



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SASSARI

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

Direttore della Scuola: Prof.ssa Franca Deriu

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

Responsabile di Indirizzo: Prof. Salvatore Dessoale

XXVI CICLO

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”:

TRATTAMENTO ENDOVESCICALE CON ACIDO

IALURONICO E CONDROITIN SOLFATO

Direttore:

Prof.ssa Franca Deriu

Tutor:

Prof. Carlo Corbu

Co-Tutor

Dott. Giampiero Capobianco

Tesi di dottorato di:

Dott. Massimiliano Chessa

Anno Accademico 2012 – 2013

SOMMARIO

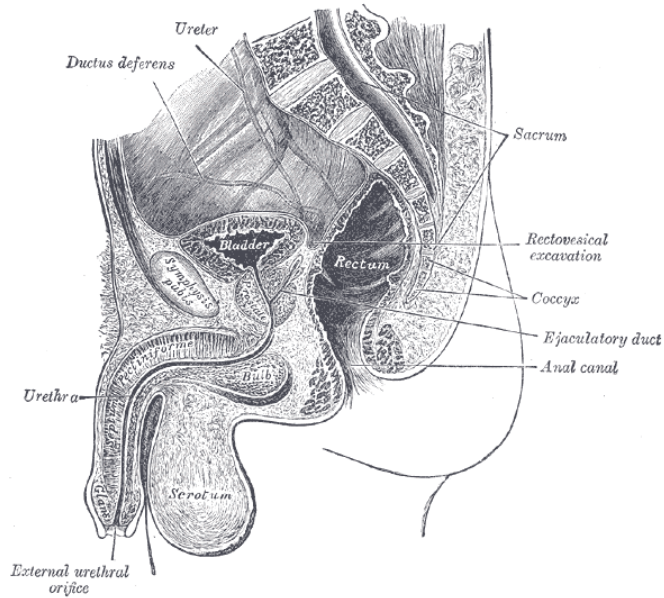
ANATOMIA	2
Anatomia Macroscopica	2
Anatomia Microscopica	8
Embriologia	10
CICLO MINZIONALE	12
PAINFUL BLADDER SYNDROME	14
EPIDEMIOLOGIA	17
ETIOPATOGENESI	20
DIAGNOSI	23
TERAPIA	27
GLICOSAMINOGLICANI (GAG)	30
ACIDO IALURONICO (HA)	32
CONDROITIN SOLFATO (CS)	32
SCOPO DELLO STUDIO	35
Materiali e Metodi	36
Schema terapeutico e modalità di somministrazione	39
Endpoints	40
Risultati	42
Conclusioni	45
Bibliografia	47

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

ANATOMIA

Anatomia Macroscopica



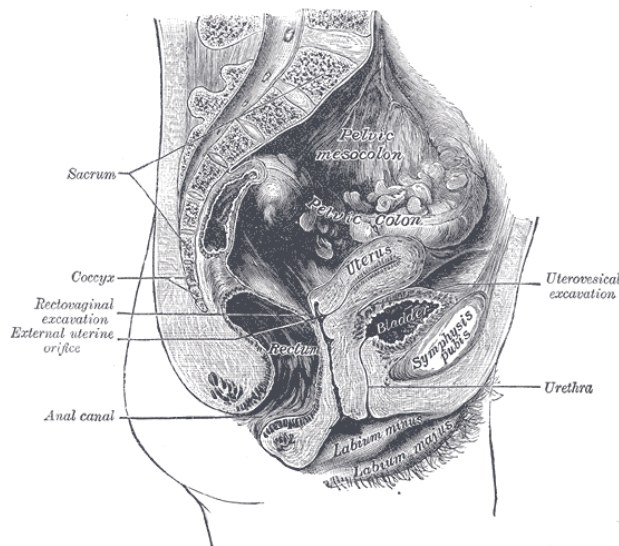
Sezione sagittale pelvi maschile

La vescica è un organo muscolomembranoso che funge da serbatoio dell'urina prodotta dai reni. Tramite l'atto della minzione essa viene escreta all'esterno dell'organismo tramite l'uretra, una volta raggiunto lo stato di replezione, che normalmente si assesta sui 300-350 ml. Sebbene questi, siano valori normali, in condizioni patologiche, la sua capacità può crescere enormemente contenendo anche 1000 ml di

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

urine. L'organo dev'essere valutato sia repleto che vuoto. In quest'ultimo caso si trova ubicato posteriormente la sinfisi pubica, anteriormente alla vagina o al retto nell'uomo.



Sezione sagittale pelvi femminile

La sua forma è grossolanamente triangolare con base posteriore. La faccia superiore è ricoperta dal peritoneo, mentre quella inferiore è appoggiata sul pavimento pelvico. Una volta repleta è possibile apprezzare una base e un corpo che si continua con la cupola, fino a giungere all'apice, da cui si origina il legamento ombelicale mediano. I

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
 Università degli studi di Sassari

mezzi di fissità sono numerosi; il peritoneo parietale ne riveste la superficie superiore per poi spingersi lateralmente a ricoprire le pareti della piccola pelvi. Posteriormente si adagia sulla parte anteriore del retto, costituendo il cavo di Douglas. Con il riempimento dell'organo, il peritoneo forma anteriormente il cavo prevescicale. Il legamento ombelicale mediano si estende dall'apice della vescica alla cicatrice ombelicale, sollevando il peritoneo in una piega chiamata ombelicale mediana. Lateralmente troviamo i legamenti ombelicali laterali che rappresentano i residui delle arterie ombelicali obliterate. Partendo dalla cicatrice ombelicale, si portano in basso e lateralmente, fissandosi alla superficie laterale della vescica e continuando con il tratto pervio delle arterie ombelicali. I legamenti vescicali anteriori sono fasci fibromuscolari che connettono la superficie posteriore della

Massimiliano Chessa

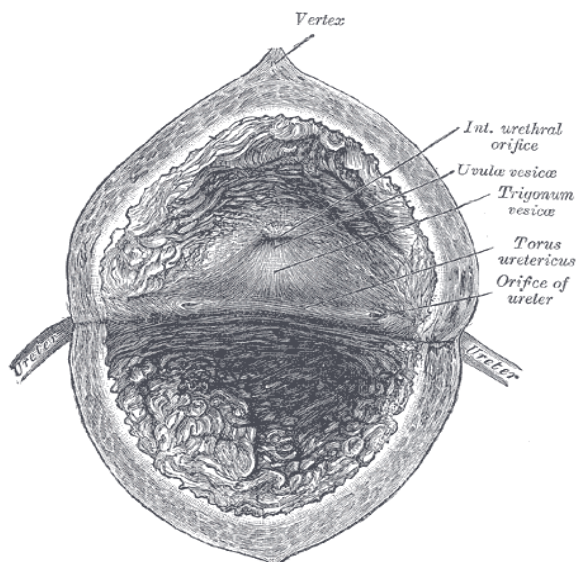
“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

sinfisi pubica alla vescica, e alla prostata nel maschio tramite i legamenti pubo-prostatici. Infine troviamo, solo nell'uomo, i legamenti vescicali posteriori, che connettono la vescica con le superfici laterali del retto. Inferiormente l'organo si continua con l'uretra. Nella vescica repleta la base si colloca al di sopra della prostata (nell'uomo) e in contatto con le vescicole seminali e le ampolle deferenziali medialmente. Tra le 2 ampolle è possibile evidenziare un'area triangolare con apice inferiore che forma la fascia rettovescicale. Nella donna la base della vescica prende rapporti con la parete anteriore vaginale, con il fornice anteriore e il collo uterino. Il corpo è in contatto con la superficie posteriore della sinfisi pubica, i muscoli otturatori e le branche del pube. Le facce laterali si appoggiano sulle pareti della piccola pelvi. La faccia posteriore è in

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovescicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

rapporto nell'uomo con la mucosa rettale e nella donna con l'utero per quasi tutta l'estensione. L'apice vescicale ha contatto con le anse intestinali. La superficie interna, nelle condizioni di replezione



Superficie interna vescicale

è attraversata da numerose pieghe longitudinali che scompaiono completamente una volta distesa. Tuttavia in presenza di ostruzione cervico uretrale, è possibile osservare diverse trabecolature che si estendono su tutta la superficie mucosa e configurano il quadro della vescica da sforzo. Sulla base vescicale si evidenzia la regione

Massimiliano Chessa

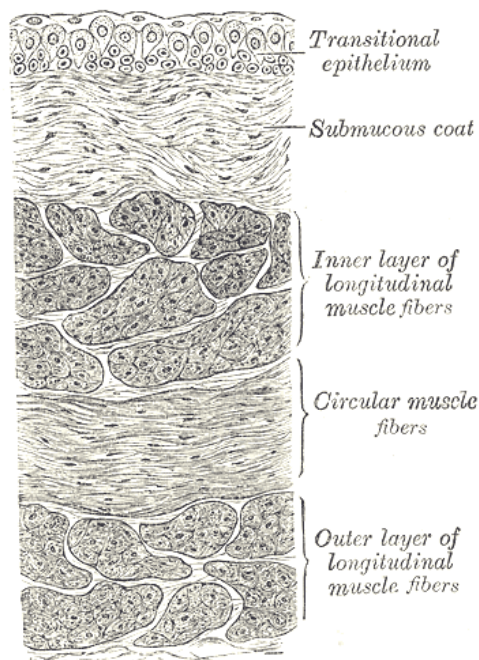
“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
 Università degli studi di Sassari

trigonale, caratterizzata da tre orifizi; due laterali, che rappresentano lo sbocco vescicale dei due ureteri e uno mediano più declive che costituisce il meato uretrale interno. Gli orifizi ureterali si presentano come fessure tagliate obliquamente e dirette dall'alto in basso e dall'esterno all'interno. Sono adagiati su un rilievo mucoso che costituisce il tratto intramurale degli ureteri (piega ureterica). Un'altra piega è presente tra i due sbocchi ureterali e viene chiamata interureterica. Posteriormente al trigono si localizza la fossa retroureterica dove, soprattutto nel paziente prostatico, è possibile riscontrare un ristagno di urina. La parete varia il proprio spessore a seconda dello stato di riempimento, passando dai 15 mm quando vuota ai 3-4 mm in stato di replezione.

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

Anatomia Microscopica



Istologia vescicale

La tonaca mucosa è costituita da epitelio di transizione, il quale continua del tutto inalterato anche a livello ureterale, pelvico e nel primo tratto dell'uretra. All'esame microscopico, le cellule superficiali dette ad ombrello, presentano degli ispessimenti del plasmalemma chiamati placche di attacco, sui quali si fissano microfilamenti citoplasmatici e sacculi che alterano e rendono irregolare il profilo cellulare, verosimilmente per aumentare la superficie totale e rendere

Massimiliano Chessa

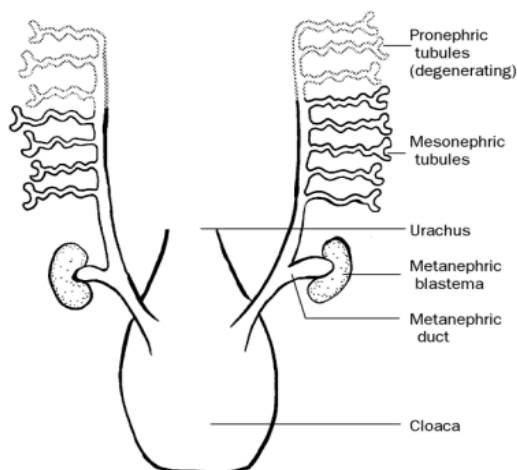
“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

più efficace la struttura durante la distensione. La lamina propria è costituita da tessuto connettivo denso che diviene più lasso in profondità, con interposte fibrocellule muscolari. La tonaca muscolare è molto sviluppata e forma il muscolo detrusore. È formata da 3 strati orientati diversamente. Lo strato più interno vede le fibre disposti longitudinalmente. Quello medio ha andamento circolare mentre il più esterno torna ad orientarsi in direzione longitudinale. Intorno alla zona trigonale, la muscolatura assume un andamento particolare, al punto da configurare una formazione muscolare a se, definita “trigonale” che funge da struttura sfinterica. La tonaca avventizia è formata da connettivo denso mentre la sierosa, costituita dal peritoneo, è limitata solo ad alcune parti del corpo e alla zona apicale.

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

Embriologia



Sviluppo apparato urinario

L'apparato urinario, dal punto di vista embriologico, origina dal mesoderma intermedio. Alle terza settimana, si isola dal mesoderma somitico e da quello laterocervicale, formando due cordoni di cellule da ciascun lato a cui viene dato il nome di cordone nefrogeno. A questo punto si formano diversi abbozzi che si susseguono nel tempo e nella configurazione spaziale. Il primo e il secondo, rispettivamente pronefro e mesonefro sono destinati a scomparire con il proseguire della gestazione, mentre è dalla terza struttura, chiamata metanefro,

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

che si origina il rene definitivo. Essa compare verso la sesta settimana e deriva dal blastema metanefrogeno. Quest'ultima struttura viene raggiunta da un elemento che si distacca dal dotto di Wolff e dal quale si rende indipendente in breve tempo. La parte craniale di tale elemento, definito diverticolo ureterale, si presenta dilatato, andando a costituire la primitiva pelvi renale, dalla quale originano strutture tubulari che vanno a formare il sistema dei dotti collettori e delle vie escrettrici. Il blastema metanefrogeno si organizza in vescicole che da un lato inglobano un glomerulo vascolare e dall'altro un dotto collettore, formando in tal modo i nefroni. A partire dal terzo mese, il metanefro appare pienamente funzionante. Caudalmente, la struttura cloacale va incontro a una sepimentazione ad opera del setto urorettale che determina la formazione del seno urogenitale. La parte

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovescicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

craniale del seno urogenitale va incontro a dilatazione, formando la vescica che accoglie bilateralmente i diverticoli ureterali. La porzione inferiore del seno urogenitale, con la sua forma ristretta, si sviluppa in uretra che, se appare già definitiva nella donna, costituisce nell'uomo solo una piccola parte (tra il meato uretrale interno e i dotti eiaculatori). L'uretra rimanente si forma dall'ultima porzione caudale del seno urogenitale, e la sua costituzione è in stretto rapporto con quella dei genitali esterni.

CICLO MINZIONALE

La minzione è una funzione complessa finemente regolata dall'attività integrata del sistema nervoso autonomo e del sistema nervoso somatico, con un'attività modulata e operata da centri nervosi superiori quali la corteccia cerebrale, il cervelletto ed il ponte. Per l'accumulo e

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovescicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

l'eliminazione dell'urina è dunque necessaria l'integrità anatomica e funzionale degli organi dell'apparato urinario e delle strutture nervose coinvolte nel processo. Il ciclo della minzione consiste in una lunga fase di riempimento, seguita da una breve di svuotamento. Durante la prima, il muscolo detrusore si distende senza apprezzabili aumenti della pressione endocavitaria. Questa funzione viene chiamata compliance e risulta necessaria per il corretto funzionamento della vescica. Essendo inoltre un organo a pareti distensibili, risponde alla legge di Laplace; secondo cui la pressione di riempimento (transmurale), è la risultante di 2 pressioni opposte che agiscono sui due lati della parete. Tale legge mette quindi in relazione la pressione transmurale, la tensione della parete e l'entità della curvatura.

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

Come abbiamo visto, nel riempimento, l'aumento di volume non viene accompagnato, entro certi limiti, da aumenti di pressione, mentre si può assistere ad un incremento della tensione di parete dell'organo.

Nello svuotamento, il detrusore contraendosi, determina una pressione sufficiente a permettere la fuoriuscita di urina, e al tempo stesso, insieme al decremento del volume vescicale, diminuisce anche il raggio dell'organo e quindi la tensione presente.

NEUROFISIOLOGIA DELLA MINZIONE

Quando la vescica inizia a riempirsi di urina, il muscolo detrusore si rilascia per azione del sistema simpatico (stimolazione dei recettori di tipo β), e di conseguenza la pressione endovescicale aumenta gradualmente. Quando l'organo sta per raggiungere la sua massima capacità, la tensione del muscolo detrusore incrementa, fino al

Massimiliano Chessa

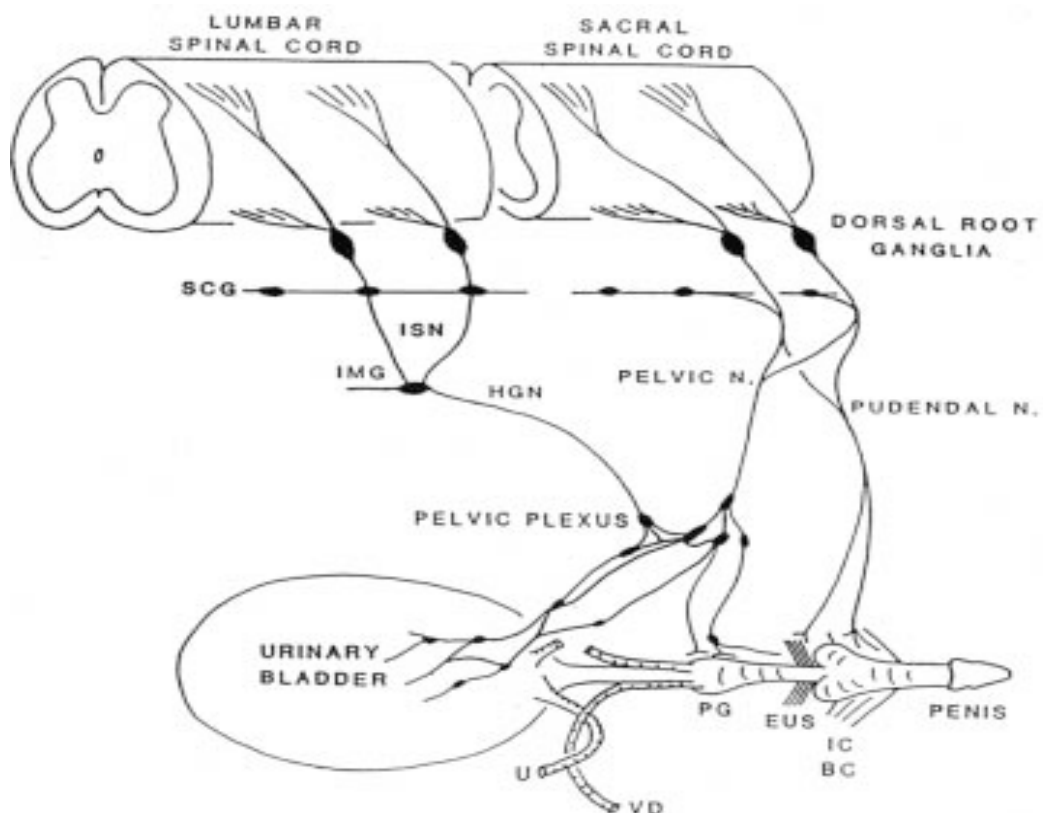
“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovescicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

raggiungimento di un livello soglia in cui si ha l'attivazione delle terminazioni delle fibre sensoriali del nervo pelvico (sistema parasimpatico), che, a livello dei metameri spinali sacrali, trasmettono impulsi alle fibre afferenti al tronco encefalico. A livello del centro pontino della minzione ha luogo l'integrazione di queste informazioni e l'attivazione delle vie efferenti che, attraverso il midollo spinale, raggiungono i metameri spinali sacrali, dove vengono attivati i motoneuroni del nervo pelvico, responsabili della contrazione del muscolo detrusore. Il centro pontino della minzione, oltre a determinare la contrazione del muscolo vescicale, coordina quest'ultimo con il rilasciamento degli sfinteri uretrali interno ed esterno, per tutto il tempo necessario a un completo svuotamento della vescica. Una volta che questa si è detesa, le fibre sensoriali che

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovescicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

rilevano la pressione endovescicale, interrompono la trasmissione di impulsi a livello pontino, facendo cessare la stimolazione del sistema parasimpatico (nervo pelvico) e permettendo il predominio dell'attività del simpatico (nervo ipogastrico) e del nervo pudendo. Il muscolo detrusore della vescica si rilascia e gli sfinteri si chiudono.



Strutture nervose e anatomiche coinvolte nel ciclo minzionale

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovescicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

PAINFUL BLADDER SYNDROME

La *Painful Bladder Syndrome* consiste nella presenza di dolore sovra pubico correlato al riempimento vescicale e accompagnato da un incremento della frequenza delle minzioni, sia notturna che diurna, in assenza di comprovate infezioni delle vie urinarie o altre ovvie patologie urologiche (1). Il termine compare per la prima volta, nella letteratura scientifica internazionale, nel 1951 ad opera del chirurgo canadese *Jean Paul Bourque* autore di un saggio sulla gestione chirurgica della vescica dolorosa (2); ma solo nel 2002 viene standardizzato dalla Sub-Committee dell'International Continence Society (ICS). L'ICS tende inoltre a differenziare la Cistite Interstiziale (IC) dalla **Painful Bladder Syndrome**; in quanto caratterizzata da specifici aspetti endoscopiche e istologici seppur con

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

un quadro sintomatologico sovrapponibile. La mancanza di ulteriori specifiche da parte della ICS, in merito al tipo di alterazioni endoscopiche e anatomopatologiche presenti nei pazienti affetti da IC, ha portato all'uso routinario del termine combinato di **IC/PBS**, mettendo in tal modo un accento sulla stretta correlazioni esistente tra le 2 entità nosologiche. Al momento attuale, anche se non condivise da tutti gli studiosi, le peculiarità endoscopiche che pongono indicazione alla diagnosi di IC appaiono essere prevalentemente 2;

1. GLOMERULAZIONI VESCICALI

2. ULCERE DI HUNNER

Si tratta di lesioni dell'urotelio vescicale (petecchie emorragiche nel primo caso e lesioni ulcerative nel secondo) che possono essere evidenziate mediante idrodistensione ottenuta con irrigazione della

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovescicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

vescica fino ad una pressione di 80-100 cm di H₂O per 2-3 minuti. Dal punto di vista istopatologico, oltre alla presenza di infiltrato infiammatorio, al momento attuale non esistono caratteristiche peculiari della patologia.

EPIDEMIOLOGIA

La PBS interessa maggiormente il sesso femminile con un rapporto donna uomo di 5 a 1. Sebbene possa colpire qualsiasi decade è maggiormente presente tra la terza e la sesta. I dati sulla prevalenza sono estremamente variabili; si passa da valori minimi registrati in Giappone con 1,2 casi su 100.000 individui ai massimi della Finlandia con 450 casi su 100.000. In Europa i dati attestano 7-10 casi e negli Stati Uniti 15-24 su 100.000. Per la popolazione italiana, sembrano maggiormente applicabili i dati rilevati in Austria nel 2007 con

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovescicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

un'incidenza di 306/100.000 con punte di 464/100.000 nelle donne di età media (3) (4). Si stima che la patologia interessi tra il 2,7 e il 4,5% di tutti i pazienti urologici ambulatoriali.

ETIOPATOGENESI

L'etiologia della IC/PBS attualmente è sconosciuta. Il comune denominatore della patologia sembra essere costituito dalle alterazioni dell'urotelio che normalmente agisce da barriera nei confronti degli insulti vescicali (5). Sono innumerevoli le anomalie strutturali e molecolari capaci di alterare la permeabilità del rivestimento mucoso e determinare lo sviluppo della sintomatologia tipica della IC/PBS. La mucosa e lo strato superiore che la riveste, costituito da glicosaminoglicani, agisce da scudo nei confronti delle noxae patogene, rendono difficoltoso il passaggio di soluti tossici

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

nell'interstizio e in modo particolare del potassio, presente nelle urine a concentrazioni dannose per le strutture tissutali sottomucose. Sembra che il danneggiamento uroteliale sia in grado di liberare citochine, capaci di determinare una degranolazione delle MAST CELL, così come lo stesso potassio, dopo diffusione interstiziale a seguito di una barriera uroteliale danneggiata (6). Il rilascio di istamina, sembra conduca ad una ipereccitabilità delle fibre nervose sensitive con conseguente rilascio di neurotrasmettitori e ulteriore stimolazione e degranolazione dei mastociti con sviluppo della sintomatologia riferita dai pazienti (7). Sembrerebbe inoltre che il danno provocato dall'infiammazione cronica non si localizzi esclusivamente a livello della vescica; difatti il continuo stimolo flogistico, apparirebbe in grado di aumentare il numero delle sinapsi

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

midollari sensitive, determinando una ipersensibilità anche in assenza di chiari stimoli algogeni. La superficie interna vescicale, come prima accennato, è rivestita da una strato di glicoproteine secrete dalle cellule uroteliali e note come glicosamminoglicani. Si tratta di lunghe molecole polimeriche a catena non ramificata costituite da unità disaccaridiche collegate le une alle altre da interazioni interatomiche tali da formare una pellicola protettiva. I glicosaminoglicani maggiormente presenti sono:

1. ACIDO IALURONICO
2. EPARAN SOLFATO
3. CONDROITINSOLFATO

Tali sostanze rappresentano la prima linea di difesa della vescica nei confronti di patogeni e sostanze irritanti contenute nelle urine (8).

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovescicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

Particolarità dei glicosaminoglicani è la presenza di una carica negativa che permette un forte legame con le cariche positive degli ioni idrogeno delle molecole di acqua, costituendo uno scudo protettivo e impermeabile alla diffusione di soluti tossici (9). Tuttavia la non rara associazione della IC/PBS con patologie autoimmuni, porterebbe a pensare ad una genesi multifattoriale (10). Diversi ricercatori continuano a porre l'accento sull'eventuale danneggiamento dell'urotelio da parte di una iniziale infezione delle vie urinarie come *primum movens*, sebbene siano davvero poche le evidenze a supporto di tale tesi.

DIAGNOSI

A causa dell'assenza di un test specifico, e poiché i sintomi sono simili ad altre patologie del basso apparato urinario, la diagnosi di IC/PBS

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

rimane prevalentemente di esclusione. Le patologie più comuni, in entrambi i sessi, capaci di mimare la sindrome della vescica dolorosa, sono le infezioni delle vie urinarie e il tumore della vescica, soprattutto se localizzato a livello trigonale e/o se identificabile come carcinoma in situ (eteroplasia non vegetante ad alto grado, limitata allo strato mucoso). Nell'uomo inoltre, si rende necessario escludere la presenza di prostatiti o ostruzioni cervico-uretrali mentre nel sesso femminile rimane prioritario indagare in merito ad eventuali localizzazioni di endometriosi. La diagnosi si basa sulla presenza di:

1. dolore riferito alla vescica soprattutto durante la fase di riempimento e accompagnato da urgenza e frequenza alla minzione.
2. assenza di altre patologie con sintomatologia analoga.

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

Gli esami da effettuare sono i seguenti;

1. accurata anamnesi.
2. esame obiettivo uro-ginecologico.
3. esame delle urine con urinocoltura; con possibile evidenza di flora microbica e sviluppo di una infezione delle vie urinarie con sintomatologia simile alla IC/PBS. Le urine possono essere ottenute tramite cateterizzazione uretrale, oppure dopo adeguata pulizia dei genitali esterni, con una più semplice raccolta del mitto intermedio.
4. Test di Stamey-Meares; utilizzato negli uomini per diagnosticare infezione del tratto urinario inferiore; prevede l'analisi di 4 campioni: 10 ml di urina provenienti dal primo getto minzionale (uretrale), un campione di urine del mitto

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

intermedio (vescica), una coltura del secreto prostatico ottenuto dopo massaggio della ghiandola praticato per circa 1 minuto e 10 ml di urina raccolti dopo tale procedura.

5. Esame urodinamico con particolare attenzione alla presenza di contrazioni detrusoriali involontarie per escludere una diagnosi di vescica iperattiva.

6. esame uretroscopico per valutare la presenza di eventuali lesioni eteroplasiche vescicali. Un'attenzione particolare è da porre nel diagnosticare una carcinomatosi in situ capace di dare una sintomatologia sovrapponibile alla IC/PBS. In casi dubbi è doveroso procedere ad esame bioptico per tipizzazione istologica.

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovescicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

7. cistoscopia in idrodistensione effettuata in anestesia, con introduzione in vescica di soluzione fisiologica fino ad ottenere una pressione di 80-100 cm di H₂O. In tal modo si rendono evidenti lesioni parietali come glomerulazioni sanguinanti e le classiche ulcere di Hunner che permettono di porre diagnosi di cistite interstiziale.

TERAPIA

Al momento attuale non esiste un trattamento univoco per l'IC/PBS così come risulta impossibile identificare i pazienti che risponderanno al trattamento. Utili possono risultare cambiamenti di tipo dietetico. Le terapie o le associazioni terapeutiche maggiormente utilizzate sono le seguenti:

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

1. idrodistensione vescicale: la procedura, effettuata principalmente a scopo diagnostico, sembra essere in grado di alleviare la sintomatologia per diversi mesi, probabilmente a causa di uno stiramento delle fibre nervose con verosimile interferenza con la neurotrasmissione del dolore.

2. instillazioni endovesicali: sono innumerevoli le sostanze utilizzate per il cosiddetto bagno vescicale; in Italia sono commercializzati diversi farmaci e presidi ospedalieri, a differenza degli Stati Uniti, dove l'unico farmaco approvato dalla FDA è il dimethyl sulfoxide (DMSO conosciuto come RIMSO-50®). La sua azione sembrerebbe dovuta al suo

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

potere di penetrazione nella parete della vescica con blocco dell'infiammazione e della sintomatologia algica.

3. Sodio pentoso solfato (FIBRASE®, ELMIRON®): farmaco in

compresse, il quale sembrerebbe capace di migliorare in circa il

30% dei casi la sintomatologia. Secondo diverse teorie, il

meccanismo d'azione dipenderebbe da un'attività di riparazione

della parete vescicale.

4. Altre linee terapeutiche utilizzano diversi tipi di FANS,

antidepressivi triciclici e antistaminici.

5. Chirurgia: rimane un'opzione terapeutica laddove siano falliti

gli altri trattamenti e la sintomatologia sia inabilitante per il

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

paziente. Le procedura maggiormente utilizzate, nonostante non diano garanzia di successo, sono prevalentemente 2:

- elettro folgorazione e/o resezione di ulcere di Hunner
- cistoplastica di ampliamento.

In alcuni pazienti il quadro clinico persiste anche dopo tali procedure. Soprattutto può permanere la sintomatologia dolorosa a fronte di un miglioramento della frequenza e dell'urgenza.

GLICOSAMINOGLICANI (GAG)

Si tratta di macromolecole **eteropolisaccaridiche** lineari non ramificate, costituite dal ripetersi di unità dissaccaridiche formate da una esosamina (**glucosamina o galattosamina**) e da un acido uronico (**glucuronico o iduronico**). In vivo, sono solitamente legate a

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

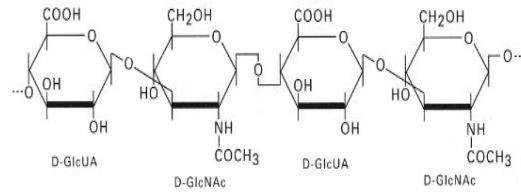
molecole proteiche costituendo i proteoglicani. A causa della presenza di numerosi gruppi carbossilici -COO- e solfato esterificati -O-SO, le molecole sono dei polianioni, condizione che rende ragione della forte attrazione nei confronti delle molecole di acqua. I GAG più conosciuti sono;

1. ACIDO IALURONICO (HA)
2. CONDROITIN SOLFATO (CS)
3. CHERATAN SOLFAO (KS)
4. DERMATAN SOLFATO (DS)
5. EPARAN SOLFATO

Massimiliano Chessa

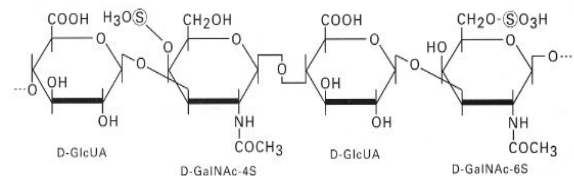
“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

ACIDO IALURONICO (HA)



Glicosaminoglicano lineare non ramificato formato dal ripetersi di acido D-glucuronico e N-acetil-D glucosamina. E' l'unico GAG non solfato. In vivo non è legato a nessuna proteina. Interagisce con i proteoglicani rendendone più difficile l'attacco enzimatico e diminuendone la mobilità. Possiede una marcata capacità di legame con l'acqua.

CONDROITIN SOLFATO (CS)



Glicosaminoglicano lineare non ramificato formato dal ripetersi di acido β -D-glucuronico e N-acetil- β -D-galattosamina. È solitamente legato a proteine e presenta un forte grado di idratazione donando resistenza alle strutture nelle quali è presente e funzione “filtro” ; i sali e altre sostanze a basso peso molecolare possono difatti diffondere

Massimiliano Chessa

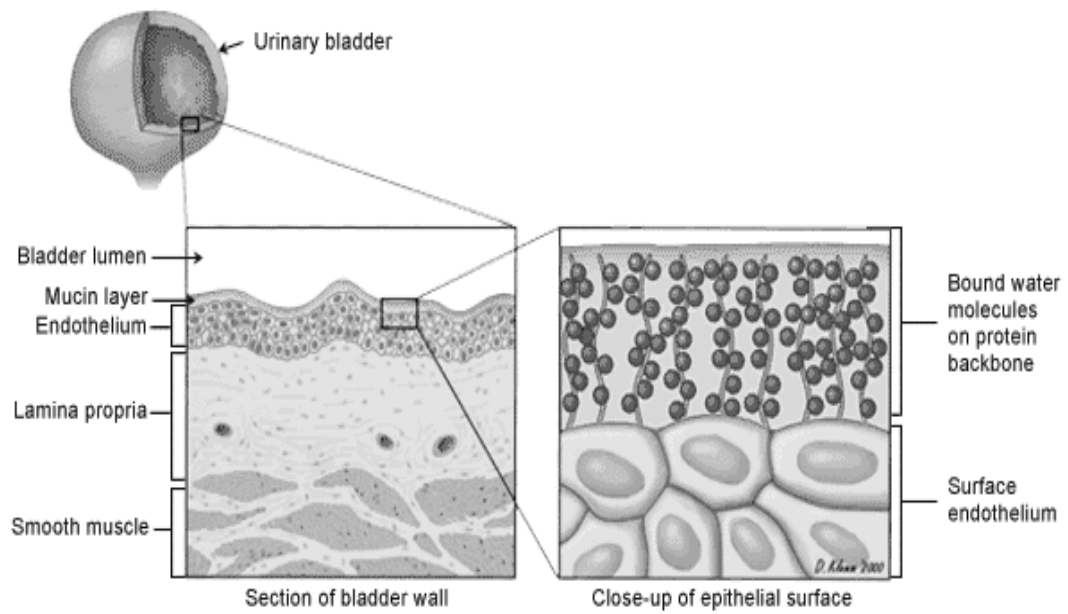
“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

facilmente superando la barriera di proteoglicani a differenza di sostanze più pesanti, come le proteine, che ne rimangono invischiati.

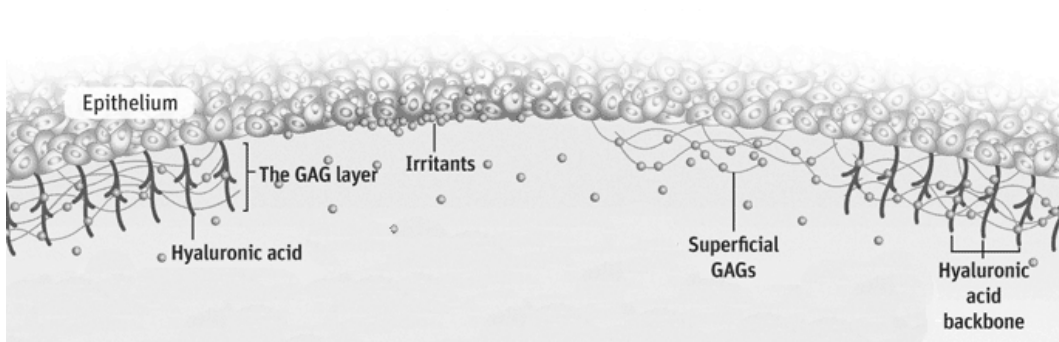
Come prima evidenziato; la loro presenza a livello della superficie interna vescicale costituisce uno “scudo” contro sostanze tossiche e microrganismi. La perdita della “tenuta stagna” del rivestimento, determinato da varie cause, come malattie autoimmuni, infezioni ripetute delle vie urinarie o tossici vescicali, determina una condizione di infiammazione cronica e difficoltà alla riparazione delle strutture uroteliali. Secondo questo principio, il precoce ripristino dello strato di GAGs potrebbe essere in grado di evitare la cronicizzazione dell'infiammazione, bloccando quindi sul nascere, la cascata di eventi che sfociano nella IC/PBS (11).

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari



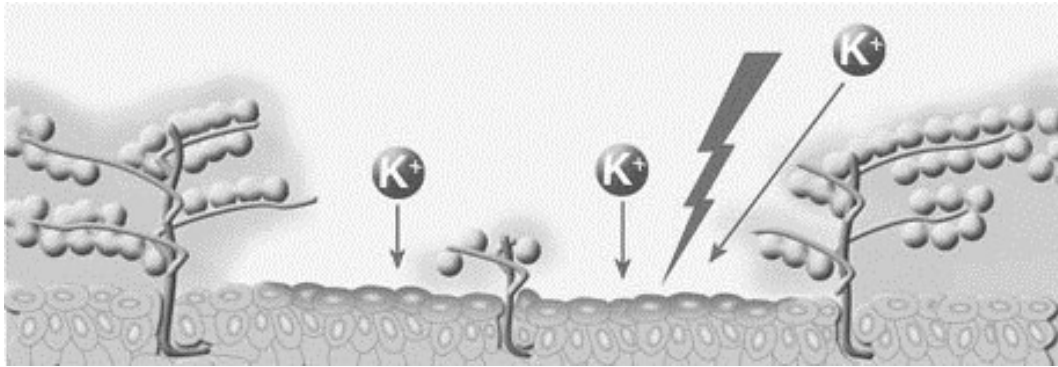
Sezione vescicale con visualizzazione strutturale microscopica ed evidenza dello strato di GAG



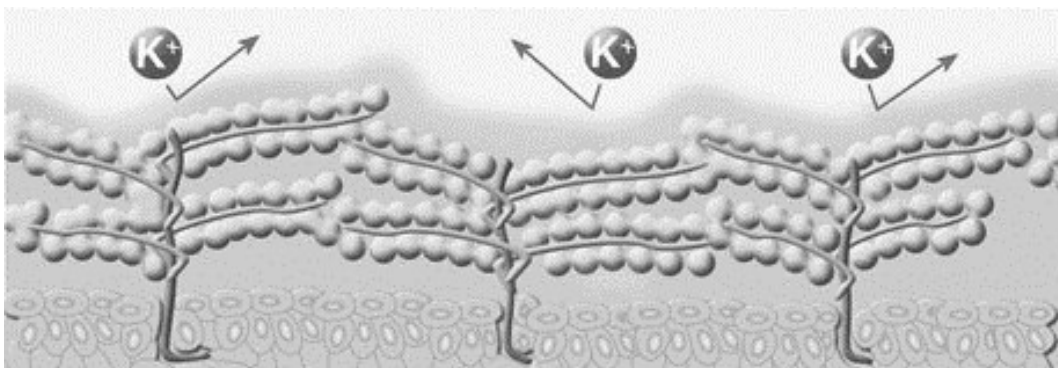
Costituzione strato GAG sulla superficie vescicale

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari



Danneggiamento barriera GAG con diffusione ioni potassio



Attività di protezione della barriera GAG nei confronti di tossici urinari

SCOPO DELLO STUDIO

Partendo dal presupposto che numerosi pazienti, affetti da cistite interstiziale/sindrome della vescica dolorosa, presentano una alterata struttura del rivestimento in glicosaminoglicani che riveste il lume

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

vescicale; abbiamo deciso di valutare l'efficacia di cicli di instillazioni con soluzione di acido ialuronico e condroitin solfato in pazienti di sesso femminile con diagnosi di IC/PBS (escludendo tuttavia i casi di cistite interstiziale); le alterazioni anatomiche uroteliali sono state supposte sulla base di una positività al **POTASSIUM SENSIVITY TEST** (12). Il nostro obiettivo è stato valutare l'efficacia e la sicurezza di tale metodica nel trattamento della IC/PBS affiancandola alle altre metodiche consolidate.

MATERIALI E METODI

Dal settembre 2011 al luglio 2013 abbiamo valutato 21 pazienti di sesso femminile, con età compresa tra i 35 e i 50 anni, afferite presso i nostri ambulatori per disuria. L'inquadramento diagnostico è stato effettuato mediante una precisa e attenta raccolta anamnestica ed

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovescicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

esame obiettivo urologico e ginecologico. Tutte le pazienti sono state sottoposte ad esame urine con urinocoltura che non ha evidenziato in nessun caso la presenza di infezione delle vie urinarie (IVU). L'esame ecotomografico addome superiore e inferiore non ha mostrato alterazioni significative degne di nota e in particolare lesioni vegetanti endovesicali o ispessimenti della parete. Si è inoltre provveduto ad inviare campioni di urine per esame citologico, senza presenza di alterazioni significative. Le pazienti sono state quindi sottoposte ad uretrocistoscopia ambulatoriale e successivamente in sedazione per valutare l'integrità uroteliale mediante procedura di idrodistensione. In tal senso si è provveduto al riempimento vescicale mediante soluzione fisiologica, tale da ottenere una pressione di circa 80-100 cm H₂O, la quale è stata mantenuta per 3 minuti. In nessun caso è stata notata la

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

comparsa di glomerulazioni o ulcerazioni tipiche della cistite interstiziale. Alla successiva valutazione urodinamica non sono emerse contrazioni detrusoriali non inibite che avrebbero configurato un quadro di vescica iperattiva. Le pazienti hanno quindi effettuato un test di sensibilità al potassio per valutare l'integrità uroteliale al fine di iniziare una terapia basata sul suo ripristino. Il test stimola le fibre sottomucose nervose sensitive al di sotto di strati uroteliali con permeabilità aumentata al potassio. Si è quindi provveduto ad instillare in vescica, mediante un catetere monouso autolubrificante, una prima soluzione di NaCl 0,9% ed una seconda di cloruro di potassio 0,4 M. Le soluzioni sono state mantenute per un tempo di 5 minuti. Al termine di tale lasso di tempo, ai pazienti è stato chiesto di valutare la loro sensazione di dolore e urgenza alla minzione tramite

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

opportuni questionari. Il test è stato considerato positivo in presenza di un punteggio superiore a 2 punti rispetto ai valori riscontrati dopo l'instillazione con NaCl 0,9%.

SCHEMA TERAPEUTICO E MODALITA'DI

SOMMINISTRAZIONE

Le pazienti sono state sottoposte a cateterismo vescicale estemporaneo con cateteri autolubrificanti 16 Fr LoFric™ eseguito da infermiere professionale addestrato e con metodica pulita. Si è provveduto ad instillare in vescica, dopo evacuazione di eventuali residui di urina, una soluzione di 50 ml a base di acido ialuronico e condroitin solfato, che le pazienti hanno mantenuto in sede per almeno 30 minuti. Il farmaco è stato quindi eliminato spontaneamente. Nel primo mese sono state effettuate instillazioni settimanali, nel secondo mese ogni

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

14 giorni per giungere a instillazioni mensili nei successivi 4 mesi.

Alle pazienti è stato consegnato apposito consenso informato che hanno firmato prima dell'inizio del protocollo terapeutico.

ENDPOINTS

Come endpoint primario si è deciso di valutare il sintomo “dolore” mediante adeguate scale valutative analogiche (**VAS SCALE**) compilate dalle pazienti prima dell'inizio della terapia e a distanza di 2 settimane dal termine della stessa. Al valore “10” è stato assegnato il punteggio di massima intensità algica e allo “0” l'assenza di dolore.

Come endpoints secondari sono stati valutati i seguenti aspetti:

1. miglioramento della sintomatologia disurica: analizzando il numero di minzioni giornaliere, il quantitativo medio vuotato tramite diario minzionale e gli episodi di urgenza minzionale.

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

RISULTATI

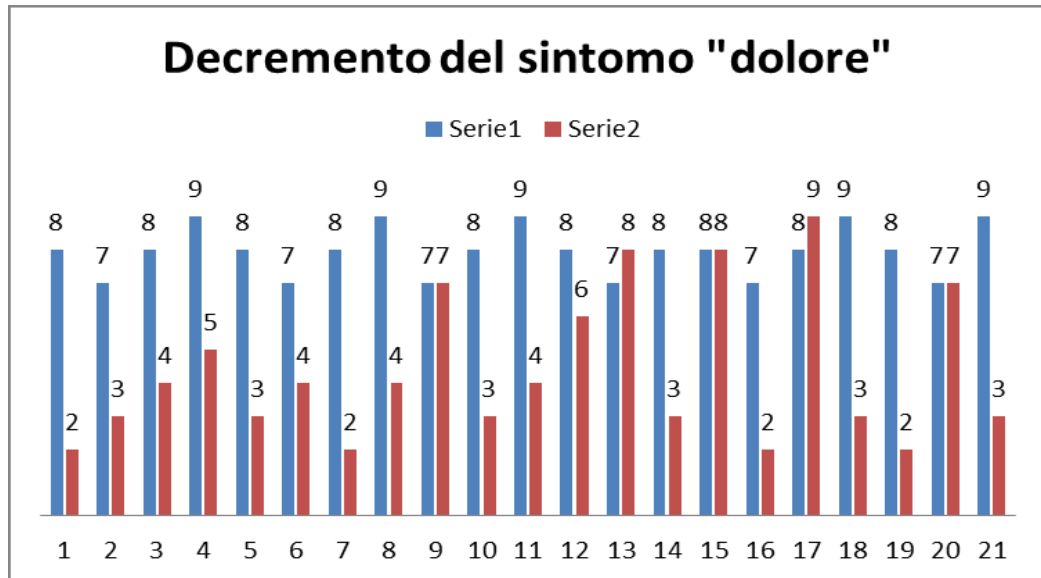
L'analisi dei questionari VAS inerenti al sintomo dolore, somministrati prima e dopo il trattamento, hanno permesso di evidenziare un netto miglioramento del quadro clinico nel 71% delle pazienti con un punteggio medio passato da 7,95 a 4,38.

I disturbi minzionali sono migliorati, sebbene in maniera diversa, in tutte le pazienti; il numero medio delle minzioni è calato da 12,42 a 7 con un incremento del volume medio vuotato da 136 a 253 ml. Gli episodi di urgenza minzionale hanno dimostrato un decremento medio del 41%. Al termine della terapia si è quindi potuto apprezzare un aumento pari al 54% del volume medio vuotato con una diminuzione del 57% nel numero delle minzioni giornaliere. Importante è il dato

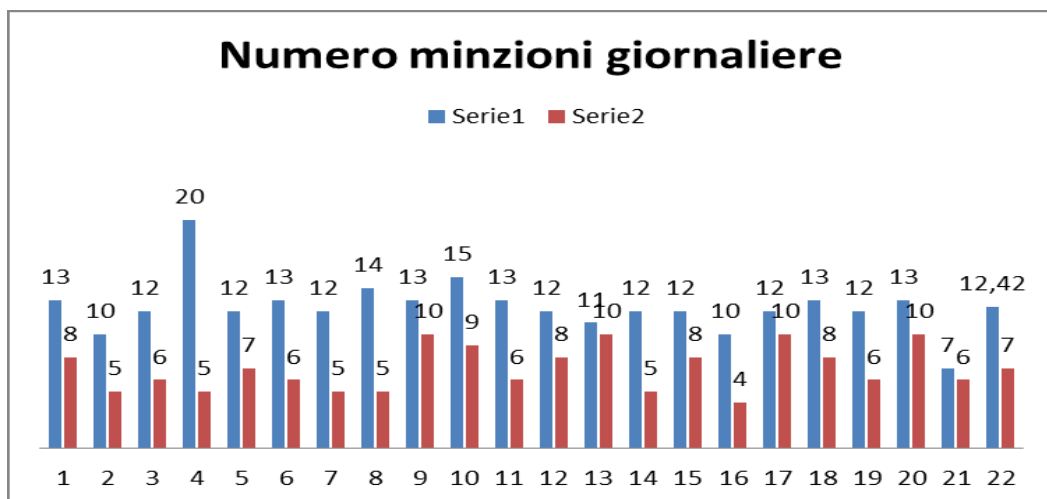
Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

inerente il miglioramento del disturbo disurico, osservato nella totalità del campione esaminato.



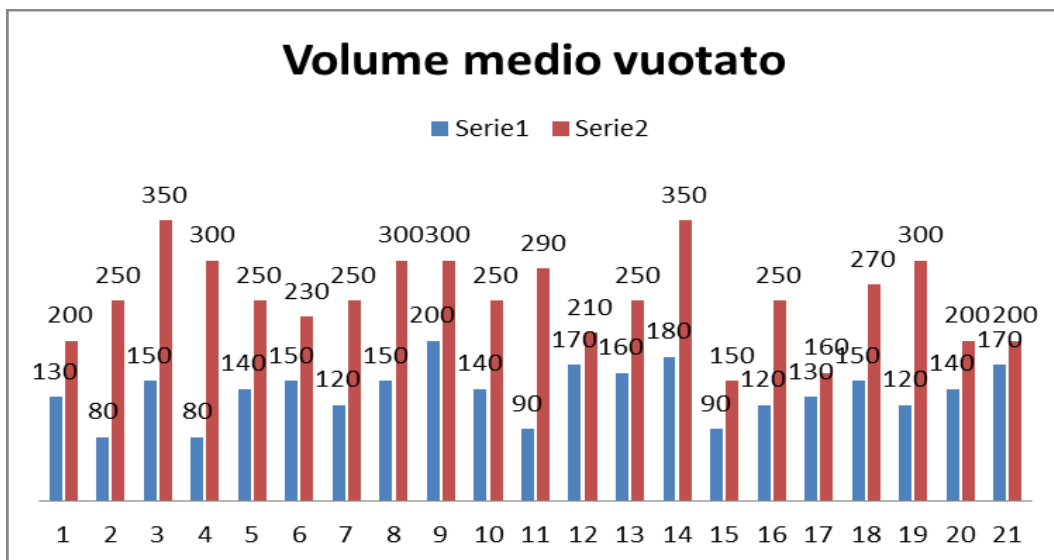
Intensità dolore vescicale



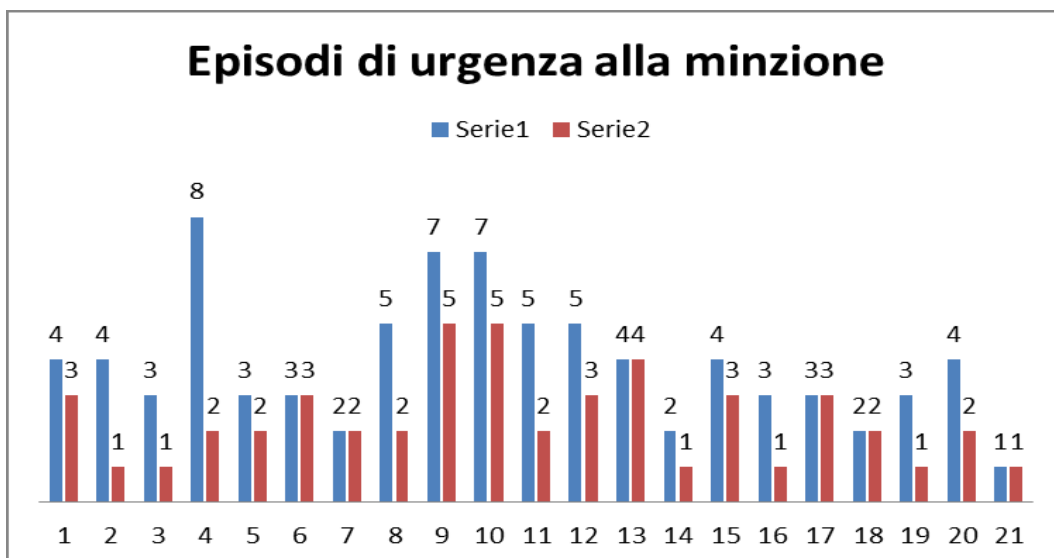
Numero minzioni giornaliere

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
 Università degli studi di Sassari



Volume medio vuotato

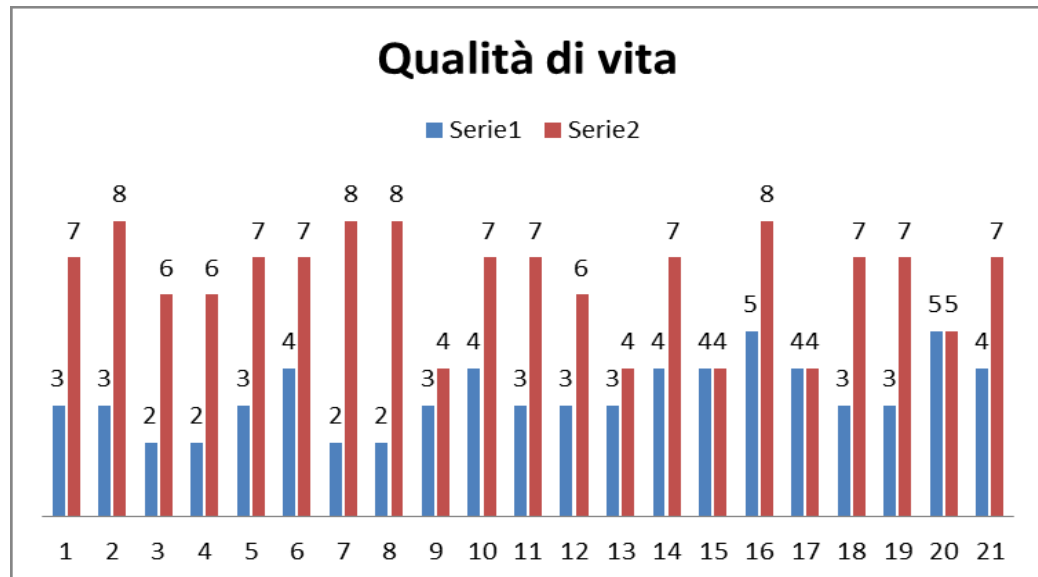


Episodi di urgenza minzionale

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
 Università degli studi di Sassari

Altro punto significativo, riguarda l'alta tollerabilità del farmaco che è risultato scevro di significativi effetti collaterali. Difatti solo 2 pazienti hanno riferito modesto disagio in seguito alla somministrazione, con comparsa di lieve sintomatologia irritativa aggiuntiva rispetto alle condizioni di base. Il parametro "qualità di vita" è andato di pari passo al decremento del dolore con un VAS score medio passato da 3,28 a 6,30.



Parametro "QOL" (qualità di vita)

Massimiliano Chessa

"PAINFUL BLADDER SYNDROME": trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
 Università degli studi di Sassari

CONCLUSIONI

Probabilmente, a causa del ristretto numero dei pazienti da noi studiati, e del breve periodo di follow-up osservato, saranno necessari ulteriori studi per valutare l'efficacia a lungo termine della terapia con acido ialuronico e condroitin solfato nel trattamento della Painfull Bladder Syndrome. Per la maggior parte dei pazienti, la soluzione instillata in vescica si è rivelata altamente efficace, essendo in grado di ridurre la sintomatologia dolorosa e l'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei, determinando in tal modo una qualità di vita soddisfacente. Inoltre, il miglioramento del quadro disurico, ottenuto in tutte le pazienti, in associazione alla pressoché assenza di effetti collaterali, pongono il presidio proposto in prima linea nella cura di questa affezione. Presso la nostra struttura, sono in

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

via di definizione, ulteriori studi, randomizzati e controllati, per validare ulteriormente l'efficacia del trattamento in senso assoluto e nei confronti degli altri esistenti.

BIBLIOGRAFIA

1. Abrams P., Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Jul; 187(1):116-26.
2. Bourque JP. Surgical management of the painful bladder. *J Urol.* 1951 Jan; 65(1):25-35
3. Churan GC, Speizer FE, Hunter DJ, Curhan SG and Stampfer MJ: Epidemiology of interstitial Cystitis: a population based Study. *J Urol* 1999; 161:549.
4. Clemens JQ, Link CL, Eggers PW, Kusek JW, Nyberg LM Jr, McKinlay JB; BACH Survey Investigators. Prevalence of Painful Bladder Symptoms and effect on quality of life in Black, Hispanic and White Men and Women. *J Urol.* 2007 Apr;177(4):1390-4

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovescicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

5. Moldwin RM, Sant GR. Interstitial Cystitis: a pathophysiology and treatment update. Clin Obstet Gynecol 2002; 45:259-72.
6. Lundeberg T, Liedberg H, Nordling L, Theodorsson E, Owzarski A, Ekman P. Interstitial cystitis: correlation with nerve fibres, mast cells and histamine. Br J Urol 1993; 71: 427-9
7. Hohenfellner M, Nunes L, Schmidt RA, Lampel A, Thuroff JW, Tanagho EA. Interstitial cystitis: increased sympathetic innervation and related neuropeptide synthesis. J Urol 1992; 147: 587-91.
8. Parsons CL. Epithelial coating techniques in the treatment of interstitial cystitis, Urology 1997; 49 (Suppl. 5A): 100-4.
9. Kallestrup EB, Jorgensen SS, Nordling J, et al. Treatment of interstitial Cystitis with Cystistat: a hyaluronic acid product. Scandinavian J Urol Nephrol 2005; 39:143-7
10. Clemens JQ, Meenan RT, O'Keeffe Rosetti MC, Kimes TA, Calhoun EA. Case-control study of medical comorbidities in women with interstitial cystitis. J Urol. 2008 Jun;179(6):2222-5. Epub 2008 Apr 18.

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

11. Nordling J, van Ophoven A. Intravesical Glycosaminoglycan replenishment with chondroitin sulphate in chronic forms of cystitis.

A multi-national, multi-centre, prospective, observational, clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2008;58(7):328-35.

12. Suresh K, Gupta SK, Pidcock L, Parr NJ. The potassium sensitivity test: a predictor of treatment response in interstitial cystitis. *BJU Int*, 2005; 96:1063-6.

Testi consultati

13. Ruggieri MR, Chelsky MJ, Rosen SI, et al Current findings and future research avenues in the study of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994;21: 163-76.

14. Parsons C. Current strategies for managing interstitial cystitis. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5:287-93.

15. Parsons CL, Housley T, Schmidt JD, et al. Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. *Br J Urol* 1994;73:504-7.

16. Parsons CL. Prevention of urinary tract infection by the exogenous glycosaminoglycan sodium sodium pentosanpolysulfate. *J Urol*

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari

1982; 127:167-9.

17. C. Balboni, Anatomia Umana Volume II

18. Bloom & Fawcett: elementi di istologia

Immagini recuperate dalla rete internet

Massimiliano Chessa

“PAINFUL BLADDER SYNDROME”: trattamento endovesicale con acido ialuronico e condroitin solfato - tesi di dottorato in Scienze Biomediche - indirizzo in scienze uroginecologiche, di fisiopatologia del pavimento pelvico ed infertilità maschile - XXVI ciclo
Università degli studi di Sassari