità vescicale o iperattività del detrusore.

-Incontinenza urinaria: perdita involontaria di urina.

Sintomi riguardanti la fase di svuotamento vescicale:

-Esitazione preminzionale: difficoltà o ritardo a dare inizio alla minzione quando la paziente avverte la necessità di urinare.

-Ponzamento: sforzo muscolare addominale che deve essere eseguito per iniziare, mantenere e potenziare il mitto.

-Alterazioni del mitto: diminuito, intermittente, diviso o a ombrello.

-Sgocciolamento terminale: prolungata fase terminale della minzione con flusso lento e gocciolante.

Sintomi riguardanti la fase post-minzionale:

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

-Sensazione di svuotamento incompleto: pienezza vescicale al termine della minzione.

-Sgocciolamento post-minzionale: perdita involontaria di urina immediatamente dopo la fine della minzione.

Dolore del tratto genitale e basse vie urinarie: può essere correlato sia alla fase di riempimento vescicale, sia allo svuotamento vescicale, dovrebbe essere caratterizzato in base alla durata, frequenza, sede, entità, fattori precipitanti<sup>36</sup>.

#### **4.2 Diario minzionale**

Si tratta di un supporto cartaceo sul quale il soggetto riporta le sensazioni e gli eventi minzionali in un certo arco di tempo. Può riguardare gli eventi di una sola giornata o più tipicamente di più giornate, in genere di una settimana. Rappresenta un mezzo diagnostico fondamentale nello studio della vescica iperattiva, con o senza incontinenza urinaria<sup>36,37</sup>. Nella versione standard vanno annotati:

-ora dell'evento minzionale;

-eventuale sensazione minzionale;

-quantità di urina svuotata;

-episodi di incontinenza;

-numero di pannolini utilizzati.

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

A ciò si può aggiungere effettuazione del cateterismo vescicale, residuo post-minzionale, entità dell'episodio di incontinenza, farmaci e liquidi assunti.

### **4.3 Test del pannolino (Pad-test)**

È in grado di rendere misurabile l'entità delle fughe urinarie e quindi di seguirne nel tempo l'entità consentendo la valutazione dell'efficacia di un trattamento<sup>38</sup>. Si basa sulla variazione di peso dell'assorbente durante un periodo di tempo prefissato e in condizioni standardizzate. In base alla durata si distinguono: Pad test inferiore ad 1 h, superiore ad 1 h, di 24 h e maggiore di 24 h. Nella sua versione originale era della durata complessiva di un'ora. Il Pad test, come raccomandato dall'ICS, viene eseguito in questo modo:

- viene pesato un pannolino asciutto e viene applicato alla paziente;
- le si chiede di bere 500 ml di acqua in 15min;
- nei 30 minuti successivi la si fa camminare, salire e scendere le scale;
- nei 15 minuti successivi le si chiede di sedersi e rialzarsi per 10 volte, tossire forte per 10 volte, compiere dei saltelli per 1 minuto, sollevare un oggetto da terra per 10 volte, lavarsi le mani in acqua fredda per un minuto;
- il pannolino viene rimosso, pesato e si valuta la differenza quantitativa.

Alcuni Autori hanno criticato la seguente modalità di esecuzione poiché non considera l'iniziale contenuto vescicale, la diuresi e quindi il grado finale di riempimento vescicale, così

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

hanno proposto di effettuare un test partendo da un contenuto vescicale standardizzato<sup>39,40</sup> ottenuto con l'utilizzo di un catetere vescicale attraverso il quale viene fatta evacuare l'urina, successivamente si introducono 250 ml di soluzione fisiologica, si applica un pannolino asciutto precedentemente pesato e si eseguono gli sforzi già descritti sopra. Al termine del test il pannolino viene rimosso e ripesato. Successivamente altri autori hanno dimostrato una maggiore sensibilità del Pad-test ricorrendo ad una standardizzazione del contenuto vescicale<sup>41</sup>. Il test al pannolino della durata di 24h viene effettuato a domicilio durante l'espletamento delle normali attività della vita quotidiana. Nell'iter diagnostico dell'incontinenza da urgenza è indicata questa metodica in quanto un test negativo, in questo caso, ha un valore prognostico superiore rispetto al test di breve durata. È considerato positivo se si misura un incremento ponderale maggiore di 4 g<sup>42</sup>.

#### **4.4 Esame obiettivo**

##### **4.4.1 Esame obiettivo generale**

Ha inizio con l'ispezione dell'addome per escludere obesità, cicatrici chirurgiche, ernie ombelicali o inguinali. Devono essere ricercate lesioni dermatologiche associate a patologie neurologiche (macchie color caffè-latte). Si procede con la palpazione dell'addome, superficiale e profonda, per ricercare masse sovrapubiche o aree dolorose. È necessario valutare anche la regione lombosacrale per escludere deformità scheletriche, cicatrici da traumi o da chirurgia precedente.

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

#### **4.4.2 Esame obiettivo uro-ginecologico**

Viene eseguito in posizione ginecologica o litotomica. Si valutano i genitali esterni, la beanza vulvare, cicatrici perineali, la distanza ano-vulvare, l'eventuale presenza di lesioni distrofiche e organiche. Si divaricano le grandi labbra e si chiede alla paziente di tossire o compiere manovre di Valsalva per verificare la presenza di incontinenza da sforzo. Con lo speculum di Sim si esegue la stessa manovra a vescica vuota per verificare l'eventuale segmento vaginale coinvolto nel descensus. Per valutare la parete vaginale anteriore si posiziona una valva lungo la parete vaginale posteriore e la si retrae con cautela, l'apice vaginale viene valutato posizionando una seconda valva lungo la parete vaginale anteriore. La discesa della cervice indica un isterocele, perciò è opportuno osservare la paziente in ortostatismo. Per valutare la parete posteriore si posiziona un'unica valva lungo la parete anteriore e si valuta, sia a riposo che tramite manovra di Valsalva, la presenza di un rettocele. Per valutare l'ipermobilità dell'uretra prossimale e della giunzione uretro-vescicale ci si avvale del *Q-tip test*. Si utilizza un cotton fioc il quale viene inserito nel meato uretrale e introdotto con l'aiuto di un lubrificante anestetico, sino a livello dell'uretra prossimale a circa 2 cm. Viene misurato a riposo l'angolo formato tra l'asse del bastoncino e l'asse longitudinale del corpo della donna che esprime la posizione dell'uretra rispetto al corpo e normalmente è tra 10° e 15°. Viene richiesto alla donna in esame di effettuare la manovra di Valsalva, l'estremità sporgente del Q-tip aumenta la sua inclinazione verso l'alto, aumenta cioè l'angolo formato con l'asse longitudinale del corpo. Il test è positivo quando l'angolo sotto sforzo è > di 30°, sensibile nelle donne affette da IUS<sup>43</sup>. Il *Pubococcigeal-test (Pc-test)* o test dei pubo-coccigei si esegue sempre con

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

paziente in posizione uro-ginecologica, si introducono in vagina due dita esploratrici, di regola indice e medio, e si localizzano i fasci pubo-coccigei dell'elevatore, all'incirca tra il terzo medio e il terzo inferiore delle pareti laterali. Si valutano così forza muscolare, la tenuta, l'affaticabilità, le sinergie muscolari che possono essere agoniste (contemporanea attivazione di adduttori e glutei) o antagoniste (contemporanea attivazione degli addominali e diaframma). Si parla di inversione del comando quando la donna alla richiesta di contrarre i muscoli elevatori dell'ano attiva esclusivamente i muscoli addominali. Lo stress test si esegue chiedendo alla paziente di dare una spinta o effettuare colpi di tosse a vescica piena in clinostatismo e ortostatismo e si verifica se si ha perdita di urina. È fondamentale anche la valutazione del residuo post-minzionale mediante tecnica ecografica per via addominale o tramite l'uso di un catetere, che è fisiologico se inferiore a 100 ml ma occorre rapportarlo al volume vescicale.

#### **4.4.3 Esame neurologico**

Viene eseguito per ricercare eventuali patologie di pertinenza neurologica. Occorre valutare lo stato mentale, la funzione motoria, la funzione sensitiva, i riflessi superficiali e profondi.

#### **4.4.4 Esame delle urine ed urinocoltura**

È necessario in quanto occorre escludere un'infezione delle vie urinarie che potrebbe mimare il quadro sintomatologico della vescica iperattiva.

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

"La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

#### **4.4.5 Test urodinamici**

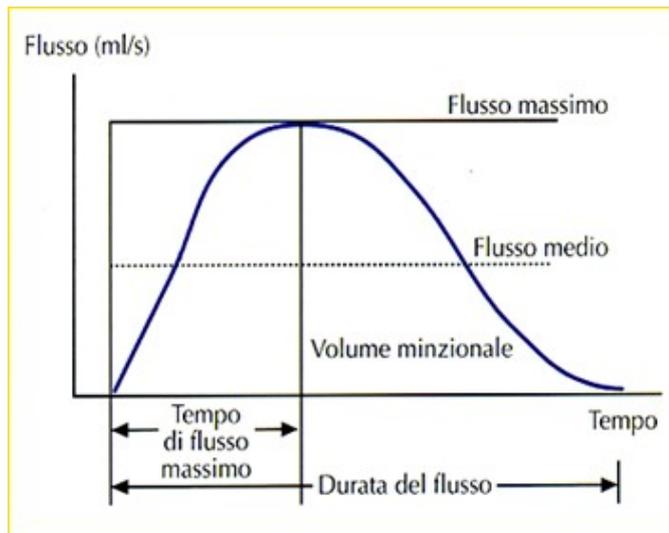
*Uroflussometria*: rappresentazione grafica dell'atto minzionale su due coordinate cartesiane (tempo/volume). Fornisce informazioni oggettive sul flusso urinario. Consente di valutare: tempo di flusso (tempo durante il quale avviene la minzione), flusso massimo (espresso in ml/sec), tempo di flusso massimo (tempo che intercorre tra l'inizio del flusso e il flusso massimo), volume mitto (volume totale emesso durante l'intero processo minzionale), morfologia del tracciato (flusso continuo ondulante e intermittente). Occorre inoltre valutare il residuo vescicale post-minzionale. La curva di flusso normale è funzione dell'attività detrusoriale e della resistenza uretrale. Un tracciato normale ha la forma di una campana con il flusso massimo che viene raggiunto in 3-5 secondi, e con il tempo di flusso massimo inferiore ad 1/3 del tempo di flusso totale. Un flusso sostenuto (al di sopra di 20 ml/sec) e regolare testimonia generalmente una buona contrazione vescicale. L'irregolarità del tracciato può essere dovuta all'utilizzo del torchio addominale, in genere dovuta a ipoattività detrusoriale o ad una dissinergia vescico-sfinterica. Un flusso basso invece può essere conseguente ad una vescica acontrattile o ipoattività del detrusore o ostruzione cervico-uretrale. Un flusso massimo abnormemente alto e raggiunto in pochi secondi è tipico delle donne affette da incontinenza da sforzo in cui è presente una ridotta resistenza dei meccanismi di chiusura uretrale. L'instabilità del detrusore inoltre è caratterizzato da una curva con ascesa estremamente brusca e raggiungimento quasi immediato del flusso massimo (**Figura 5**)<sup>44</sup>.

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari



**Figura 5:** Tracciato uro-flussometrico

*Cistomanometria:* rappresenta la registrazione delle variazioni pressorie endovesicali in funzione del volume durante il riempimento (cistomanometria di riempimento) e durante lo svuotamento della vescica (cistomanometria di svuotamento). Si introduce nell'ampolla rettale una sonda provvista di palloncino all'estremità distale, riempita di soluzione fisiologica e collegata ad un trasduttore per il rilevamento della pressione intraddominale. Si inserisce un catetere transuretrale a doppio lume, uno dei quali è collegato ad un trasduttore di pressione esterno per rilevare la pressione intra-vescicale, l'altro consente il riempimento della vescica. A questo punto si azzerano i trasduttori di pressione all'atmosfera, si inizia il riempimento e si raccomanda al paziente di segnalare le sensazioni di riempimento o stimoli minzionali e di trattenerli fino a quando non gli venga impartito il comando. In genere come mezzo di infu-

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

sione si utilizza la soluzione fisiologica, con velocità di infusione variabile da 10 a 100 ml/min (in genere 50 ml/min).

La cistomanometria di riempimento ci consente di valutare:

- la sensibilità propriocettiva (prima sensazione di riempimento vescicale, primo desiderio minzionale e forte desiderio minzionale);
- capacità vescicale cistometrica massima (450-500 ml in media);
- compliance vescicale (in assenza di contrazioni detrusoriali involontarie la vescica ha un potere di accomodazione notevole con incrementi pressori che non superano i 10 cm H<sub>2</sub>O a 500 ml);
- presenza di contrazioni detrusoriali involontarie (iperattività detrusoriale neurogena e idiopatica).

La cistomanometria di svuotamento o studio pressione/flusso consente di valutare le caratteristiche dinamiche delle basse vie urinarie durante la minzione<sup>21</sup>. Comprende lo studio simultaneo della pressione addominale (Pabd), della pressione detrusoriale (Pdet = Pves - Pabd), del flusso urinario (Q) e della elettromiografia (EMG) sfinterica. Quest'analisi consente di distinguere tra ostruzione cervico-uretrale (basso flusso e alta pressione uretrale) e ipocontrattilità detrusoriale (basso flusso e bassa pressione detrusoriale)<sup>45</sup>. L'elettromiografia perineale studia l'attività bioelettrica della muscolatura striata del piano perineale (sfintere anale esterno, sfintere uretrale esterno, bulbo-cavernoso) tramite elettrodi di superficie, elettrodi ad ago o a filo. Fornisce informazioni utili sulla integrità o meno dei metameri midollari sacrali,

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

dei riflessi sacrali (bulbo-cavernoso, clitorido-ale e anale) e della contrazione volontaria sfinterio-uretro-perineale. Il profilo pressorio endouretrale consiste nella misurazione della pressione endoluminale lungo tutta la lunghezza dell'uretra. Le tecniche impiegate possono essere la perfusione con mezzo liquido, il catetere a membrana e i microtrasduttori<sup>46</sup>.



**Figura 6:** Strumentazione per l'esame urodinamico

#### **4.4.6 Tecniche di imaging**

Esercita un ruolo accessorio e non primario nello studio della incontinenza urinaria. L'ecografia del pavimento pelvico, la cistoscopia, la risonanza magnetica del pavimento pelvico sono utili nel sospetto di patologie organiche locali o degli organi vicini.

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

## 5 TERAPIA

Il trattamento della vescica iperattiva in base alle nuove linee guida del 2015 della società americana di urologia AUA viene suddivisa in una terapia di prima, seconda e terza linea.

### **5.1 Prima linea: terapia comportamentale e riabilitazione del pavimento pelvico**

Modifiche dello stile di vita quali astensione dal fumo di sigaretta, riduzione dell'assunzione di caffeina, minzione ad orari prestabiliti, ove possibile modifiche negli orari di assunzione di farmaci diuretici, possono giovare significativamente nella sintomatologia ma soprattutto nella qualità di vita dei pazienti. Essendo inoltre un trattamento non invasivo e privo di effetti collaterali, è raccomandato soprattutto nella popolazione anziana e come primo step in ogni programma terapeutico.

Oltre alla terapia comportamentale il paziente potrebbe trarre giovamento dalle tecniche di **riabilitazione del pavimento pelvico**: chinesiterapia, biofeedback, elettrostimolazione.

Con il termine *chinesiterapia*, letteralmente, “terapia del movimento”, si intende l'utilizzo del corpo o di una parte di esso per il mantenimento o il recupero della normale funzione neuromotoria in condizioni patologiche. Applicata al pavimento pelvico, la chinesiterapia consiste in una serie di esercizi di contrazione e rilasciamento della muscolatura perineale programmati e finalizzati ad ottenere un rinforzo dell'azione di supporto viscerale del piano pelvico e della motricità volontaria sfintero-perineale. Le tecniche chinesiterapiche si basano, infatti, sull'utilizzo del muscolo pubococcigeo avente una contrazione sinergica a quella dello

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

sfintere striato uretrale. Gli esercizi vengono eseguiti prima sotto guida di un terapeuta, successivamente dopo opportuno insegnamento a casa. Lo schema terapeutico prevede, in sequenza, tre fasi: presa di coscienza della muscolatura perineale, esercizi di rinforzo muscolare ed infine impiego dei muscoli perineali durante le normali attività quotidiane.

Il *biofeedback* (BFB, “*biology*” “*feedback*”, retroazione biologica) è la trasformazione di un segnale biologico debole e/o complesso (es.: l’attività elettrica muscolare) in un segnale forte e semplice (es.: un suono o una luce). Il BFB, nella pratica clinica, porta alla percezione corticale (corticalizzazione) di eventi fisiologici non apprezzabili a livello cosciente in condizioni normali o divenuti tali in situazioni patologiche. Nel caso del pavimento pelvico, l’attività contrattile viene rilevata attraverso una sonda endovaginale (elettromiografica o pressoria). L’attività elettrica muscolare o la pressione generata all’interno del canale vaginale, viene trasformata da una struttura computerizzata in un segnale visivo e/o uditivo. Tale presidio riabilitativo, così come la chinesiterapia, ha l’obiettivo di addestrare l’individuo ad un corretto reclutamento volontario dei muscoli del pavimento pelvico, così da aumentare il tono e la capacità di resistenza nei casi di urgenza minzionale e di incontinenza da urgenza ed imparare un adeguato rilasciamento muscolare essenziale per una completa fase di svuotamento vescicale<sup>47</sup>. L’associazione di tecniche di biofeedback e di esercizi di contrazione del pavimento pelvico è stata proposta a integrazione della semplice rieducazione minzionale, mancano però prove sufficienti a confermare un miglioramento del risultato finale<sup>48</sup>. La stimolazione elettrica funzionale consiste nella stimolazione della contrazione della muscolatura perineale attraverso elettrodi intra-vaginali o intra-anali disponibili come sistemi dipendenti o

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

collegati a stimolatori esterni. Per essere efficace richiede come presupposto l'integrità dell'arco riflesso sacrale e dell'innervazione perineale.

## **5.2 Seconda linea: farmacoterapia e terapia comportamentale.**

La terapia farmacologica è la più efficace nel risolvere i sintomi dell'OAB e nel migliorare la qualità di vita. I farmaci raccomandati in seconda linea sono gli antimuscarinici e i Beta<sub>3</sub> agonisti.

*Farmaci antimuscarinici:* vengono utilizzate delle molecole più o meno selettive per i recettori M3<sup>49</sup>. Gli antimuscarinici bloccano il recettore a livello detrusoriale stimolato dall'acetilcolina rilasciata dall'attivazione dei nervi colinergici. Questo effetto si esplica soprattutto durante la fase di riempimento quando non è presente l'input del parasimpatico, riducendo l'attività delle fibre sensitive afferenti vescicali (fibre C e A delta) che trasportano ai centri nervosi midollari e sovramidollari impulsi nervosi sul grado di riempimento vescicale. Agendo a questo livello si ha riduzione dell'urgenza e aumento della capacità vescicale<sup>50</sup>. Occorre considerare che durante la minzione si verifica una massiccia liberazione di ACH, perciò se l'effetto degli antimuscarinici, antagonisti competitivi, non diminuisce in questa fase, si avrebbe ritenzione urinaria secondaria a ridotta capacità contrattile del detrusore. Nel range delle dosi terapeutiche non vi è evidenza di una significativa riduzione della contrazione in fase di svuotamento<sup>51</sup>, mentre è stato dimostrato sperimentalmente una riduzione della frequenza di scarica in fase di riempimento dei nervi afferenti vescicali (fibre C e A delta)<sup>52</sup>. I recetto-

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

"La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

ri muscarinici sono presenti anche nelle cellule dell'urotelio vescicale ma non è noto se abbiano influenza sui meccanismi della minzione. Gli antimuscarinici sono suddivisi in amine terziarie e amine quaternarie. Le amine terziarie hanno maggiore lipofilia e maggiore carica molecolare rispetto agli agenti quaternari; le principali sono: atropina, darifenacina, fesoterodina e il suo metabolita attivo 5-idrossimetil-tolterodina, ossibutinina, propiverina, solifenacina e tolterodina. Ben assorbite dal tratto gastrointestinale, sarebbero in grado di passare nel SNC in base alle loro proprietà psicocliniche essendo di piccole dimensioni molecolari, bassa carica, elevata lipofilia, ma in alcuni casi come per la fesoterodina, ciò è compensato dal trasporto attivo al di fuori dell'SNC attraverso una P glicoproteina prodotta dal gene MDR1. Le amine quaternarie non sono ben assorbite, sono in grado di passare in maniera limitata l'SNC e hanno bassa incidenza di effetti collaterali relativi, ma non sono esclusi quelli periferici come paralisi dell'accomodazione, stipsi, tachicardia, secchezza della bocca. Gli antimuscarinici sono controindicati nei pazienti con glaucoma ad angolo stretto. Un'ampia metanalisi degli studi eseguiti sui farmaci più utilizzati, dimostra che gli antimuscarinici sono in grado di fornire un significativo beneficio clinico<sup>53,54,55</sup>. Tuttavia gli effetti collaterali (secchezza oculare e delle fauci, stipsi, alterazioni della vista, alterazioni cognitive, turbe del ritmo cardiaco e della pressione arteriosa) ed il costo relativamente elevato, sono la principale causa di interruzione del trattamento, che raramente viene proseguito per oltre un anno.

*I farmaci B<sub>3</sub> agonisti sono una nuova classe di farmaci presenti in commercio dal 2012. L'unico principio attualmente approvato è il Mirabegron, commercializzato in Europa col nome commerciale di Betmiga. Agiscono a livello del muscolo detrusore stimolando i re-*

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

"La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva". Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

cettori adrenergici B<sub>3</sub>, che rappresentano il 97% dei recettori adrenergici presenti, inducendo il rilassamento della muscolatura, senza modificare la contrattilità vescicale. Le linee guida AUA 2015 considerano il Mirabegron una valida alternativa agli antimuscarinici nel trattamento della OAB, particolarmente nei pazienti anziani, per la minore insorgenza di effetti collaterali, e nei pazienti non responsivi al trattamento con antimuscarinici. Recenti studi comparativi mostrano la stessa efficacia nella risoluzione della nicturia, dell'urgenza minzionale e dell'incontinenza urinaria degli antimuscarinici, fatta eccezione per la solfenacina; tuttavia a differenza degli antimuscarinici presenta una minore insorgenza di effetti collaterali (ipertensione, cefalea, rinofaringite, alterazioni del ritmo cardiaco ed infezioni delle vie urinarie) con una maggiore accettabilità da parte del paziente, e un migliore impatto nella qualità di vita. Il prezzo commerciale del Betmiga è simile a quello degli antimuscarinici, il che rappresenta un limite nella terapia a lungo termine<sup>56</sup>.

Dato il differente meccanismo d'azione, alcuni trials stanno valutando la terapia combinata con Betmiga e antimuscarinici nei pazienti con OAB neurologica non responsiva alla monoterapia, con risultati promettenti.

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

### **5.3 Terza linea: tossina botulinica, stimolazione del nervo tibiale e neuromodulazione sacrale.**

Nei pazienti non responsivi alla terapia farmacologica sono raccomandati i seguenti trattamenti:

*Tossina botulinica:* la tossina botulinica (BoNT) è una neurotossina prodotta da *Clostridium botulinum*. Dei sette sottotipi di BoNT, il sottotipo A (BoNT-A) è il più importante in clinica e la maggior parte degli studi si è concentrata sull'iniezione intradetrusoriale transuretrale di BOTOX<sup>®</sup>. Il trattamento con tossina botulinica per via cistoscopica si è dimostrato efficace nel trattamento della OAB, inibendo la contrattilità del muscolo detrusore mediante il blocco della placca neuromuscolare. La BoNT consta di una catena pesante (H) ed una leggera (L) unite da un legame disolfurico. Il frammento H è quello che lega il recettore, il componente L è quello enzimaticamente attivo che agisce a livello della terminazione nervosa nella giunzione neuromuscolare. La componente enzimatica è una zincopeptidasi avente come bersaglio proteine coinvolte nel rilascio esocitosico dell'acetilcolina, rappresentate dalla sinaptobrevina, dalla SNAP 25 o dalla syntaxina presente nella membrana sinaptica<sup>57,58</sup>. L'inibizione del processo di esocitosi dell'ACh blocca la trasmissione dell'impulso nervoso alla muscolatura con conseguenti ipocontrattilità, atrofia muscolare e denervazione chimica al sito di iniezione. Il processo è reversibile nell'arco di 3-6 mesi. E' un trattamento temporaneo, non scervro da effetti collaterali importanti, quali la ritenzione urinaria e l'ipotonia vescicale, che possono comportare la necessità di ricorrere all'auto cateterismo.

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

*Stimolazione tibiale e neuromodulazione sacrale:* La stimolazione del nervo tibiale posteriore o del nervo sacrale mediante dispositivi esterni o impiantabili, si è dimostrata efficace nel migliorare i sintomi e la qualità di vita, nei pazienti affetti da OAB. Tali metodiche sono particolarmente utili nei pazienti con comorbidità e con controindicazioni agli altri trattamenti, come spesso accade nella popolazione anziana, anche se tali terapie sembrano essere meno efficaci con l'avanzare dell'età.

#### **5.4 Terapia estrogenica e OAB**

L'efficacia della terapia estrogenica è stata a lungo dibattuta per i risultati negativi in termini di urgenza minzionale e nicturia emersi da grossi trials in pazienti sottoposte a terapia ormonale sostitutiva orale. Tuttavia studi successivi hanno dimostrato che tali studi non consideravano l'influenza del progesterone sull'azione degli estrogeni a livello genitourinario. I dati in letteratura mostrano un effetto benefico della terapia estrogenica locale sui sintomi urinari, grazie al miglioramento del trofismo urogenitale e una riduzione della denervazione e perdita di fibre muscolari che si manifesta in menopausa a livello del pavimento pelvico. In particolare alcuni trials mostrano un effetto sinergico della terapia antimuscarinica ed estrogenica locale. L'estriolo intravaginale, in gel o ovuli, è considerato scevro dai possibili rischi associati con la terapia estrogenica per via sistemica ed è ormai definitivamente dimostrato come esso non abbia effetto di stimolazione su endometrio<sup>58,59,60,61</sup>.

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

## 6 PARTE SPERIMENTALE

### 6.1 Obiettivi dello studio

L'obiettivo dello studio è stato valutare mediante analisi prospettiva l'efficacia della terapia con tossina botulinica nelle pazienti con OAB afferite all'ambulatorio di Urodinamica della Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università degli Studi di Sassari e in collaborazione con l'ospedale di Oristano nel periodo compreso tra Maggio 2016 e Novembre 2016. Abbiamo studiato e valutato 16 donne alle quali è stata formulata diagnosi di OAB con o senza incontinenza da urgenza e prescritta terapia antimuscarinica; di queste pazienti, 9 sono state incluse nello studio e sottoposte al trattamento con tossina botulina; le restanti 7 pazienti sono state escluse dal momento che 2 pazienti presentavano all'anamnesi infezioni urinarie ricorrenti, 3 erano fumatrici, 1 paziente mostrava diagnosi di prolasso uterino e 1 diagnosi di insufficienza renale. Le 9 pazienti che sono state sottoposte al trattamento, sono state di seguito contattate e sottoposte a periodici controlli clinici ed esami uro-dinamici secondo un preciso protocollo. Successivamente nell'ultimo colloquio hanno ricevuto e compilato un questionario i cui sono stati elaborati i dati riguardanti l'efficacia del trattamento, la comparsa di eventuali eventi collaterali, il miglioramento della qualità di vita conseguente al trattamento stesso.

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

## 6.2 Materiali e metodi

Da Maggio 2016 al Novembre 2016 sono state selezionate 9 pazienti di sesso femminile con pregressa diagnosi di OAB, mediante analisi clinica ed esame uro-dinamico, seguite successivamente mediante accurato follow up( dettato dall' azienda Allergan produttrice della tossina botulinica di tipo A) <sup>62</sup> che prevedeva un'analisi della condizione attuale a 2 settimane, a 1 mese, a 3 mesi e a 6 mesi. Ai primi di novembre è stato eseguito l'ultimo controllo clinico più esame uro-dinamico invasivo; nella stessa seduta le pazienti sono state sottoposte a questionario inerente la validità del trattamento.

Le pazienti hanno un'età compresa tra 30 e 78 anni, un'età media di 54 anni, un peso medio di 66 Kg, un'altezza media di 157 cm e un BMI medio di 26,78 e tutte erano state sottoposte a terapia locale con antimuscarinici, rivelatasi fallimentare.

Tutte le pazienti sono state sottoposte al trattamento nello stesso mese, maggio 2016 ed opportunamente istruite sull' utilizzo dell' auto-cateterismo qual' ora dovesse essere necessario.

Il protocollo Allergan utilizzato prevede i seguenti criteri di eleggibilità per il trattamento con tossina botulinica di tipo A

- Confermata diagnosi di OAB con o senza incontinenza urinaria, documentata alla cistomanometria.
- Età compresa tra 25 e 80 anni
- Controllo inadeguato con la terapia anticolinergica

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

- Bassa compliance vescicale.
- Gravi patologie sistemiche (insufficienza cardiaca, insufficienza epatica, insufficienza renale).
- Prolasso uterino con indicazione chirurgica.
- Astinenza dal fumo di sigaretta
- Assenza di stato di gravidanza
- Assenza di trattamento recente con iniezioni di tossina botulinica (entro 12 settimane) per qualsiasi indicazione
- Capacità di eseguire il cateterismo intermittente pulito (CIC), se necessario
- Assenza di infezione delle vie urinarie o del sito di iniezione al momento del trattamento
- Assenza di ritenzione urinaria acuta nei pazienti che non effettuano cateterismo di routine (PVR>150 ml)
- Assenza di allergia alla tossina botulinica A o a qualsiasi suo eccipiente

Le pazienti selezionate hanno tutte eseguito esami di routine pre-trattamento che comprende un elettrocardiogramma ed esami ematochimici per la valutazione del profilo coagulativo, più esame uro-dinamico ed era già stata precedentemente formulata la diagnosi di OAB mediante anamnesi uro-ginecologica completa, esame clinico generale e urodinamico, con valutazione della funzionalità vescicale e sfinteriale mediante uro-flussimetria con misurazione della PVR, esplorazione pelvica/rettale, esami neurologici focalizzati, esclusione di

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

infezioni urinarie in atto documentata da esame colturale, compilazione del diario minzionale degli ultimi 3 giorni.

La procedura pre-iniettiva ha previsto una profilassi antibiotica somministrata 3 giorni prima del trattamento con ciprofloxacina 500 mg più 3 giorni dopo il trattamento; si è raccomandato inoltre che i pazienti abbiano sospeso la terapia antiaggregante almeno 3 giorni prima della procedura di iniezione.

### **6.2.1 Protocollo della manovra iniettiva**

Il materiale utilizzato nella OAB è costituito da un flaconcino da 100 U di tossina botulinica di tipo A Allergan, una fialetta da 10 ml di soluzione salina allo 0,9 % , una siringa da 10 ml di soluzione salina con l' ago inserito, tamponi di alcool e guanti di protezione.

Il procedimento di ricostruzione consiste nell' aggiungere 10 ml di soluzione salina allo 0,9% al flaconcino da 100 U mescolando delicatamente; in un secondo momento si prelevano 10 ml dal flaconcino da 100 U nella siringa da 10 ml.

Il trattamento prevede l' utilizzo di un cistoscopio con porta di iniezione rigido che viene introdotto per via uretrale; mentre l' ago da iniezione è di 25 G con punta di 4 mm e lunghezza lavoro di 70 cm.

Si procede all' instillazione in vescica di anestetico locale (facoltativo), 2 fiale di lidocaina al 2%, più 1 fiala di bicarbonato in 50 ml di soluzione salina per un tempo di

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

circa 15 minuti e successivo svuotamento della vescica con opportuni lavaggi con soluzione salina sterile, previa sedazione con midazolam, 2-10 cc in vena.

Nella manovra iniziale abbiamo instillato sufficiente soluzione salina per visualizzare bene la parete vuota della vescica, evitando nel contempo una eccessiva distensione; una volta localizzati gli urifizi uretrali evitando di iniettare nel trigono e nella base si è proceduto ad eseguire 20 iniezioni da 0,5 ml a livello del detrusore ad 1 cm di distanza l'una dall'altra, con circa 2 mm di profondità. Infine abbiamo eseguito 1 ml di risciacquo dopo le iniezioni

La procedura della durata di circa un ora è sempre stata eseguita in sala operatoria con supporto anestesilogico mediante anestesia locale più sedazione per 8 pazienti, in regime di day-surgery, e mediante anestesia generale per 1 paziente in regime di ricovero ospedaliero di una notte, per richiesta esplicita da parte della paziente.<sup>63</sup>

Le pazienti sono state controllate per circa 30 minuti dopo l'inoculo e fino a che hanno urinato spontaneamente, per poi essere mandata a casa con opportuna terapia antibiotica pre 3 giorni.

### **6.2.2 Follow-up**

Le pazienti trattate sono state successivamente contattate per eseguire controlli clinici periodici a 2 settimane, 1 mese, 3 mesi e 6 mesi nel periodo da Maggio 2016 al Novembre 2016 (secondo il protocollo Allergan).

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

Tutte le pazienti hanno presentato la completa assenza di incontinenza urinaria fino all' ultimo controllo eseguito al 6' mese.

Le sono state sottoposte successivamente sottoposte al questionario OAB 2016 (OAB-q 2014) modificato (**vedi tabella 1**) così articolato:

- valutazione della sintomatologia antecedente l'inizio della terapia;
- valutazione del primo obiettivo che la paziente intende raggiungere con la terapia;
- valutazione della terapia farmacologica eseguita (farmaco e durata trattamento);
- valutazione sintomatologia post-terapia;
- valutazione di eventuale riabilitazione del pavimento pelvico e terapia estrogenica locale associata alla terapia farmacologica

**Tabella 1: Questionario OAB 2014 modificato**

1. Quali sintomi avvertiva prima di iniziare la terapia? Scegliere tutte le risposte pertinenti.	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) urinare troppo spesso durante il giorno</li> <li>b) comparsa improvvisa del desiderio di urinare difficile da rimandare</li> <li>c) perdite involontarie accompagnate da, o immediatamente precedute da, urgenza</li> <li>d) si svegliava una o più volte la notte per urinare</li> </ul>
2. Quale era il sintomo più fastidioso? Scegliere una risposta.	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) urinare troppo spesso durante il giorno</li> <li>b) comparsa improvvisa del desiderio di urinare</li> </ul>

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

	<p>difficile da rimandare</p> <p>c) perdite involontarie accompagnate da, o immediatamente precedute da, urgenza</p> <p>d) si svegliava una o più volte la notte per urinare</p>
3. Se ha risposto al quesito numero 2 con la risposta A perché urinava così di frequente? Scegliere una risposta.	<p>a) paura di perdere le urine</p> <p>b) comparsa frequente del desiderio di urinare difficile da rimandare</p> <p>c) sensazione di avere qualcosa dentro la vescica</p> <p>d) abitudine</p>
4. Qual è il primo obiettivo per il successo del trattamento nella sua condizione? Scegliere una risposta.	<p>a) urinare meno frequentemente</p> <p>b) avere meno episodi di urgenza</p> <p>c) avere episodi di urgenza meno intensi</p> <p>d) avere meno episodi di incontinenza</p>
5. Quanti anni ha?	
6. Ha trovato giovamento dopo aver eseguito il trattamento?	<p>a) ho trovato molto giovamento</p> <p>b) ho trovato un discreto giovamento</p> <p>c) ho trovato poco giovamento</p> <p>d) non ho trovato alcun giovamento</p>
7. Quali sono i sintomi che sono migliorati dopo la terapia?	<p>a) urinare troppo spesso durante il giorno</p> <p>b) desiderio di urinare difficile da rimandare</p> <p>c) comparsa di perdite involontarie, immediatamente precedute o accompagnate da urgenza</p> <p>d) svegliarsi una o più volte la notte per urinare</p>
8. Quante volte aveva la necessità di alzarsi la notte per urinare a causa del disturbo “prima” di assumere la terapia?	<p>a) 1-2 volte</p> <p>b) 3-4 volte</p> <p>c) 5-6 volte</p> <p>d) &gt; 6 volte</p>
9. Quante volte ha la necessità di alzarsi la notte a causa del disturbo “dopo” aver assunto la terapia?	<p>a) 1-2 volte</p> <p>b) 3-4 volte</p> <p>c) 5-6 volte</p>

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

	d) > 6 volte
10. Ha fatto riabilitazione del pavimento pelvico?	a) Sì b) No
11. Ha trovato giovamento in seguito alla riabilitazione del pavimento pelvico?	a) ho trovato molto giovamento b) ho trovato un discreto giovamento c) ho trovato poco giovamento d) non ho trovato alcun giovamento

### 6.2.1 *Analisi statistica*

Le variabili analizzate sono state raccolte mediante questionario *ad hoc*. Le variabili qualitative sono state descritte mediante frequenze assolute e relative (percentuali).

Le variabili quantitative sono state riassunte mediante un'analisi del tutto descrittiva e prospettica data l'esiguità del campione di pazienti. indicatori di tendenza centrale (medie) di dispersione (deviazione standard).

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

### 6.3 Risultati

Tutte le pazienti sottoposte al trattamento con tossina botulinica del tipo A risultavano refrattarie alla terapia locale con muscarinici, e date le loro ottime condizioni di salute sono risultate idonee ad essere inserite nello studio prospettico. Le pazienti hanno sempre eseguito i controlli a distanza e risposto al questionario propostogli.

I risultati ottenuti in base al follow up di controllo hanno dimostrato come a 2 settimane dal trattamento il 100 % delle pazienti (9/9) hanno riferito immediatamente un reale beneficio con riduzione dei sintomi; ai successivi controlli, ad 1 mese e 3 mesi il 100% delle pazienti riferisce la totale remissione della sintomatologia ed un significativo miglioramento della qualità della vita, con un risultato definito ottimo da tutte le pazienti; al 6° mese, ultimo controllo, il 90% delle pazienti (8/9) conferma la stabilità della situazione clinica, mentre soltanto una paziente riferisce di aver avuto la ricomparsa della sintomatologia. Il 100% delle pazienti (9/9) non ha presentato effetti collaterali.<sup>64</sup> Ad ogni controllo le pazienti venivano sottoposte ad esame clinico e urodinamico che ha confermato la loro anamnesi.

Inoltre abbiamo potuto constatare come le pazienti non abbiano mostrato effetti collaterali per tutta la durata del Follow-up, cioè fino al 6° mese, tra l'altro periodo medio dell'efficacia del trattamento così come dimostrato in letteratura, la tossina botulinica ha una emivita di 3-6 mesi, si tratta infatti di una procedura temporanea non scevra di effetti collaterali importanti

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

come l' incontinenza urinaria e l' ipotonia vescicale, che possono comportare la necessità di ricorrere all' auto cateterismo; si è visto infatti in letteratura come tale procedura sia stata talvolta invalidata talvolta dall' instaurarsi di ematuria e la presenza di segni di infezione delle vie urinarie. Infatti nello specifico sono questi ultimi due segni che devono obbligatoriamente essere valutati al 6' mese di controllo, sempre secondo protocollo Allergan, per poter eventualmente procedere in caso di negatività dei risultati con un secondo trattamento con tossina botulinica.

Da questo momento in poi il follow-up prevede dei controlli a 2 settimane e direttamente al 6' mese salvo complicazioni che verranno riferite direttamente dalle pazienti stesse.

Probabilmente data l' esiguità del nostro campione, nel nostro studio abbiamo potuto constatare solo esiti più che positivi e più che soddisfacenti per le nostre pazienti che riferiscono un ritorno alla vita quotidiana e di relazione ottimale, e pertanto propense a ripetere il trattamento.

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

## 6.4 Conclusioni

La sindrome della vescica iperattiva è una condizione patologica diffusa in tutto il mondo, con un significativo impatto sulla qualità di vita e sull'equilibrio psicofisico di una quota sempre maggiore di popolazione femminile.

Allo stato attuale, sono stati effettuati notevoli passi avanti circa l'inquadramento diagnostico e terapeutico delle pazienti anche grazie all'impiego di nuove terapie riabilitative e farmacologiche che hanno consentito un maggior controllo della sintomatologia e il miglioramento della qualità di vita.

Sebbene i risultati della nostra analisi non siano stati statisticamente significativi a causa dell'esiguità e dell'eterogeneità del campione preso in esame, il nostro studio, in linea con i dati presenti in letteratura, ha confermato l'efficacia della terapia farmacologica con l'utilizzo della tossina botulinica tipo A nella sindrome della vescica iperattiva, la dove la terapia farmacologica di seconda linea non ha avuto esiti soddisfacenti.

Tutto grazie all'azione miorilassante della tossina che persiste per un periodo di tempo abbastanza lungo (circa 6 mesi al momento attuale della nostra valutazione), infatti già in piccole dosi la tossina è già da molti utilizzata con successo per il trattamento di tutta una serie di patologie caratterizzate da ipereccitabilità dei terminali nervosi (distonie, spasticità), e che necessitano di un effetto miorilassante.

---

*Dott.ssa Giorgia Fara*

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

. Il nostro obiettivo futuro è quello di valutare un numero sempre più elevato di pazienti che non rispondono alla farmacoterapia con antimuscarinici.

## BIBLIOGRAFIA

---

<sup>1</sup> Aggiornamento Permanente in Ostetricia e Ginecologia. *Uroginecologia: prolasso e incontinenza*. Anatomia Funzionale, pp 9-16. Piccin Editore, Agosto 2003.

<sup>2</sup> Pescetto G, De Cecco L, Pecorari D, Ragni N. Anatomia. in *Ginecologia e Ostetricia*, Vol. 1, Società Editrice Universo, Roma 2001; pp. 1-22.

<sup>3</sup> Di Benedetto P. “*Anatomia funzionale delle basse vie urinarie*” e “*Anatomia Funzionale del pavimento pelvico*”. In *Riabilitazione Uro-Ginecologica*. Ed Minerva Medica 1998; pp. 15-19.

<sup>4</sup> G. Balboni, A. Bastianini, S. Castorina, G. Filogamo, P. Motta, A. Passaporti, T. Renda, D. Zaccheo. *Anatomia umana Terza edizione*. Volume secondo. Milano. Ed edi.ermes. 2004

<sup>5</sup> De Lancey JOL. *Anatomy*. In Stanton SL and Monga AK eds. *Clinical Urogynecology* (second edition). London: Churchill Livingstone, 2000: 3-18.

<sup>6</sup> De Lancey JOL. *Correlative study of paraurethral anatomy*. *Obstetrics & Gynecology* 1986; 68:91-97.

<sup>7</sup> De Lancey JOL. *Structural anatomy of the posterior pelvic compartment as it relates to rectocele*. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 815-823.

<sup>8</sup> Donker PJ, Droes JP, Van Alder BM. *Anatomy of the musculature and innervation of the bladder and urethra*. In: Chisholm GO, Williams DI (eds). *Scientific Foundations of Urology*. Chicago: Year Book Medical Publisher 1982; 404-41.

<sup>9</sup> . Dixon J. Gosling J. *Structure and innervation of human bladder*. In: Torrens M, Morrison JFB (eds). *The Physiology of the Lower Urinary Tract*. Berlin: Springer-Verlag 1987; 3-22.

---

Dott.ssa Giorgia Fara

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

- 
- <sup>10</sup> Tanagho EA. *The ureterovesical junction: anatomy and physiology*. In: Chishold GD, William DI (eds). *Scientific foundations of urology*. Chicago: Year Book Medical Publisher 1982; 295-404.
- <sup>11</sup> . Beattie MS, Li Q, Leedy MG, Bresnalian JC. *Motoneurons innervating the external anal and urethral sphincters of the female cat have different patterns of dendritic arborization*. *Neurosci Lett* 1990; 111: 69-74.
- <sup>12</sup> McKenna KD, Nadelhaft I. *The organization of the pudendal nerve in the male and female cat*. *J. Comp Neurol* 1985; 248:532.
- <sup>13</sup> Nordling J. *Influence of the sympatetic nervous system on lower urinary tract in man*. *Neurourol Urodyn* 1983; 2:3
- <sup>14</sup> Gosling J.A, Dixon J.S., Humpherson J.R.: *Functional Anatomy of the Urinary Tract*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1983.
- <sup>15</sup> Hay Smith E.S.C., Bo K., Berghmans L.C.M.: *Pelvic floormuscle training for urinary incontinence in women*. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: CD001407.
- <sup>16</sup> Abrams P, Cardozo L, Wein A. *The International Consultation of Incontinence, Research society (ICI-RS)*. *Neurourol Urodyn*. 2010; 29 (4): 596-97.
- <sup>17</sup> Benvenuti F, Mencarelli MA, Fornaroli E, Mecacci R. *Incontinenza urinaria nel paziente anziano*. In: Cucchi A, Di Benedetto P (eds). *Instabilità detrusoriale: aspetti clinici e terapeutici*. Trieste: Ed. Goliardiche 1998; 11-31.
- <sup>18</sup> Vignoli, G., *La vescica iperattiva*. 2002.
- <sup>19</sup> Chu FM, Dmochowski R. *Pathophysiology of overactive bladder*. *Am J Med* 2006;119(3 Suppl 1):3-8.
- <sup>20</sup> . Stewart, W.F., et al., *Prevalence and burden of overactive bladder in the United States*. *World J Urol*, (2003). 20(6): p. 327-36
- <sup>21</sup> . Henderson, E. and M. Drake, *Overactive bladder*. *Maturitas*, 2010. 66(3): p. 257-62.
- <sup>22</sup> Brading AF, Turner WH. *The unstable bladder towards a common mechanism*. *Br J Urol* 1994; 73:3-8.
- <sup>23</sup> Brading AF, *Myogenic basis for the overactive bladder*. *Urology* 1997; 50(suppl6A):57;

---

Dott.ssa Giorgia Fara

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

- 
- <sup>24</sup> Yokoyama O. et al., *The influence of anesthesia on the development of bladder hyperactivity following middle cerebral occlusion in the rat*. Soc.Neurosci.ABSTRACTS, 1997. 23:p. 1522;
- <sup>25</sup> Yokoyama O. et al, *Glutamatergic and dopaminergic contributions to the rat bladder hyperactivity after cerebral artery occlusion*. Am J Physiol, 1999. 276(4Pt2): pR935-42.
- <sup>26</sup> Elbadawi, A., et al., *Structural basis of geriatric voiding dysfunction. VI. Validation and update of diagnostic criteria in 71 detrusor biopsies*. J Urol, 1997.157(5): p. 1802-13.
- <sup>27</sup> Daniel EE, Cowan W, and Daniel VP. *Structural bases for neural and myogenic control of human detrusor muscle*. Can J Physiol Pharmacol 1983;61:1247–1273.
- <sup>28</sup> . Neuhaus J, Weimann A, Stolzenburg JU, et al. *Smooth muscle cells from human urinary bladder express connexin 43 in vivo and in vitro*. World J Urol 2002;20:250–254.
- <sup>29</sup> Imamura M, Negoro H, Kanematsu A, Yamamoto S, Kimura Y, Nagane K, et al. *Basic fibroblast growth factor causes urinary bladder overactivity through gap junction generation in the smooth muscle*. Am J Physiol Renal Physiol 2009; 297(1):F46-54.
- <sup>30</sup> Miyazato M, Sugaya K, Nishijima S, Kadekawa K, Machida N, Oshiro Y, Saito S. *Changes of bladder activity and connexin 43 derived gap junctions after partial bladder-outlet obstruction in rats*. Int Urol Nephrol 2009;41(4):815-21.
- <sup>31</sup> Mills, I.W., et al., *Studies of the pathophysiology of idiopathic detrusor instability: the physiological properties of the detrusor smooth muscle and its pattern of innervation*. J Urol, 2000. 163(2): p. 646-51.
- <sup>32</sup> Birder, L.A. and W.C. de Groat, *Mechanisms of disease: involvement of the urothelium in bladder dysfunction*. Nat Clin Pract Urol, 2007. 4(1): p. 46-54.
- <sup>33</sup> Apodaca, G., *The uroepithelium: not just a passive barrier*. Traffic, 2004. 5(3): p.117-28.
- <sup>34</sup> Dunn, P.M., Y.Zhong and G. Burnstock, *P2X receptors in peripheral neurons*. Prog Neurobiol, 2001. 65 (2): p 107-34.
- <sup>35</sup> Sacco, E., *Physiopathology of overactive bladder syndrome*. Urologia, 2012. 79(1): p. 24-35.
- <sup>36</sup> Baden WF, Walker TA: *Genesis of the vaginal profile, a correlated classification of vaginal relaxation*. Clin Obster Gynecol 1972; 15 (4): 1048-1054.

---

Dott.ssa Giorgia Fara

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

- 
- <sup>37</sup> . Homma Y, Ando T, Yoshida M, Kageyama S, Takey M, Kimoto K., Ishizuca O, Gotoh M, Hashimoto T. *Voiding and incontinence frequencies: variability of diary data and required diary length*. *Neurourol Urodyn* 2002; 21:204-9.
- <sup>38</sup> Russo A, Di Benedetto P. *Strumenti diagnostici*. In: Di Benedetto P, Pesce F., Tubaro A (eds) *Urodinamica clinica-Vol I*, Tecniche Milano: McGraw Hill 2003.
- <sup>39</sup> Klarskov P, Hald T. *Reproducibility and reliability of urinary incontinence assessment with a 60 min test*. *Scand J Urol Nephrol* 1984; 18: 293-8.
- <sup>40</sup> Minini GF, Di Benedetto P, Artibani W, Lanza E, Tognon G. *Incontinence evaluation: proposal of some clinical subjective and objective tests*. Ljubljana: Proc IUGA 1987; 5-6.
- <sup>41</sup> Pizzarella M, Di Benedetto P, Failoni G et al. *Etude pluricentrique sur l'utilisation du Pad test modifié dans l'évaluation de l'incontinence urinaire féminine*. *Urodynamique et Neurourologie, SIFUD* 1988; 2: 153-4.
- <sup>42</sup> Lose G, Rosenkilde P, Gammelgaard J, Schroeder T. *Pad-weighing test performed with standardized bladder volume*. *Urology* 1988;32: 78-80.
- <sup>43</sup> Lose G, Jorgensen L, Thunedborg P. *24-hour home pad-weighing test performed with standardized bladder volume*. *Urology* 1988;32:78-80.
- <sup>44</sup> : Karram MM, Bathia NN. *The Q-Tip test. Standardization of the technique and its interpretation in women with urinary incontinence*. *Obstet Gynecol* 1988; 71:807-11.
- <sup>45</sup> Cucchi A: *Acceleration of flow rate as a screening test for detrusor instability in women with stress incontinence*. *Br J Urol* 1990;65 :17-9.
- <sup>46</sup> : Barret DM. Wein AJ. *Controversies in neuro-urology*. Churchill Livingstone 1984.
- <sup>47</sup> Artibani W. *Urodinamica. Metodologia e indicazioni*. *Eur Med Phys* 1992;28:57-68
- <sup>48</sup> Palleschi, G., *functional electrical stimulation in the treatment of symptomatic "overactive bladder" in multiple sclerosis patients*. 2009.
- <sup>49</sup> Berghmans, L.C., et al., *Conservative treatment of urge urinary incontinence in women: a systematic review of randomized clinical trials*. *BJU Int*, 2000. 85(3): p. 254-63.
- <sup>50</sup> Abrams P, Andersson K-E, Buccafusco JJ, et al. *Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder*. *Br J Pharmacol* 2006;148:565.
- 

Dott.ssa Giorgia Fara

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

- 
- <sup>51</sup> Andersson KE. *Antimuscarinics for treatment of overactive bladder*. Lancet Neurol. 2004 Jan;3(1):46 .
- <sup>52</sup> Finney SM, Andersson KE, Gillespie JI, Stewart LH. *Antimuscarinic drugs in detrusor overactivity and the overactive bladder syndrome: motor or sensory actions*. BJU Int. 2006 Sep; 98(3):503
- <sup>53</sup> Iijima K, De Wachter S, Wyndaele JJ. *Effects of the M3 receptor selective muscarinic antagonist darifenacin on bladder afferent activity of the rat pelvic nerve*. Eur Urol. 2007 Sep; 52 (3):842
- <sup>54</sup> Chapple C, Steers W, Norton P et al. *A pooled analysis of three phase III studies to investigate the efficacy, tolerability and safety of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist, in the treatment of overactive bladder*. BJU Int. 2005 May; 95 (7):993
- <sup>55</sup> Chapple CR, Yamaguchi O, Ridder A et al. *Clinical proof of concept study (Blossom) shows novel b3 adrenoceptor agonist YM178 is effective and well tolerated in the treatment of symptoms of overactive bladder*. Eur Urol Suppl 2008;7 (3) :239 (abstract 674)
- <sup>56</sup> Novara G, Galfano A, Secco S et al. *Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with Antimuscarinic Drugs for Overactive Bladder*. Eur Urol. 2008 Jul 9.
- <sup>57</sup> Chapple CR, Cardozo L, Nitti VW et al. *Mirabegron in Overactive bladder: A review of Efficacy, Safety, and Tolerability*. Neur and Urodyn 2014; 33:17-30
- <sup>58</sup> Esposito G (1991) *Estriol: a weak estrogen or a different hormone*. Gynecol Endocrinol 5: 131-53.
- <sup>59</sup> Dessole S, Rubattu G, Ambrosini G, Gallo O, Capobianco G, Cherchi PL, Marci R, Cosmi E. *Efficacy of low-dose intravaginal estriol on urogenital aging in postmenopausal women*. Menopause 2004; 11: 49-56 .
- <sup>60</sup> Capobianco G, Donolo E, Borghero G, Dessole F, Cherchi PL, Dessole S. *Effects of intravaginal estriol and pelvic floor rehabilitation on urogenital aging in postmenopausal women*. Arch Gynecol Obstet. 2012 Feb;285(2):397-403.
- <sup>61</sup> Capobianco G, Wenger JM, Meloni GB, Dessole M, Cherchi PL, Dessole S. *Triple therapy with lactobacilli acidophili, estriol plus pelvic floor rehabilitation for symptoms of urogenital aging in postmenopausal women*. Arch Gynecol Obstet 2014; 289 (3): 601-608.
- 

Dott.ssa Giorgia Fara

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari

---

<sup>62</sup> Peyronnet B<sup>1</sup>, Sanson S<sup>2</sup>, Amarenco G<sup>3</sup>, Castel-Lacanal E<sup>4</sup>, Chartier-Kastler E<sup>5</sup>, Charvier K<sup>6</sup>, Dampousse M<sup>7</sup> [*Definition of **botulinum** toxin failure in neurogenic detrusor overactivity: Preliminary results of the DETOX survey*]. Prog Urol. 2015 Dec;25(17):1219-24. doi: 10.1016/j.purol.2015.07.006. Epub 2015 Aug 28.

<sup>63</sup> Deffieux X<sup>1</sup>, Fatton B<sup>2</sup>, Denys P<sup>3</sup>, Chartier-Kastler E<sup>4</sup>, Amarenco G<sup>5</sup>, Haab F<sup>6</sup>, Costa P<sup>7</sup>, Game X<sup>8</sup>, Karsenty G<sup>9</sup>, Saussine C<sup>10</sup>, Ballanger P<sup>11</sup>, Le Normand L<sup>12</sup>, Ruffion A<sup>13</sup>, Hermieu JF<sup>14</sup>, Cosson M<sup>15</sup>. [*Intra-detrusor injection of botulinum toxin for female refractory idiopathic overactive bladder syndrome*]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2014 Oct;43(8):572-80. doi: 10.1016/j.jgyn.2014.06.011. Epub 2014 Jul 30.

<sup>64</sup> Tyagi P<sup>1</sup>, Kashyap M<sup>2</sup>, Yoshimura N<sup>2</sup>, Chancellor M<sup>3</sup>, Chermansky CJ<sup>2</sup>. *Past, Present, and Future of Chemodenervation With Botulinum Toxin in the Treatment of OAB*. J Urol. 2016 Nov 18. pii: S0022-5347(16)31796-7. doi: 10.1016/j.juro.2016.11.092. [Epub ahead of print]

---

Dott.ssa Giorgia Fara

“La tossina botulinica nel trattamento della vescica iperattiva”. Tesi di dottorato in Scienze Biomediche - Indirizzo in Scienze Uroginecologiche, di Fisiopatologia del Pavimento Pelvico ed Infertilità Maschile - XXVIII ciclo.

Università degli studi di Sassari