Nowe spojrzenie na patogenezę pęcherza nadreaktywnego u kobiet

New insights into the pathogenesis of overactive bladder

Andrzej Wróbel¹, Beata Kulik-Rechberger², Tomasz Rechberger¹

¹II Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie;
kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Tomasz Rechberger

²Zakład Propedeutyki Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie;
kierownik Zakładu: prof. nadzw. dr hab. n. med. Beata Kulik-Rechberger

Przegląd Menopauzalny 2013; 1: 87–91

Streszczenie

Znajomość patofizjologii pęcherza nadreaktywnego (*overactive bladder* – OAB) ułatwia zastosowanie odpowiedniego leczenia przyczynowego tej choroby. Prawidłowa funkcja układu moczowego u kobiet uzależniona jest od skomplikowanych interakcji pomiędzy korą mózgu, mostem, rdzeniem kręgowym z jednej strony a układem moczowym wraz ze strukturami łącznotkankowo-mięśniowymi warunkującymi prawidłową statykę dna miednicy z drugiej strony. Zaburzenia którejkolwiek z faz odruchu mikcyjnego, zmiany morfologiczne nerwów, mięśniówki gładkiej czy urotelium mogą przyczynić się do wystąpienia zaburzeń funkcjonowania dolnych dróg moczowych w postaci nadreaktywności pęcherza moczowego. Patologia ta może mieć również podłoże anatomiczne, kiedy nasilonym zaburzeniom statyki towarzyszy ograniczenie przepływu cewkowego.

Słowa kluczowe: pęcherz nadreaktywny, patofizjologia.

Summary

An exact knowledge of OAB pathophysiology facilitates the selection of the effective treatment. The proper functioning of the female urinary tract depends not only on very complex interactions between the cerebral cortex, spinal cord and anatomical components of the female lower urinary tract but also on the proper anatomical functioning of pelvic muscles, ligaments and fascias. Disturbances of the micturition reflex, morphological changes of nerves, smooth muscles and/or urothelium may contribute to the occurrence of OAB symptoms. In females, OAB symptoms may be caused by improper support of the bladder and urethra caused by anatomical damages of the pelvic floor.

Key words: overactive bladder, pathophysiology.

Zrozumienie patogenetyki pęcherza nadreaktywnego (*overactive bladder* – OAB) stanowi ważny czynnik ułatwiający zastosowanie odpowiedniego leczenia przyczynowego tej choroby. Prawidłowe funkcjonowanie układu moczowego uzależnione jest od skomplikowanych interakcji pomiędzy korą mózgu, mostem, rdzeniem kręgowym, obwodowym układem nerwowym i anatomicznymi strukturami układu moczowego. Nieprawidłowości w zakresie którejkolwiek z wymienionych elementów mogą przyczynić się do wystąpienia zaburzeń ich funkcjonowania [1].

Bez względu na podłoże etiopatologiczne nadreaktywność pęcherza moczowego charakteryzuje się specyficznym zespołem objawów. Należą do nich nagły

wzrost ciśnienia wewnątrzpęcherzowego podczas fazy wypełniania przy stosunkowo niewielkiej objętości moczu w pęcherzu, zwiększona spontaniczna aktywność miogenna, nakładające się skurcze tężcowe, zmieniona reaktywność na bodźce i charakterystyczne zmiany w ultrastrukturze mięśnia wypieracza [2]. Jedną z przyczyn nadreaktywności wypieracza jest utrata impulsacji hamującej. Dochodzi do niej z powodu zaburzeń ukrwienia tkanki mózgowej, np. u osób cierpiących na chorobę Parkinsona i Alzheimer. Nadreaktywność wypieracza może być także wynikiem nasilenia impulsacji stymulującej. Istotną rolę w powstawaniu nadreaktywności wypieracza odgrywa układ GABA-ergiczny, dopaminergiczny, cholinergiczny, glutaminergiczny oraz

serotoninergetyczny. Godnym uwagi jest fakt, że z OAB często współistnieją schorzenia prowadzące do zmniejszenia transmisji serotoninergetycznej jak depresja czy zespół lękowy. Wykazano, że zarówno inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitor* – SSRI), jak i agoniści receptorów serotoniny (5HT_{1A} i 5HT₂) hamują skurcze wypieracza pęcherza moczowego oraz nasilają eferentną kontrolę mikcji [3].

Prawidłowe skurcze pęcherza moczowego są stymulowane głównie przez acetylocholinę uwalnianą z zakończeń cholinergiczych w pęcherzu. Niecholinergiczne, pośredniczone przez układ adrenergiczny skurcze pęcherza są szczególnie nasilone w przypadku obecności przeszkody podpęcherzowej, idiopatycznej postaci OAB oraz prawdopodobnie u osób w podeszłym wieku. Uwalniany z urotelium, w odpowiedzi na rozciąganie ścian pęcherza moczowego, trójfosforan adenyzy (ATP), działa na receptory purynergiczne P₂X i P₂Y, aktywując zarówno neurony czuciowe, jak i motoryczne. Wykazano, że u pacjentów z idiopatycznym OAB istnieje nieprawidłowa neurotransmisja purynergiczna, co może tłumaczyć część obserwowanych u tych osób symptomów. Stwierdzono także, że stymulacja receptorów purynergiczych P₂X oraz układu przywspółczulnego zaopatrującego wypieracz pęcherza bierze udział w kontroli kurczliwości tego mięśnia. Analizując przyczyny nadreaktywności pęcherza moczowego, coraz więcej uwagi poświęca się przywspółczulnym aferentnym włóknom czuciowym Aδ i C, dającym odczucie wypełnienia pęcherza, parcia i bólu. Mające osłonkę mielinową aferentne włókna czuciowe Aδ zlokalizowane są głównie w mięśniówce gładkiej wypieracza. Są one wrażliwe na rozciąganie włókien mięśniowych podczas fazy wypełniania pęcherza. Informacja o stopniu rozciągnięcia jego ściany poprzez drogi rdzeniowe dostaje się do pnia mózgu, a następnie do przywodociągowej substancji szarej i do ośrodka mikcji w moście. Pozbawione osłonki mielinowej czuciowe włókna C występują w błonie właściwej mięśniówki i bezpośrednio przylegają do urotelium. Mają one wyższy próg pobudliwości mechanicznej niż włókna Aδ. Dowodem na to, że włókna C pośredniczą w odruchu mikcji, jest zdolność jego efektywnego hamowania przez waniloide takie jak kapsaicyna czy resiniferatoksyna. Kapsaicyna powoduje desensytyzację włókien C poprzez zmniejszenie zasobów substancji P i neurokininy A [4]. Supresję impulsacji aferentnej pęcherza na drodze denervacji chemicznej powoduje toksyna botulinowa. Łagodzi ona objawy zarówno w przypadku neurogennej, jak i idiopatycznej postaci nadreaktywności wypieracza, a także redukuje ekspresję receptorów TRPV₁ i P₂X₃ włókien C. Podanie resiniferatoksyny pacjentom z nadreaktywnością wypieracza indukowaną uszkodzeniem rdzenia kręgowego skutkuje zmniejszeniem gęstości włókien TRPV₁ i PGP9.5, czemu towarzyszy satysfakcjonujący efekt kliniczny.

Do uszkodzenia włókien nerwowych i mięśniówki gładkiej, z upośledzeniem jej kurczliwości, mogą prowadzić zmiany typu niedokrwienne. Niedokrwienie pęcherza moczowego często współistnieje z zaburzeniami krążenia obwodowego, zwężeniem cewki moczowej, dyssynergią wypieraczowo-zwieraczową czy neuropatią cukrzycową. Współistnienie czynników neurologicznych i niedokrwienia wywołuje nadreaktywność wypieracza z towarzyszącym upośledzeniem kurczliwości lub niestabilne skurcze bez uczucia parcia. Potencjalną przyczyną zmian w impulsacji aferentnej zaopatrującej pęcherz moczowy oraz w neurotransmisji synaptycznej w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) może być zwiększone stężenie czynnika wzrostu nerwów (*nerve growth factor* – NGF). Jest to fizjologiczny czynnik stymulujący wzrost i różnicowanie nerwów współczulnych oraz niektórych włókien czuciowych. Jest on także odpowiedzialny za reinerwację pourazową. Pacjentki z OAB czy śródmiąższowym zapaleniem pęcherza mają zwiększone stężenie NGF w ścianie pęcherza. W takich przypadkach dochodzi do zmian przewodzenia błonowego oraz – co za tym idzie – do zmian pobudliwości neuronów korzeni rdzeniowych.

U osób starszych OAB może być wynikiem schorzeń związanych z wiekiem, które pośrednio prowadzą do dysfunkcji dolnych dróg moczowych. Choroby metaboliczne, degeneracyjne czy neurogenne zaburzają normalne funkcjonowanie pęcherza moczowego poprzez interferencję w mechanizmy kontroli neuronalnej. Udar mózgu, choroba Alzheimera, Parkinsona czy stwardnienie rozsiane mogą osłabić impulsację hamującą pochodzącą z kory mózgu, prowadząc tym samym do powstania neurogennej nadreaktywności wypieracza pęcherza moczowego. Dysregulacja kontroli glikemii w cukrzycy jest przyczyną diurezy osmotycznej i poliurii [1]. Zaburzenia snu o charakterze bezdechu sprzyjają nokturii [1]. Dysfunkcja mięśni dna miednicy mniejszej w postaci wypadania macicy czy zaburzenia oddawania stolca prowadzą do utraty zdolności opierania się nagłym wzrostom ciśnienia wewnątrzpęcherzowego podczas fazy jego wypełniania i w konsekwencji do nagłego nietrzymania moczu. Udowodniono, że objawy OAB częściej występują u osób cierpiących z powodu depresji czy lęku. Choroby te są związane z zaburzeniami sprzężeń nerwowych w mózgu, zwłaszcza tych, których neurotransmiterem jest serotonina. Mediator ten wydaje się ułatwiać opróżnianie pęcherza moczowego poprzez modulację zaopatrujących pęcherz włókien aferentnych, wpływ na objętość progową mikcji oraz kurczliwość wypieracza. Wykazano również, że do OAB może prowadzić utrata hamującego wpływu impulsacji dopaminergicznej pośredniczonej przez receptory D₁.

Badania eksperymentalne wykazały hamujący wpływ kory mózgowej i zwojów podstawy mózgu na ośrodek mikcji w moście. Dlatego też jakiegokolwiek uszkodzenie tych okolic prowadzi do nietrzymania mo-

czu. Do powstania OAB prowadzą uszkodzenia rdzenia kręgowego powyżej poziomu odcinka lędźwiowo-krzyżowego powodujące eliminację spontanicznej i ponadrdzeniowej kontroli mikcji (hiperrefleksja wypieracza pochodzenia rdzeniowego). Jeśli towarzyszą temu zaburzenia odruchów związanych z ośrodkiem mikcji w moście, dochodzi do wystąpienia nieprzerwanych skurczów mikcyjnych lub zaburzenia koordynacji pomiędzy wypieraczem pęcherza a zwieraczem cewki moczowej. Do hiperrefleksji wypieracza z powodu uszkodzenia rdzenia kręgowego dochodzi prawdopodobnie za pośrednictwem włókien C, czego potwierdzeniem może być wysoka efektywność terapeutyczna kapsaicyny stosowanej w OAB pochodzenia neurogennego [5]. Istotną rolę w generacji skurczów mięśniówki gładkiej pęcherza odgrywają neuropeptydy uwalniane przez zakończenia włókien C. Jednym z nich jest tachikinin, która generuje skurcz wypieracza, ułatwia neurotransmisję oraz powoduje wzrost przepuszczalności naczyń. Efekt ten może być odwrócony przez kapsaicynę blokującą włókna C.

U osób w podeszłym wieku trudno odróżnić hiperrefleksję od niestabilności wypieracza. Przyczyną jest prawdopodobnie wzrost częstotliwości występowania zaburzeń naczyniowych mózgu czy neuropatii. U osób starszych rośnie liczba połączeń nerwowych pomiędzy komórkami mięśniowymi, które przewodzą bodźce elektryczne, co sprzyja występowaniu skurczów mięśniówki gładkiej pęcherza. Do nieprawidłowych skurczów dochodzi również w przypadku przeszkody podpęcherzowej. O jej obecności należy myśleć u pacjentek z obniżeniem pochwy, zwłaszcza podczas wypadania jej ściany przedniej. Należy sądzić, że obecność przeszkody podpęcherzowej prowadzi do denerwacji wypieracza pęcherza moczowego. Stwierdzono bowiem znaczną redukcję ilości zakończeń cholinergiczných w mięśniówce pęcherza u pacjentów z tym zaburzeniem. Fragmenty pęcherza pobrane od pacjentów z przeszkodą podpęcherzową wykazują zwiększoną wrażliwość na acetylocholinę oraz obniżoną reaktywność na stymulację nerwową w porównaniu z pęcherzem ludzi zdrowych. Sugeruje to, że przyczyną niestabilności pęcherza moczowego może być nadwrażliwość wtórna do częściowej denerwacji. Ponadto w przypadku przeszkody podpęcherzowej dochodzi do zmian właściwości komórek wypieracza. Następują zmiany w przewodzeniu impulsów przez te komórki, czego efektem jest wydłużenie czasu trwania potencjału spoczynkowego, większa niestabilność potencjału błonowego oraz upośledzenie przekazywania z komórki do komórki potencjału czynnościowego, a depolaryzacja wywołana impulsacją purynergiczną te zmiany nasila.

Badania urodynamiczne wykazały, że niestabilność wypieracza może współistnieć z wysiłkowym nietrzymaniem moczu (*stress urinary incontinence* – SUI) spowodowanym relaksacją mięśni dna miednicy. Po chirurgicznym

leczeniu SUI u ponad 60% pacjentów objawy OAB się utrzymują. Wiadomo, że włókna aferentne zaopatrujące mięśnie dna miednicy i cewkę moczową mają wpływ hamujący na wypieracz podczas fazy wypełniania pęcherza, co potwierdza skuteczność terapeutyczna stymulacji elektrycznej nerwu sromowego u pacjentów z OAB. Dysregulacja impulsacji aferentnej z pęcherza moczowego i wyżej wymienionych struktur prowadzi do mimowolnych skurczów wypieracza i do zaburzeń mikcji.

Należy zauważyć, że w przypadku zaburzeń czy też uszkodzenia układu nerwowego ma on zdolność do zmian, co określa się mianem plastyczności neuronalnej. Zmienia się stężenie neurotransmiterów, charakter odruchów i transmisji synaptycznej. Dochodzi do powiększenia neuronów aferentnych w korzeniach rdzeniowych zwojów, czego efektem jest skrócenie czasu odpowiedzi odruchu mikcyjnego na centralną neurotransmisję. Następuje reorganizacja dróg nerwowych zawiadujących odruchem mikcji – z pętli rdzeniowo-opuszkowo-rdzeniowej na dominującą sieć rdzeniową. Dochodzi do stymulacji wywołujących mikcję aferentnych włókien przywspółczulnych Aδ i C (które w warunkach fizjologicznych ulegają pobudzeniu w drugiej kolejności). Sensytyzacja włókien C zwiększa pobudliwość ścian pęcherza i obniża próg bólu, czego potwierdzeniem jest fakt występowania skurczów wypieracza po wprowadzeniu zimnej wody do pęcherza pacjentom z uszkodzeniem rdzenia kręgowego czy z obecnością przeszkody podpęcherzowej. U tych ostatnich dochodzi do przerostu mięśnia wypieracza oraz włókien aferentnych i eferentnych. W tkance przerośniętego pęcherza stwierdzono istotny wzrost ilości NGF i DNA. Usunięcie przeszkody prowadziło do normalizacji częstości mikcji, ale stężenie NGF pozostało niezmienione. Blokada syntezy NGF skutkowała mniejszym przerostem neuronów zwojowych [6].

Badając przyczyny nadreaktywności wypieracza, zauważono, że w przypadku OAB dochodzi do specyficznych zmian funkcji i ultrastruktury nabłonka urotelialnego. Urotelium wyposażone jest w receptory muskarynowe (M_1 – M_3) i nikotynowe. Stycznie do nabłonka urotelialnego, a częściowo też w jego warstwie podstawnej zlokalizowane są zakończenia włókien aferentnych. Lokalizacja receptorów sugeruje, że komórki urotelium mogą odpowiadać na mediatory lub neurotransmitery uwalniane z leżących nieopodal nerwów oraz że substancje uwalniane przez urotelium mogą zmieniać próg aferentnej transmisji neuronalnej oraz próg pobudliwości. Urotelium jest wrażliwe na działanie wielu bodźców mechanicznych, osmotycznych, zapalnych, chemicznych oraz mediatorów: tlenku azotu (NO), ATP, acetylocholino (ACh), prostaglandyny (PG), neurokininy, peptydu związanego z genem kalcytoniny (*calcitonin gene related peptide* – CGRP), enkefaliny. Zarówno komórki nabłonka dróg moczowych, jak i śródmiąższowe

we komórki podnabłonkowe blisko związane z włóknami aferentnymi mogą inicjować transmisję elektryczną do rdzenia kręgowego poprzez ATP uwalniany przez komórki urotelium podczas fazy wypełniania pęcherza. W przypadku przewlekłego uszkodzenia rdzenia kręgowego stwierdzono nasilone uwalnianie ATP z urotelium w odpowiedzi na rozciąganie ścian pęcherza. U pacjentek z OAB zwiększone są stężenia prostaglandyn i NGF syntetyzowanych miejscowo w wypieraczu jak i w śluzówce pęcherza. Wykazano pozytywną korelację między stężeniem prostaglandyny PGE_2 a maksymalną pojemnością cystometryczną. Dostępne są doniesienia sugerujące istnienie pochodzącego z urotelium czynnika, który blokuje indukowane przez układ cholinergiczny skurcze wypieracza [7]. U pacjentek z przeszkodą podpęcherzową stwierdzono zwiększoną ekspresję mechano-wrażliwych kanałów sodowych nabłonka. Wszystkie te obserwacje wskazują, że OAB inicjowany jest przez kaskadę procesów, które stymulują impulsację aferentną, jednak dokładny mechanizm tego zjawiska nie jest do końca znany. Kluczową rolę w interakcji pomiędzy urotelium a inervacją aferentną wydaje się odgrywać ACh. Jej uwalnianie z nabłonka jak i okolic podnabłonkowych wzrasta podczas rozciągania ścian pęcherza (i wraz z wiekiem). Łącząc się z receptorami M_2 i M_3 , ACh stymuluje wyrzut ATP oraz NO z komórek urotelium, a uwalniany z urotelium ATP łączy z receptorami $P_2X_{2/3}$ zlokalizowanymi na małych neuronach aferentnych. Wydaje się więc, że antagoniści tych receptorów lub specyficzne enzymy, które prowadziłyby do degradacji ATP (i tym samym uniemożliwiały aktywację zależnych od niego receptorów), mogą okazać się ciekawą opcją leczenia farmakologicznego OAB. Wpływ ACh na impulsację aferentną zależy od jej stężenia. Małe stężenie ACh pobudza receptory nikotynowe w urotelium, co w konsekwencji prowadzi do uwalniania czynników hamujących takich jak NO, które hamują czuciową impulsację aferentną. Duże stężenie ACh powoduje jej penetrację do przestrzeni podnabłonkowej oraz do zakończeń włókien czuciowych, co pobudza impulsację aferentną. Wydaje się więc, że w warunkach fizjologicznych miejscowe uwalnianie ACh prowadzi do hamowania przewodzenia w aferentnych włóknach czuciowych, natomiast w stanach patologicznych, takich jak OAB, nasilone uwalnianie tego neurotransmitera stymuluje przewodzenie, wywołując kliniczne objawy OAB. W przeciwieństwie do pobudzających efektów przypisywanych ACh i ATP, uwalniany w urotelium NO jest głównym transmitters hamującym. Jego koncentracja prowadzi do zmniejszenia aktywności pęcherza moczowego i promuje hamujący wpływ włókien nocycceptywnych. Wydaje się, że wpływ NO na pęcherz moczowy polega na hamowaniu przewodnictwa włókien aferentnych. Nie jest on efektem bezpośredniego antagonistycznego oddziaływania na mięśniówkę gładką wypieracza. Wykazano bowiem, że NO powoduje

zmniejszenie przewodzenia prądu wapniowego przez kanały typu N, które związane są funkcjonalnie z uwalnianiem neuropeptydów pobudzających w neuronach aferentnych zaopatrujących pęcherz moczowy.

U pacjentów z OAB powszechnie stosowane są leki antymuskarynowe. Racjonalną podstawą ich stosowania jest przeświadczenie, że blokują receptory muskarynowe wypieracza, przez co osłabiają wpływ impulsacji przywspółczulnej i w konsekwencji zmniejszają zdolność pęcherza do skurczu. Jest to swojego rodzaju paradoks, jako że układ przywspółczulny jest nieaktywny podczas fazy gromadzenia moczu, na którą to fazę działają leki antymuskarynowe, prowadząc do wzrostu pojemności pęcherza i hamowania skurczu wypieracza. A zatem ich skuteczność może wynikać z innych mechanizmów działania. Okazuje się, że leki antymuskarynowe oprócz wpływu na receptory M mają też istotny klinicznie, miejscowy, hamujący wpływ na związane z tymi receptorami aferentne drogi czuciowe. W fazie gromadzenia moczu leki te działają hamująco na aferentne drogi czuciowe poprzez związane z nimi receptory M_3 , zlokalizowane w rejonach stykających się z urotelium, nie wywierając w tym czasie hamującego wpływu na kurczliwość wypieracza pęcherza moczowego. Natomiast w fazie opróżniania pęcherza, kiedy wzrasta uwalnianie ACh, blokują receptory M_2 wypieracza. Doniesienia te uwypuklają zarówno istotną rolę blokady receptorów M_2 w stanach patologicznych takich jak OAB, jak i znaczenie miejscowego hamowania struktur aferentnych związanych z urotelium u osób z OAB. Opisane mechanizmy działania leków antymuskarynowych należy rozpatrywać w kontekście współistniejących z OAB zjawisk patofizjologicznych takich jak plastyczność neuronalna, zmiany gęstości receptorów czy nadmierne uwalnianie neurotransmiterów [8].

Do zwiększenia pobudliwości i kurczliwości pęcherza, charakterystycznych dla OAB, prowadzą zmiany strukturalne mięśniówki gładkiej wypieracza. Osłabienie jego kurczliwości jest przyczyną niecałkowitego opróżniania pęcherza, jej nasilenie sprawia, że pęcherz jest niestabilny. Niestabilny wypieracz z powodu przeszkody podpęcherzowej wykazuje nadmierną wrażliwość na działanie agonistów receptorów muskarynowych oraz chlorku potasu, podczas gdy w idiopatycznej postaci niestabilnego pęcherza wykazano nadwrażliwość tylko na chlorek potasu. Nasiloną pobudliwość i zwiększoną ilość połączeń neuronalnych w niestabilnym mięśniu wypieracza ułatwia rozprzestrzenianie się spontanicznej aktywności skurczowej, co prowadzi do niehamowanego skurczu [9]. U pacjentów z OAB oprócz takich zmian jak wysepkowa denerwacja, zwiększona ilość połączeń nerwowych, wzrost liczby neuronów czuciowych, dochodzi do przerostu tkanki łącznej. Mięsień wypieracz pęcherza moczowego zbudowany jest z pęczków włókien mięśniowych gładkich. Sprzężenie elektryczne między włóknami jest słabe, dzięki czemu

nieistotne impulsy elektryczne są ignorowane i nie dochodzi do niepożądanych reakcji efektorowych. Tymczasem niestabilny pęcherz moczowy ma zwiększoną liczbę połączeń pomiędzy włóknami mięśniowymi. Te lokalne zniekształcenia wywołują zwiększoną pobudliwość na niezamierzoną, niskonapięciową stymulację eferentną, czego efektem są skurcze fazowe pęcherza i uczucie parcia. Efekt ten może się nasilać wraz z wiekiem, ale też być rezultatem uszkodzenia dróg nerwowych czy też przeszkody podpęcherzowej. W materiale biopsyjnym pobranym od pacjentów z OAB stwierdzono denerwację wysepkową mięśniówki gładkiej wypieracza pęcherza. W rezultacie istotnie wzrosła ilość tkanki łącznej pomiędzy pęczkami włókien mięśniowych. Dowiedziono, że nasilona infiltracja tkanki łącznej może prowadzić do całkowitej denerwacji, hipertrofii mięśniówki gładkiej i niecałkowitego opróżniania pęcherza podczas mikcji [10, 11]. W przypadku zarówno neuropatycznego, jak i nieneuropatycznego niestabilnego wypieracza stwierdzono obecność anomalii strukturalnych w postaci węższych szczelin międzypiętaczniowych [9].

Podsumowując, można stwierdzić, że do rozwoju OAB prowadzi szereg przyczyn, a wśród nich nasilenie aktywności włókien aferentnych, osłabienie impulsacji hamującej OUN, reorganizację odruchu rdzeniowego, wzrost wrażliwości wypieracza na stymulację eferentną. Bezpośrednią przyczyną skurczu wypieracza pęcherza jest stymulacja neuronów pozazwojowych. Do ich aktywacji dochodzi podczas fazy wypełniania pęcherza moczowego na skutek braku hamującego wpływu impulsacji rdzeniowej lub ponadrdzeniowej. Zważywszy na skomplikowany charakter mechanizmów zawiadujących mikcją, jest wysoce prawdopodobne, że wielu spośród pacjentów z idiopatyczną postacią OAB cierpi

na ukryte zaburzenia neurologiczne. Należy mieć też na uwadze, że w etiopatogenezie OAB oprócz dysfunkcji wypieracza istotną rolę mogą też odgrywać dysfunkcje cewki i mięśni dna miednicy, czego potwierdzeniem jest fakt występowania odruchowych skurczów pęcherza moczowego u pacjentów z nieprawidłową funkcją tych struktur. Dlatego też istotne jest, aby różnicować „pierwotnie” idiopatyczną postać OAB z nadreaktywnością wypieracza będącą zjawiskiem wtórnym do innych dysfunkcji.

Piśmiennictwo

1. Ouslander JG. Management of overactive bladder. *N Engl J Med* 2004; 350: 786-99.
2. Borowski J, Radziszewski P, Borkowski A. Jakość życia kobiet z nadreaktywnością pęcherza moczowego. *Przegl Menopauz* 2008; 3: 168-70.
3. de Groat WC. Influence of central serotonergic mechanisms on lower urinary tract function. *Urology* 2002; 59 (5 Suppl 1): 30-6.
4. Ahlberg J, Edlund C, Wikkelsö C, et al. Neurological signs are common in patients with urodynamically verified "idiopathic" bladder overactivity. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 65-70.
5. Geirsson G, Fall M, Sullivan L. Effect of intravesical capsaicin treatment on posttraumatic spinal detrusor hyperreflexia and the bladder cooling reflex. *Neurourol Urodyn* 1994; 13: 346-51.
6. Yoshimura N, Chancellor MB. Current and future pharmacological treatment for overactive bladder. *J Urol* 2002; 168: 1897-913.
7. Birder LA. More than just a barrier: urothelium as a drug target for urinary bladder pain. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F489-95.
8. 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; 52: 842-7.
9. Haferkamp A, Dörsam J, Resnick NM, et al. Structural basis of neurogenic bladder dysfunction. II. Myogenic basis of detrusor hyperreflexia. *J Urol* 2003; 169: 547-54.
10. Haferkamp A, Elbadawi A. [Ultrastructural changes in the aging bladder]. *Urologe A* 2004; 43: 527-34.
11. Pertyński T, Wilamowska A. Pęcherz nadreaktywny w wieku menopauzalnym kobiety – ocena zastosowania leków antycholinergicznych. *Przegl Menopauz* 2007; 3: 145-9.