

Neurogenic lower urinary tract dysfunction in severe spinal cord injured rats

Doctoral Thesis

Author(s):

Sartori, Andrea Michele

Publication date:

2020

Permanent link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-b-000452306>

Rights / license:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#)

DISS. ETH NO. 27052

***Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction in
Severe Spinal Cord Injured Rats***

A thesis submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

ANDREA MICHELE SARTORI

M.Sc. in Neuroscience – Biology, University of Zürich

born on 03.02.1992

citizen of Bellinzona, TI

Accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Nicole Wenderoth
Prof. Dr. Martin E. Schwab
Prof. Dr. Thomas M. Kessler

2020

Summary

A spinal cord injury can turn your life upside down in a blink of an eye. Individuals suffering a lesion to the spinal cord will initially worry for their inability to ever walk again. Over time, most of spinal cord injured patients will accept their new reality and get accustomed to the use of moving aids, these being either crutches or wheelchairs. Nonetheless, they soon realize that there are a multitude of other consequences that arise following spinal cord injury that they initially did not consider, and one of these are the massive functional changes in the lower urinary tract. Normal lower urinary tract function requires the coordinated, antagonistic activity of the bladder detrusor muscle and the external urethral sphincter. During urine storage, the bladder is relaxed and the sphincter is contracted, while during voiding the bladder needs to contract and the sphincter to ease. After spinal cord injury, this coordinated action is disrupted, causing over time the development of detrusor overactivity while the sustained sphincter activity does not allow the urine to be voided. Detrusor overactivity is the main responsible factor for urinary incontinence, which greatly affects the daily life of affected patients. Additionally, the external urethral sphincter, instead of stopping its activity, starts to contract during voiding, causing excessive post-void residual and dangerous high intravesical pressures that can lead to vesicoureteral reflux. In this way, neurogenic lower urinary tract dysfunction greatly affects patients' quality of life. The current treatment options are very restricted and merely aim at ameliorating urinary symptoms, i.e. no causative therapies are available. These limited treatment options can be attributed to the fact that the neural system involved in bladder control is only partially understood. This is true for the normal physiology and even more so for the changes induced by spinal cord injury. Chapter 1 of this thesis focuses on reviewing the current knowledge on the neural control of lower urinary tract function. Although certain supraspinal nuclei such as the pontine micturition center and the periaqueductal gray are essential for the initiation of voiding, numerous regions and nuclei in the spinal cord are crucial for maintaining continence as well as coordinating the action of the bladder and external urethral sphincter. Subsequently, we provide an overview of the new experimental treatments that affect the spinal cord and are currently being tested for the improvements of neurogenic lower urinary tract dysfunction (Chapter 2). One of these is the application of anti-Nogo-A antibodies acutely after injury (Chapter 3). Nogo-A, a neurite-growth inhibitory protein, greatly affects the regenerative and plastic capability of the central nervous system, and preliminary experimental data suggested that the blockade of Nogo-A activity might result in beneficial effects on the lower urinary tract function. Chapter 4 additionally reviews the available methods to assess lower urinary tract function in animal models.

Although non-invasive approaches can give a broad overview on the function of the bladder, performing urodynamic investigations is still the only way to objectively assess lower urinary tract function.

In Chapter 5 of this thesis, we describe a study investigating the effect of anti-Nogo-A antibodies on lower urinary tract dysfunction following a large but incomplete thoracic spinal cord injury in rats. The data suggest that anti-Nogo-A therapy might be the first causative treatment option for an incomplete spinal cord injury that can hinder the development of detrusor-sphincter-dyssynergia. The therapy requires some spared bulbo-spinal descending fibers, however; we have not observed any beneficial effects of anti-Nogo-A antibodies on lower urinary tract function in animals with a complete spinal cord injury, highlighting the crucial role of the spared descending fibers across the lesion and their sprouting in the lumbosacral cord and to rescue urinary function.

In a study presented in Chapter 6, we investigated in an animal model the effects of another experimental treatment option, namely transcutaneous tibial nerve stimulation. Transcutaneous tibial nerve stimulation is a non-invasive approach that would not interfere with the patient's management. Data obtained in this study showed that daily 30 min. subthreshold transcutaneous stimulation of the tibial nerve can improve lower urinary tract dysfunction in spinal cord injured rats, as long as the therapy is continuously applied. Disappointingly, the beneficial effects observed after 2 weeks of stimulation were not long-lasting; longer stimulation periods may be required. A similar study is currently on-going in spinal cord injured patients

Chapter 7 presents a study that aimed at elucidating the anatomical changes that could contribute to or be responsible for the emergence of detrusor overactivity and detrusor-sphincter-dyssynergia after spinal cord injury. Spinal cord tissue analysis showed that the C-type afferents sprouted in the dorsal horn 3-4 weeks following the injury, which may trigger detrusor overactivity. Additionally, descending reticulospinal projections were severely affected by the lesion, decreasing their terminal-coverage of neurons in the lumbosacral cord. This lack of supraspinal inputs might also be involved in the observed reduction in the number of inhibitory neurons expressing GABA in spinal layers relevant for the control of bladder preganglionic and sphincter motoneurons.

In order to increase the chances to find a therapy that might improve lower urinary tract dysfunction in spinal cord injured patients, assessments in animal models should be as close as possible to the clinical procedures. In Chapter 8, we describe the development of a procedure to measure the post-void urine residual with an ultrasound machine in rats the way that is routinely used in humans. Generally, in animal research the post-void residual is assessed by manual expulsion of the urine. We showed that ultrasound is a quick and valuable method to assess post-void residual that closely resemble clinical examinations.

In Chapter 9, we report a study investigating the effects of deep brain stimulation on lower urinary tract function in neurological patients. Although deep brain stimulation is clinical routine for treating severe, pharmacotherapy-resistant motor symptoms in movement disorders, its effect on non-motor symptoms are less clear. We present data that demonstrate the safety of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for urinary tract function. One out of five patients showed improvements of urinary tract function under this therapy. On the other side, particular attentions should be given to patients undergoing deep brain stimulation of the globus pallidus internus, since almost 25% of these patients showed a deterioration of the lower urinary tract function. Finally, in Chapter 10 we conclude with some final remarks and suggestions for potential new experiments for the fine-tuning of current treatment options as well as for elucidation of the mechanisms underlying lower urinary tract dysfunctions.

Riassunto

Una lesione al midollo spinale può sconvolgere la vostra vita in un batter d'occhio. Le persone che subiscono una lesione al midollo spinale si preoccupano inizialmente della loro incapacità di camminare di nuovo. Col tempo, la maggior parte dei pazienti con una lesione al midollo spinale accetteranno la loro nuova realtà e si abitueranno all'uso di ausili per il movimento, come stampelle o sedie a rotelle. Tuttavia, si rendono presto conto che ci sono una moltitudine di altre conseguenze che sorgono a seguito di una lesione del midollo spinale che inizialmente non avevano considerato, e una di queste sono i massicci cambiamenti nella funzione vescicale. La normale funzione della vescica richiede un'attività coordinata e antagonista del muscolo detrusore della vescica e dello sfintere uretrale esterno. Durante il raccoglimento dell'urina, la vescica è rilassata e lo sfintere si contrae, mentre durante la minzione la vescica ha bisogno di contrarsi e lo sfintere di rilassarsi. Dopo una lesione del midollo spinale, questa azione coordinata viene interrotta, causando nel tempo lo sviluppo di una iperattività del detrusore, mentre la contrazione sostenuta dello sfintere non permette di espellere l'urina. L'iperattività del detrusore è il principale fattore responsabile dell'incontinenza urinaria, che influisce notevolmente sulla vita quotidiana dei pazienti. Inoltre, lo sfintere uretrale esterno, invece di interrompere la sua attività, inizia a contrarsi durante la minzione, causando un eccessivo volume residuo e pericolose pressioni intravesicali elevate che possono portare a reflusso vescico-ureterale. In questo modo, la disfunzione neurogenica della vescica influisce notevolmente sulla qualità di vita dei pazienti. Le attuali opzioni terapeutiche sono molto limitate e mirano unicamente a migliorare i sintomi urinari, ovvero non sono disponibili terapie causali. Queste limitate opzioni terapeutiche possono essere attribuite al fatto che il sistema neurale coinvolto nel controllo della vescica è solo parzialmente compreso. Questo vale sia per la condizione fisiologica e ancor più per i cambiamenti indotti dalla lesione del midollo spinale. Il Capitolo 1 di questa tesi si riassume le attuali conoscenze sul controllo neurale della funzione della vescica. Sebbene alcuni nuclei sopraspinali come il "Pontine micturition center" e il "Periaqueductal gray" siano essenziali per indurre la minzione, numerose regioni e nuclei del midollo spinale sono cruciali per mantenere la continenza e coordinare l'azione della vescica e dello sfintere uretrale esterno. Il Capitolo 2 propone una panoramica degli attuali trattamenti sperimentali che interessano il midollo spinale e che sono attualmente in fase di test per il miglioramento delle disfunzioni neurogeniche del tratto urinario. Uno di questi è l'applicazione di anticorpi anti-Nogo-A immediatamente dopo la lesione (Capitolo 3). Nogo-A, una proteina inibitoria della crescita dei neuroni, influisce notevolmente sulla capacità rigenerativa e plastica del sistema nervoso centrale, e i dati sperimentali preliminari hanno

suggerito che il blocco dell'attività di Nogo-A potrebbe infatti risultare in effetti benefici per la funzione del tratto urinario. Il Capitolo 4 esamina inoltre i metodi disponibili per valutare la funzione delle vie urinarie inferiori nei modelli animali. Anche se gli approci non invasivi possono fornire un'ampia panoramica sulla funzione della vescica, l'esecuzione di indagini urodinamiche è ancora l'unico modo per valutare oggettivamente la funzione delle vie urinarie. Nel Capitolo 5 di questa tesi, descriviamo uno studio che indaga l'effetto degli anticorpi anti-Nogo-A sulla disfunzione del tratto urinario a seguito di una grande ma incompleta lesione del midollo spinale al livello toracico nei ratti. I dati suggeriscono che la terapia anti-Nogo-A potrebbe essere la prima opzione di trattamento causale per una lesione incompleta del midollo spinale che può ostacolare lo sviluppo della contrazione simultanea della vescica e dello sfintere. La terapia richiede tuttavia che alcune fibre provenienti dal cervello siano risparmiate dalla lesione; infatti, non abbiamo osservato alcun effetto benefico degli anticorpi anti-Nogo-A sulla funzione del tratto urinario negli animali soggetti a una lesione completa del midollo spinale, evidenziando il ruolo cruciale delle fibre discendenti risparmiate attraverso la lesione.

In uno studio presentato nel Capitolo 6, abbiamo studiato in un modello animale gli effetti di un altro trattamento sperimentale, vale a dire la stimolazione transcutanea del nervo tibiale. La stimolazione transcutanea del nervo tibiale è un approccio non invasivo che non interferirebbe con la gestione del paziente. I dati ottenuti in questo studio hanno dimostrato che la stimolazione transcutanea del nervo tibiale può migliorare la disfunzione della vescica nei ratti con lesioni al midollo spinale, a condizione che la terapia sia applicata in modo continuo. Purtroppo, gli effetti benefici osservati dopo due settimane di stimolazione non sono durati nel tempo. Uno studio clinico è attualmente in corso in pazienti con lesioni del midollo spinale.

Il Capitolo 7 presenta uno studio che mira a chiarire i cambiamenti anatomici che potrebbero contribuire o essere responsabili dell'insorgenza dell'iperattività del detrusore e della contrazione simultanea del muscolo detrusore e dello sfintere dopo una lesione del midollo spinale. L'analisi del tessuto del midollo spinale ha mostrato che le fibre afferenti di tipo C sono aumentate nelle lamine I-III della midollo spinale in 3-4 settimane dopo la lesione. Questo potrebbe innescare l'iperattività del detrusore. Inoltre, le proiezioni reticolospinali provenienti dal cervello sono state gravemente colpite dalla lesione, diminuendo la loro copertura terminale sui neuroni del midollo spinale. Questa mancanza di segnali sopraspinali potrebbe anche essere coinvolta nella riduzione osservata del numero di neuroni inibitori che esprimono GABA negli regioni spinali rilevanti per il controllo dei motoneuroni preganglionici della vescica o dello sfintere.

Al fine di aumentare le possibilità di trovare una terapia che possa migliorare le i sintomi urinari nei pazienti con lesioni del midollo spinale, gli esperimenti in modelli animali dovrebbero essere il più possibile simile alle procedure ospedaliere. Nel Capitolo 8, descriviamo lo sviluppo di una procedura per misurare il volume di urine residuo con una macchina ad ultrasuoni nei ratti, come viene normalmente fatto negli esseri umani. Generalmente, nella ricerca animale il volume residuo viene calcolato con l'espulsione manuale dell'urina. Abbiamo dimostrato che l'uso di una macchina ad ultrasuoni è un metodo rapido e valido per valutare il volume residuo,

Nel Capitolo 9, riportiamo uno studio che indaga gli effetti della stimolazione elettrica cerebrale sulla funzione della vescica nei pazienti neurologici. Sebbene la stimolazione cerebrale sia una routine clinica per il trattamento di sintomi motori gravi e resistenti alla farmacoterapia nei pazienti soggetti a disturbi del movimento, il suo effetto sui sintomi non motori è meno chiaro. Presentiamo dati che dimostrano la sicurezza della stimolazione cerebrale del nucleo subtalamico per la funzione della vescica. Un paziente su cinque ha mostrato miglioramenti della funzione delle vie urinarie nell'ambito di questa terapia. D'altra canto, particolare attenzione dovrebbe essere data ai pazienti sottoposti a stimolazione cerebrale del globus pallidus internus, poiché quasi il 25% di questi pazienti ha mostrato un deterioramento della funzione vescicale dopo la stimolazione. Infine, nel Capitolo 10 concludiamo con alcune osservazioni finali e suggerimenti per potenziali nuovi esperimenti per la messa a punto di nuovi esperimenti e per chiarire i meccanismi alla base delle disfunzioni della vescica dopo una lesione del midollo spinale.