



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE DE LA LITTÉRATURE

Épines irritatives et hyperactivité vésicale neurologique



Noxious stimuli and neurogenic overactive bladder

J.-M. Soler^{a,*}, G. Amarenco^{b,c}

^a Centre Bouffard-Vercelli-Cap Peyrefitte, 66290 Cerbère, France

^b UPMC, GRC 01, GREEN, group of clinical research in neuro-urology, Sorbonne universités, université Paris 06, 75005 Paris, France

^c Service de neuro-urologie, hôpital Tenon, AP-HP, 75020 Paris, France

Reçu le 2 juin 2014 ; accepté le 10 mars 2015

Disponible sur Internet le 14 avril 2015

MOTS CLÉS

Hyperactivité vésicale ;
Hyperactivité du détrusor ;
Inhibition ;
Réflexe ;
Neuro-modulation

Résumé

Objectifs. – Décrire les interrelations entre l'hyperactivité vésicale neurogénique et le concept « d'épines irritatives ».

Méthodes. – Une étude de la littérature après une recherche Medline des articles publiés jusqu'à juillet 2014 a été effectuée. Les mots clés portaient sur l'hyperactivité vésicale neurologique et les épines irritatives.

Résultats. – L'hyperactivité vésicale, le plus souvent sous-tendue par une hyperactivité du détrusor, est le symptôme le plus communément rencontré au cours des neuro-vessies centrales (70 à 80 % au cours des lésions médullaires). Les mécanismes physiopathologiques en sont nombreux et variés. Les « épines irritatives » c'est-à-dire des stimuli cutanés nociceptifs, peuvent déterminer ou pérenniser l'hyperactivité vésicale par l'augmentation des stimulations afférentes au niveau segmentaire, particulièrement au niveau S2S3. C'est le reflet de l'exacerbation des réponses musculaires, viscérales et donc vésicales dans le territoire métamérique considéré. Ces épines irritatives ne s'observent qu'au cours des lésions neurologiques centrales par atteinte médullaire. Les études animales ont pu préciser le rôle de la perte de l'inhibition supra-segmentaire.

Conclusion. – Devant tout syndrome clinique d'hyperactivité vésicale observé chez le neurologique central, la recherche d'épines irritatives est indispensable notamment en cas

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jmsoler66@aol.com (J.-M. Soler).

de modification de la typologie clinique ou urodynamique des troubles ou encore en cas d'échappement thérapeutique particulièrement aux anticholinergiques. Le traitement est d'abord celui de la suppression de ces épines irritatives.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Neurogenic
overactive bladder;
Overactive detrusor;
Inhibition;
Reflex;
Neuro-modulation

Summary

Objectives. – Describe the relationships between neurogenic overactive bladder and noxious stimuli.

Methods. – Relevant data from the literature were identified primarily through a Medline search of articles published through July 2014. The search terms included overactive bladder, central nervous system, noxious visceral and cutaneous stimuli.

Results. – Overactive bladder often due to overactive detrusor is the most common symptom observed in central neurogenic bladder (70 to 80% in case of spinal cord injury). Pathophysiological mechanisms are various and numerous. Noxious cutaneous stimuli may determine, or maintain, these symptoms by increased afferent inputs in segmental levels, particularly S2S3 levels, determining exaggerated visceral, muscle and bladder responses depending on this considered medullary level. These modifications are only observed in case of central neurogenic lesions secondary to spinal cord involvement. Animal researches have precised the role of lack of the supra-segmental inhibition.

Conclusions. – In presence of neurogenic overactive bladder, it is always necessary to track down noxious stimuli particularly in case of modifications of clinical or urodynamic status or when the usual treatments, generally anticholinergic drugs, have a reduced efficacy. Treatment is first focused on the suppression of these noxious cutaneous stimuli.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Parmi les troubles mictionnels du patient neurologique central, le syndrome clinique d'hyperactivité vésicale (HAV) [1] est le syndrome clinique le plus fréquemment observé touchant près de 80% des patients atteints de lésions médullaires traumatiques ou non traumatiques (sclérose en plaques par exemple) [2]. L'HAV est le plus souvent sous-tendue par une hyperactivité du détrusor (HAD), conséquence de l'altération du contrôle supra-spinal sur les centres spinaux (exagération du réflexe A-delta), de la réorganisation des réflexes locaux (réémergence du réflexe C) et des modifications neurologiques de la modulation locale de l'urothélium vésical [3]. Les « épines irritatives » (EI), stimulations nociceptives appliquées dans le territoire lésé et exacerbant les mécanismes réflexes, majorent ou entretiennent l'hyperactivité vésicale par une amplification des influx afférents pérennisant ou amplifiant le réflexe mictionnel. Ces EI jouent un rôle important dans la physiopathologie des HAV des lésions médullaires, alors qu'elles n'impactent pas le contrôle mictionnel des autres lésions neurologiques centrales encéphaliques et a fortiori celui des lésions périphériques ou du sujet sain. Contrastant avec l'extrême fréquence des EI dans l'entretien de l'HAD, la littérature concernant l'homme est pauvre et seule l'expérimentation animale apporte des réponses sur le mécanisme et l'impact des EI sur le fonctionnement vésico-sphinctérien. Pour autant, la recherche d'EI quel qu'en soit le type (lésions

cutanées, ongles incarnées, escarres, lithiase vésicale ou rénale, arthropathie inflammatoire...) doit être systématique notamment en cas de modification du status clinique ou urodynamique ou encore lors de l'échappement thérapeutique aux anticholinergiques habituellement utilisés pour améliorer HAV et HAD. Nous présentons ici une revue de la littérature sur les EI au cours des pathologies neurologiques centrales.

Matériel et méthode

Une étude de la littérature après une recherche Medline des articles publiés jusqu'à mars 2014 a été effectuée. Les mots clés portaient sur l'HAV, l'HAD, les atteintes neurologiques centrales et les EI. Les articles retenus étaient les articles pertinents sur le mécanisme physiopathologique ou le traitement des EI au cours de l'HAV des patients atteints d'une pathologie neurologiques centrale.

La revue systématique de la littérature a été effectuée sur PubMed à partir des mots clés suivants: « *overactive bladder* », « *overactive detrusor* », « *central nervous system* », « *upper motor neuron disease* », « *noxious stimuli* » « *neurons, afferent* ». La première sélection MESH a porté sur les termes: « *neurons, afferent* » (Mesh), « *motor neuron disease* » (Mesh) and « *urinary bladder, overactive* » (Mesh).

La recherche s'est limitée aux articles publiés en anglais et en français. L'analyse des articles a porté tant sur les

articles de revue que sur les études prospectives ou rétrospectives, tant chez l'homme que chez l'animal.

Un complément d'analyse Google Scholar et Google a été effectué pour recenser les données référencées sur Internet et sur les bases de données institutionnelles.

Résultats

Par la recherche « *spinal cord and stimuli* », 4315 articles ont été recensés. Par le filtre « *bladder* », 126 articles ont été retenus. En définitive, 119 articles ont été analysés en sélectionnant les articles spécifiquement dédiés aux impacts sur le détrusor hyperactif des vessies neurologiques centrales des stimulations périphériques à point de départ cutané.

Discussion et analyse de la littérature

L'HAV est un syndrome clinique défini par la présence d'une urgenturie, avec ou sans incontinence, associée ou non à une pollakiurie et à une nycturie [1]. La présence d'une condition neurologique responsable de cette HAV définit l'HAV neurologique [1].

Parmi tous les troubles vésico-sphinctériens, cette symptomatologie clinique est la plus fréquemment observée chez les patients ayant une lésion du système nerveux central encéphalique ou médullaire [2,4]. Si l'HAV n'est pas synonyme d'hyperactivité du détrusor (HAD), cette dernière en est chez le neurologique central, le mécanisme physiopathologique essentiel. L'HAD est la conséquence de l'absence de contrôle supra-spinal sur les centres spinaux (exagération du réflexe A-delta), de la réorganisation des réflexes locaux (réémergence du réflexe C), de l'altération du traitement du message sensitif afférent et de la perte de la modulation locale de l'urothélium vésical. L'HAD peut être considérée comme l'équivalent d'une « spasticité viscérale » s'intégrant ainsi dans le syndrome sous lésionnel des patients médullaires. L'HAV et l'HAD ne se résument pas ainsi à une simple hyperactivité motrice par désinhibition du réflexe mictionnel. Le message sensoriel afférent majoré par la modification des récepteurs, des neurotransmetteurs, des fibres nerveuses, de la structure et du fonctionnement myogène de l'appareil vésico-sphinctérien sont des facteurs essentiels de cette HAD neurologique. Le traitement des afférences sensorielles est altéré par la lésion du système nerveux central, et la réponse motrice excessive est facilitée par la perte du contrôle supra-spinal [2–5].

Le concept d'épines irritatives

Les épines irritatives sont des stimulations nociceptives situées dans le territoire lésé dépendant ainsi des myélomères dont le fonctionnement est libéré partiellement ou totalement du contrôle inhibiteur supra-spinal. Ces stimuli nociceptifs peuvent être cutanés, ostéo-articulaires, vasculaires et viscéraux. Leur étiologie est variable : infectieuse, inflammatoire, traumatique, tumorale, mais aussi parfois simplement supra-physiologique (distension vésicale ou rectale). Quelles que soient leur nature ou leur étiologie, ces stimuli nociceptifs vont générer une importante activation des afférences, expression exacerbée du

message sensitif afférent. L'intégration et surtout la modulation des messages sensoriels ne sont plus supra-médullaires, mais strictement médullaires sans possibilités de contrôle différencié supra-segmentaire. Les stimuli, en fonction de leur intensité et de leur durée, peuvent alors provoquer des réponses motrices inadaptées [5,6] le plus souvent dans un excès d'activité.

La localisation des stimuli nociceptifs est essentielle pour la compréhension de leurs conséquences. Le territoire périnéal (cutané, musculaire ou viscéral) constitue la zone réflexogène la plus importante de l'organisme [6]. Si les stimuli sont localisés au périnée, les réponses motrices générées, dépendent essentiellement des myélomères assurant le fonctionnement pelvi-périnéal (réflexes segmentaires).

Si les stimulations sont réalisées à distance du périnée, l'éventuelle réponse motrice périnéale et viscéro-pelvienne est essentiellement hétéro-segmentaire, dépendante de plusieurs segments médullaires. Même si son mécanisme est plus difficile à clarifier, une sommation et une amplification des stimuli sur les centres réflexes du cône terminal, un masquage des voies inhibitrices descendantes, aboutissent à une potentiation des boucles réflexes viscérales générant une sur-expression motrice et tonique pelvi-périnéale. C'est dans les lésions médullaires complètes que la perte de l'inhibition supra-médullaire a été la plus étudiée. Le blessé médullaire est donc le modèle clinique pour analyser l'impact des épines irritatives sur les HAV neurogènes [4–6].

Les lésions neurologiques centrales

Chez les patients neurologiques, l'effet des stimulations nociceptives sur le fonctionnement vésico-sphinctérien et particulièrement sur l'HAV, est d'une évidence clinique quotidienne. Pour autant, les publications sur cette problématique sont rares. Seuls quelques articles sur l'expérimentation animale et quelques constatations cliniques chez l'homme permettent une approche des mécanismes physiopathologiques des EI. Les fonctions vésico-sphinctériennes sont perturbées dans les atteintes encéphaliques et médullaires par la perte de l'inhibition supra-médullaire sur les fonctions médullaires [2–7]. Chez les blessés médullaires, la section de la moelle occasionne une perte de la sensibilité et de la motricité volontaire dans tout le territoire sous-lésionnel. La conséquence de la perte de l'inhibition centrale sur le territoire sous-lésionnel est la libération des fonctions médullaires sous-lésionnelles motrices et viscéro-motrices. La spasticité se manifeste essentiellement par une réponse motrice involontaire inappropriée à tout stimulus sous-lésionnel (contractures, spasmes musculaires). La miction, la défécation, ou certaines réactions sexuelles sont alors réduites à de simples réflexes médullaires, sans possibilité de boucles régulatrices supra-médullaires. La durée et l'intensité des messages sensoriels parasites peuvent générer une réponse motrice involontaire et inadaptée (cutanée, musculaire, viscérale), périnéale ou extra-périnéale. Si la lésion médullaire est située au-dessus des myélomères T5, la stimulation nociceptive sous-lésionnelle peut déclencher une hyper-réflexie-autonome (HRA) responsable d'une hypertension artérielle, d'une bradycardie, de sueurs profuses, de céphalées, d'horripilation [7]. L'HAD des lésions médullaires ne se résument pas à une simple levée d'inhibition des réflexes intégrés au niveau médullaire avec

ampliation des réflexes A-delta. La réémergence du réflexe C médiée par les fibres non myélinisées capsaïcine sensibles, les modifications de la modulation urothéliale et la sommation des influx afférents facilitateurs à l'étage sacré sont des mécanismes très spécifiques rencontrés au cours des lésions spinales et non observés au cours des atteintes encéphaliques. Dans ces dernières, la perte de l'inhibition des réflexes sacrés par interruption des voies inhibitrices descendantes, et l'altération du traitement du message sensoriel sont à l'origine d'une réponse motrice inadaptée [2,3].

Les EI périnéales

La majorité des études animales analyse les effets d'une stimulation nociceptive exercée sur le périnée et la réponse segmentaire et hétéro-segmentaire de ces stimulations. Ces expérimentations concernent des animaux anesthésiés, des animaux décérébrés, et d'autres spinalisés. Les stimulations nociceptives sont cutanées, musculaires ou viscérales. L'évaluation des effets de ces EI locales est réalisée par l'enregistrement d'activations des neurones afférents correspondants dans la corne postérieure de la moelle et d'une appréciation électromyographique des réponses viscéro-motrices efférentes. [8–13].

L'inflammation et la distension colorectale ou vésicale comme la stimulation cutanée nociceptive génèrent une augmentation de l'activité neuronale afférente correspondante et une réponse viscéro-motrice proportionnelle à l'intensité et à la durée du stimulus nociceptif (Fig. 1).

Ces effets sont constatés chez le rat décérébré ou spinalisé. Toutefois, quelle que soit la stimulation, les réactions enregistrées neuronales ou viscéro-motrices sont toujours plus importantes chez le rat spinalisé en comparaison avec les lésions encéphaliques expérimentales.

Chez le blessé médullaire, Bors et Comarr [6] ont étudié les réflexes périnéaux cutanés-viscéraux, viscéro-viscéraux et somato-viscéraux. Ces résultats confirment

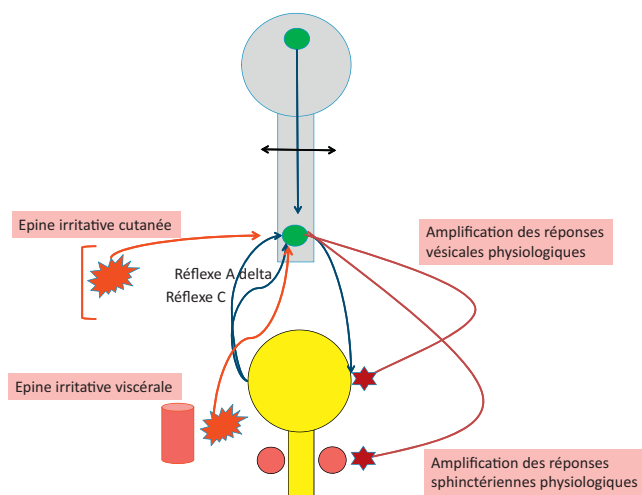


Figure 1. Schéma général du mécanisme d'action des épines irritatives : à partir de stimuli aberrants et/ou excessifs périphériques (cutanés, viscéraux), la volée afférente intégrée au niveau sacré augmente, déterminant une amplification des réponses vésicales (exagération du réflexe mictionnel avec hyperactivité) ou sphinctériennes (réaction hypertonique spastique avec risque de rétention).

l'expérimentation animale. La stimulation cutanée chez l'homme spinal facilite la miction par contraction du détrusor et cette facilitation n'est pas retrouvée chez le sujet témoin. La stimulation périnéale cutanée musculaire ou viscérale génère une miction par contraction du détrusor chez les patients spinaux. Elle bloque la contraction du détrusor chez le sujet témoin. Il en est de même pour la stimulation rectale par toucher rectal, inflammation ou distension vésicale. Certains de ces stimuli (toucher rectal, distension anale, stimulation sus-pubienne) sont d'ailleurs parfois utilisés par certains paraplégiques pour déclencher les mictions.

Toutes les simulations nociceptives périnéales provoquent, chez le blessé médullaire dont la lésion est supérieure à T5, des phénomènes d'HRA, qui cessent instantanément à la suppression de la stimulation nociceptive. Plus récemment, Furasawa et al. [14] ont fait les mêmes constatations : le toucher rectal comme la percussion sus-pubienne entraînent des HRA chez les patients ayant une lésion supérieure à T5 [5–7]. Goyal [15] signale chez les patients neurologiques des HAV déclenchées par une lithiase prostatique, l'ablation de la lithiase abolissant l'hyperactivité vésicale.

La physiopathologie de l'HAV neurogène est dépendante de multiples facteurs : la perte de l'inhibition supra-médullaire, l'altération de l'interprétation du message sensoriel, le fonctionnement autonome de la moelle et le dysfonctionnement vésico-sphinctérien. L'agression de l'urothélium (considéré comme le premier maillon du circuit neurologique et partant comme une des premières sources de dysfonctionnement) par la distension vésicale, l'inflammation, les modifications du PH, l'osmolarité, ou le traumatisme a pour conséquence un relargage important et prédominant des neurotransmetteurs non adrénergiques non cholinergiques (NANC), une activation des fibres C silencieuses et une modification des récepteurs. La conséquence est une augmentation de l'activation des afférences vésico-sphinctériennes qui facilitent les réponses viscéro-motrices (vésico-sphinctérienne, anorectale, mais aussi les différentes réactions sexuelles) [16,17].

Les EI extra-périnéales

Il existe peu ou pas d'informations concernant les conséquences des stimuli nociceptifs extra-périnéaux sur le fonctionnement vésico-sphinctérien ou l'HAV. Est-ce qu'une escarre importante, une inflammation, une fracture, une infection à distance du périnée peuvent faciliter ou majorer une hyperactivité vésicale chez le patient neurologique ? L'expérimentation animale permet, en utilisant les moyens d'évaluation déjà décrits, de fournir quelques preuves indirectes [9–13,18,19].

La stimulation nociceptive cutanée à distance se manifeste par une augmentation de l'enregistrement de l'activité neuronale correspondante et, en fonction de l'intensité de la durée de la stimulation, par une réponse motrice viscérale. La réponse à ces stimuli nociceptifs est beaucoup plus intense et importante chez le rat spinalisé. Ness [11] a décrit deux types de neurones afférents médullaires participant aux réflexes nociceptifs : des neurones de classe 2 (SL-A), activés par les stimulations nociceptives ou non nociceptives et des neurones de classe 3 (SL-S) activés exclusivement par des stimulations nociceptives.

Ces deux types de neurones sont recrutés par des stimuli (cutanés, musculaires ou viscéraux) périnéaux ou extra-périnéaux. Après avoir enregistré l'activation de base des différents neurones sélectionnés dans la corne postérieure de la moelle, il réalise une distension soit de la vessie soit colrectale. Celle-ci entraîne une augmentation de l'activité neuronale et un réflexe viscéral (enregistrement de la contraction abdominale), en fonction de l'intensité et de la durée du stimulus nociceptif. Il déclenche ensuite pendant la distension viscérale un deuxième réflexe nociceptif périnéal ou extra-périnéal. Il constate, chez le rat anesthésié témoin, une diminution voire une abolition de l'activité neuronale et du réflexe viscéro-moteur. Par contre, chez le rat spinalisé, la réponse à ce second stimulus nociceptif est soit atténuée, soit absente [9–13,18,19]. L'inhibition nociceptive concerne tous les neurones de type SL-A quelles que soient la stimulation et sa localisation (contrôle supra-médullaire probable) et ne concerne que 18% des neurones de type SL-S (abolition de leur activité par le second stimulus). Soixante-quatre pour cent de ces derniers neurones conservent leur activité et 18% ont une augmentation de leur activité en réponse au second stimulus (contrôle spinal). Ceci permet d'imaginer que l'inhibition de la nociception est essentiellement sous contrôle supra-médullaire. Cette hypothèse est corroborée par le fait que les différentes stimulations nociceptives entraînent une activation supra-médullaire qui disparaît ou reste très atténuée chez le rat spinalisé [13,18,19]. À noter la réversibilité parallèle des modalités d'inhibition et de la lésion médullaire causale, puisque si une lésion médullaire est une lésion médullaire réversible par le froid, il existe chez l'animal spinalisé une diminution significative de l'inhibition nociceptive, inhibition qui réapparaît quand le rat n'est plus spinalisé par le froid [13,18,19].

Chez le blessé médullaire, Bors et Comarr [6], comme d'autres auteurs, signalent une augmentation de la spasticité par une stimulation nociceptive réalisée à distance du périnée. C'est aussi le cas au cours des scléroses en plaques [20]. Il constate également une augmentation de l'activité EMG sphinctérienne ainsi qu'une abolition de la contraction du détroisor, et une HRA quand la lésion est située au-dessus de T5. Ces constatations laissent supposer un circuit spinal réflexe à la stimulation nociceptive et l'implication de plusieurs myélotères. Ceci constitue un argument pour une possible HAV développée à partir d'une stimulation nociceptive extra-périnéale. Ces études confirment également l'importance et l'intensité de la réponse viscéro-motrice générée par la moelle libérée de tout contrôle supra-spinal. On peut constater cependant que toutes les expérimentations animales et les observations cliniques chez l'homme signalent la présence d'une HAD chez le patient neurologique à l'origine d'une probable hyperactivité vésicale [4–6,14,15].

Les implications thérapeutiques

Le principe du traitement des effets des épines irritatives est leur suppression. Bors et Comarr [6] soulignent la disparition des phénomènes d'HRA quand on supprime la stimulation nociceptive responsable de cette réponse végétative à la douleur. Les mêmes constatations se retrouvent au cours des bilans invasifs par essence supra-physiologiques et

très réflexogènes : bilans urodynamiques, manométrie ano-rectale, test à l'eau glacée, vibromassage, soins d'escarres. Quand la stimulation nociceptive est viscérale et qu'il existe une agression de l'urothélium, l'instillation intra-vésicale de capsaïcine (par son action inhibitrice sur les fibres C) et l'injection intra-détrusorienne de toxine botulinique (qui limite le relargage par l'urothélium de neurotransmetteurs favorisant l'HAD) sont les traitements les plus efficaces [21]. La stimulation tibiale postérieure et la neuromodulation des racines sacrées pourraient avoir un rôle d'inhibition sur les excès d'afférences nociceptives chez les patients qui conservent une sensibilité même partielle. Elles pourraient être considérées comme un traitement de première intention. Cependant, leur efficacité n'est pas prouvée chez les patients blessés médullaires.

Conclusion

L'HAV est une symptomatologie fréquente dans les pathologies neurologiques centrales. L'entretien ou la majoration de l'HAV par les épines irritatives au cours des lésions médullaires est une constatation de pratique quotidienne. L'exagération du message sensoriel et l'altération de son traitement par les structures spinales et supra-spinales sont les facteurs principaux du dysfonctionnement vésico-sphinctérien. Les données physiopathologiques sont fournies essentiellement par l'expérimentation animale qui ne permet pas d'analyser complètement une composante possible essentielle qui est l'intégration et la modulation de la sensation de besoin d'uriner. Le traitement des effets délétères des épines irritatives sur le contrôle mictionnel est ciblé sur la suppression des stimulations nociceptives ou sur l'inhibition nociceptive.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167–78.
- [2] Andrew J, Nathan PW. Lesions of anterior frontal lobes and disturbances of micturation and defecation. *Brain* 1964;87: 232–62.
- [3] Barrington. The component reflexes of micturation in the cat brain. *Brain* 1931;54:171–88.
- [4] Denny-Brown D, Robertson EG. The state of the bladder and its sphincter in complete transverse lesions of the spinal cord and cauda equina. *Brain* 1933;56:397–462.
- [5] Guttmann L, Whitteridge D. Effects of bladder distension on autonomic mechanism after spinal cord injuries. *Brain* 1947;70:361–405.
- [6] Bors E, Comarr AE. *Neurological urology*, 1 vol. S. Karger-Basel; 1971. p. 101–53.

- [7] Head H, Riddoch G. The automatic bladder, excessive sweating and some other reflex conditions in gross injuries of the spinal cord. *Brain* 1917;40:188–263.
- [8] Morrison JF1, Sato A, Sato Y, Yamanishi T. The influence of afferent inputs from skin and visera on the activity of the bladder and the skeletal muscles surrounding the urethra in the rat. *Neurosci Res* 1995;23:195–205.
- [9] Ness TJ, Follett KA, Piper J, Dirks BA. Characterization of neurons in the area of the medullary lateral reticular nucleus responsive to noxious visceral and cutaneous stimuli. *Brain Res* 1998;802:163–74.
- [10] Ness TJ, Gebhart GF. Interactions between visceral and cutaneous nociception in the rat. II. Noxious visceral stimuli inhibit cutaneous nociceptive neurons and reflexes. *J Neurophysiol* 1991;66:29–39.
- [11] Ness TJ, Gebhart GF. Interactions between visceral and cutaneous nociception in the rat. I. Noxious cutaneous stimuli inhibit visceral nociceptive neurons and reflexes. *J Neurophysiol* 1991;66:20–8.
- [12] Ness TJ, Gebhart GF. Acute inflammation differentially alters the activity of two classes of rat spinal visceral nociceptive neurons. *Neurosci Lett* 2000;281:131–4.
- [13] Ness TJ, Gebhart GF. Characterization of neurons responsive to noxious colorectal distension in the T13-L2 spinal cord of the rat. *J Neurophysiol* 1988;60:1419–38.
- [14] Furusawa K, Tokuyama A, Sugiyama H, Ikeda A, Tajima F, Genda E, et al. Incidence of symptomatic autonomic dysreflexia varies according to the bowel and bladder management techniques in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2011;49:49–54.
- [15] Goyal NK, Goel A, Sankhwar S. Stress urinary incontinence as a rare presentation of large prostatic stones in neurogenic bladder: implications and management. *BMJ Case Rep* 2013;6:2013.
- [16] Birder LA. More than just a barrier: urothelium as a drug target for urinary bladder pain. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:489–95.
- [17] Habler HJ, Janig W, Koltzenburg M. Activation of unmyelinated afferent fibres by mechanical stimuli and inflammation of the urinary bladder in the cat. *J Physiol* 1990;425:545–62.
- [18] Robbins MT, Uzzell TW, Aly S, Ness TJ. Characterization of thalamic neuronal responses to urinary bladder distention, including the effect of acute spinal lesions in the rat. *J Pain* 2006;7:218–24.
- [19] Robbins MT, Deberry J, Randich A, Ness TJ. Footshock stress differentially affects responses of two subpopulations of spinal dorsal horn neurons to urinary bladder distension in rats. *Brain Res* 2011;1386:118–26.
- [20] Amarenco G, Raibaut P, Hubeaux K, Jousse M, Sheikh Ismaël S, Lapeyre E. Autonomic nervous system alteration in multiple sclerosis patients with urinary symptoms. Clinical, urodynamic and cardiovascular study. *Prog Urol* 2013;23:1505–10.
- [21] Khera M, Somogyi GT, Kiss S, Boone TB, Smith CP. Botulinum toxin A inhibits ATP release from bladder urothelium after chronic spinal cord injury. *Neurochem Int* 2004;45:987–93.