

# Czynnik wzrostu nerwów (NGF) jako biomarker w diagnostyce i terapii pęcherza nadreaktywnego (OAB)

## Nerve growth factor as a biomarker in the diagnosis and treatment of overactive bladder (OAB)

Jankiewicz Katarzyna<sup>1</sup>, Kulik-Rechberger Beata<sup>2</sup>,  
Nowakowski Łukasz<sup>1</sup>, Rechberger Tomasz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> II Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Polska

<sup>2</sup> Zakład Propedeutyki Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Polska

### Streszczenie

Czynnik wzrostu nerwów odgrywa rolę regulującą plastyczność dróg nerwowych odpowiedzialnych za kontrolę mikcji. Omówiono aktualne dowody potwierdzające tę tezę w oparciu o badania eksperymentalne oraz obserwacje kliniczne. Wykazano, że doświadczalne podanie NGF indukuje powstanie objawów charakterystycznych dla pęcherza nadreaktywnego czy też zespołu IC/PBS. W badaniach klinicznych wykorzystano NGF jako biomarker w różnych postaciach klinicznych OAB i śródmiąższowego zapalenia pęcherza moczowego/zespole bolesnego pęcherza (IC/PBS), ponieważ stężenie tego czynnika w moczu koreluje z nasileniem objawów klinicznych OAB. Stwierdzono również, że skutecznemu leczeniu przy pomocy preparatów antycholinergicznym czy też iniekcji toksyny botulinowej towarzyszy istotne obniżenie stężenia NGF w moczu.

Słowa kluczowe: **czynnik wzrostu nerwów / pęcherz nadreaktywny / diagnostyka /**

### Summary

Nerve growth factor is a complex regulator of neural plasticity along the micturition pathways. The aim of this review is to summarize the current evidence for a role of NGF in urinary bladder function both in experimental and clinical settings. There is bulk of strong evidence that experimental administration of NGF elicits the symptoms of increased sensation, urgency, and bladder hyperreflexia which strongly resemble overactive bladder syndrome (OAB) and interstitial cystitis/painful bladder syndrome (IC/PBS). Therefore in human studies there are attempts to employ urinary NGF levels as a diagnostic marker in various forms of OAB and IC/PBS. It has been shown that urinary NGF levels are correlated with severity of OAB symptoms and in patients successfully treated with antimuscarinics agents or detrusor botulinum toxin injection, urinary NGF levels decrease significantly in association with reduction of urgency severity.

Key words: **nerve growth factor / overactive bladder / diagnostics /**

### Adres do korespondencji:

Katarzyna Jankiewicz  
II Katedra i Klinika Ginekologii UM  
20-054 Lublin ul. Jaczewskiego 8, Polska  
tel. + 81 7244268; fax.: + 81 7244849  
e-mail: kaskarze@go2.pl

Otrzymano: 15.01.2012  
Zaakceptowano do druku: 11.06.2012

Jankiewicz K, et al. Czynniki wzrostu nerwów (NGF) jako biomarker w diagnostyce i terapii pęcherza nadreaktywnego (OAB).

Zespół pęcherza nadreaktywnego (*Overactive Bladder – OAB*) określa się jako chorobę charakteryzującą się częstomoczem, nocturią i parciem nagłymi, przy nieobecności miejscowych czynników patologicznych lub chorób ogólnoustrojowych powodujących takie objawy. Jeśli objawom tym towarzyszą epizody nagłego nietrzymania moczu (NNM) to mamy do czynienia z postacią OAB *wet* natomiast jeśli NNM nie występuje jest to postać OAB *dry*, co stwierdza się w niemal  $\frac{3}{4}$  ogółu przypadków. Należy jednoznacznie podkreślić, że wg definicji *International Continence Society* (ICS) i najnowszego raportu połączonych towarzystw *International Urogynecological Association* (IUGA)/ICS - NNM nie jest objawem koniecznym dla rozpoznania OAB [1, 2].

Diagnozę można postawić na podstawie objawów klinicznych, po wykluczeniu czynników sprawczych oraz patologii mogących dawać objawy ze strony dolnych dróg moczowych. Należą do nich: infekcje dróg moczowych, nowotwory pęcherza moczowego, moczówka prosta, kamica pęcherza, popromienne zapalenia pęcherza, zmiany uciskające pęcherz z zewnątrz, cukrzyca, choroby neurologiczne (np. choroba Parkinsona, stwardnienie rozsiane), przyjmowanie diuretyków czy też niektórych leków psychotropowych. Badania epidemiologiczne wykazały, że OAB dotyczy nieco ponad 16% populacji [3, 4]. Koszt opieki nad chorymi z tym schorzeniem w 2000 roku szacowano na 3,9 mld dolarów. Z tego 186 mln dolarów stanowiły koszty leczenia infekcji dróg moczowych, będących skutkiem nieprawidłowego rozpoznania lub leczenia OAB. Tymczasem roczne koszty leczenia nowotworów piersi i narządu rodowego są tylko niespełna 3 razy wyższe [5]. Poza faktem, że OAB generuje istotne koszty dla systemu opieki zdrowotnej, jest też dolegliwością znacznie pogarszającą jakość życia pacjenta w aspekcie zawodowym, społecznym, a przede wszystkim – osobistym, emocjonalnym i seksualnym [6]. Stąd też duży nacisk kładziony jest na diagnostykę, poznanie etiopatologii i leczenie tego schorzenia.

Zespół pęcherza nadreaktywnego jest również częstą dolegliwością u dzieci. Szczyt występowania OAB szacuje się na 5-7 rok życia, przy czym częściej dotyka on dziewcząt i, podobnie jak u dorosłych, stanowi poważny problem osobniczy, rodzinny i społeczny. Jedną z najstarszych teorii wyjaśniających występowanie OAB u dzieci jest opóźnienie nabycia przewagi korowego hamowania nad niehamowanymi skurczami mięśnia wypieracza pęcherza. Niedojrzałość mechanizmu hamowania wynika najprawdopodobniej z opóźnionego dojrzewania dróg siatkowo-rdzeniowych w rdzeniu kręgowym lub ośrodków hamowania w korze mózgu. W warunkach prawidłowych korowa kontrola nad mikcją dojrzewa między 3 a 5 rokiem życia dziecka. Opóźnienie rozwoju właściwej koordynacji zwieraczowo-pęcherzowej podczas mikcji powoduje niepohamowane skurcze wypieracza. Wyciek moczu może zostać zahamowany dzięki skurczowi zależnego od woli zwieracza zewnętrznego, którego mechanizm dojrzewa wcześniej [7].

Nadmierne skurcze mięśnia wypieracza u dzieci, podobnie jak u dorosłych, mogą mieć wiele przyczyn w tym nieprawidłowości neurologiczne, nieprawidłowa budowa anatomiczna układu moczowego czy też nieprawidłowości mięśniówki pęcherza. U starszych dzieci, podobnie jak u dorosłych, wstępne rozpoznanie OAB ustala się na podstawie objawów zgłaszanych przez pacjenta, u młodszych dzieci na podstawie objawów zgłaszanych przez rodziców/opiekunów (nietrzymanie moczu, kucanie,

krzyżowanie nóg w celu zapobieżenia wyciekaniu moczu). Pomocne w ustaleniu diagnozy jest badanie cystometryczne. Niestety badanie to nie jest powszechnie dostępne, a przede wszystkim jest krępujące i nieprzyjemne ze względu na sposób jego wykonania. Dlatego też, szczególnie u dzieci, korzystne byłoby znalezienie biochemicznych wskaźników hiperaktywności pęcherza, na podstawie których decydowanoby o dalszej diagnostyce, czy też monitorowano leczenie. Znalezienie obiektywnych metod diagnostyki byłoby najbardziej użyteczne dla lekarzy nie mających doświadczenia w uroginekologii, którzy spotykają i prowadzą takich pacjentów na co dzień.

Wspomniano już, że OAB może mieć podłoże infekcyjne, psychosomatyczne, mechaniczne, neurologiczne lub nieznanne (nadreaktywność idiopatyczna) [1]. Istnieje wiele teorii na temat powstawania idiopatycznego OAB. Najbardziej prawdopodobne to teoria miogenna i neurogenna. Wg teorii miogennej istnieją zaburzenia czynności skurczowej wypieracza i nadwrażliwość na bodźce, a wg neurogennej to zaburzenia w unerwieniu pęcherza są przyczyną nadreaktywności. W każdym przypadku nadreaktywności istotną rolę odgrywają czynniki mięśniowe (miofibroblasty) oraz neuronalne (receptory, włókna nerwowe i neurotransmitery) [8].

Wg najnowszych badań, duże znaczenie w patogenezie OAB przypisuje się neuropatologii. Uważa się, że nadreaktywność pęcherza może wynikać ze zbyt dużej gęstości jego unerwienia, a wzrost i rozwój włókien nerwowych ze stymulującego działania endogennych czynników troficznych produkowanych w pęcherzu. Udowodniono, że takie działanie mają neurotrofyny 3 i 4, czynnik wzrostu nerwów (NGF), czynnik wzrostu nerwów pochodzenia glejowego – *glia-derived neurotrophic factor* (GDNF) oraz czynnik wzrostu nerwów pochodzenia mózgowego – *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) [9]. Pobudzenie zbyt dużej liczby włókien, w odpowiedzi na bodziec w postaci rozciągania ściany pęcherza, prowadzi prawdopodobnie do niewspółmiernie silnej reakcji mięśnia wypieracza w idiopatycznym OAB [10].

Innym mechanizmem może być nadprodukcja czynników troficznych przez tkanki pęcherza zmienione zapalnie (głównie NGF), powodująca wtórnie rozgałęzianie się i wzrost włókien nerwowych w ścianie pęcherza [11]. Badania prowadzone u ludzi dorosłych wykazały, że poziom NGF w *urothelium*, mięśniówce gładkiej pęcherza i w moczu wzrasta u pacjentów z śródmiąższowym zapaleniem pęcherza i/lub zespołem bolesnego pęcherza oraz u pacjentów z OAB, szczególnie OAB *wet* [12]. Stąd też można oczekiwać, że oznaczenie stężenia NGF (a także prostaglandyn) w moczu mogłoby służyć zarówno do diagnostyki jak i do monitorowania leczenia OAB [13]. Uzupełniającym badaniem byłaby ultrasonograficzna ocena grubości ściany pęcherza – (*detrusor wall thickness – DWT*). Zalecanie tego badania wynika z obserwacji, że u pacjentów z OAB, u których w fazie wypełniania występują częste skurcze mięśnia wypieracza pęcherza dochodzi do jego tężcowego skurczu i w efekcie hipertrofii. Udowodniono, że DWT jest wyższa u pacjentów z OAB i zmniejsza się w odpowiedzi na leczenie antymuskarynowe [14, 15, 16]. Niestety w toku dalszych badań okazało się, że parametr ten ma niską powtarzalność. Liu i wsp. przeprowadzili ocenę DWT u zdrowych pacjentów oraz w grupie OAB *dry*, *wet* i u pacjentów ze śródmiąższowym zapaleniem pęcherza – *interstitial cystitis* (IC). Mimo, że zaobserwowano wyższe wartości DWT u pacjen-

tów z obu postaciami OAB w porównaniu do osób zdrowych oraz pacjentów z IC, różnice te nie były istotne statystycznie [17]. Tak więc wydaje się, że ten parametr nie może być używany w diagnostyce jako samodzielny marker OAB.

Z kolei Kuo i wsp. [13] wykazali, że u pacjentów z OAB potwierdzonym badaniem wideourodynamicznym oraz 3-dniowym dziennikiem mikcyjnym stężenie NGF w próbce moczu po naturalnym wypełnieniu pęcherza lepiej korelowało z diagnozą OAB *wet* niż ocena DWT. Jednak w przypadku OAB *dry* (postaci klinicznej występującej zdecydowanie częściej) oraz zwiększonej wrażliwości wypieracza pęcherza wartości NGF nie były podwyższone [13]. Stąd wniosek, że oznaczanie NGF również ma pewne ograniczenia. Niestety nie ma idealnych metod diagnozujących OAB. Wydawałoby się, że taką jest cystometria. Wykazano jednak, że typowy skurcz wypieracza pęcherza podczas badania, występuje tylko u 38% pacjentek z OAB rozpoznanych wg kryteriów dzienniczka mikcyjnego, co jeszcze raz potwierdza konieczność poszukiwania obiektywnych markerów biochemicznych i/lub biofizycznych schorzenia [18].

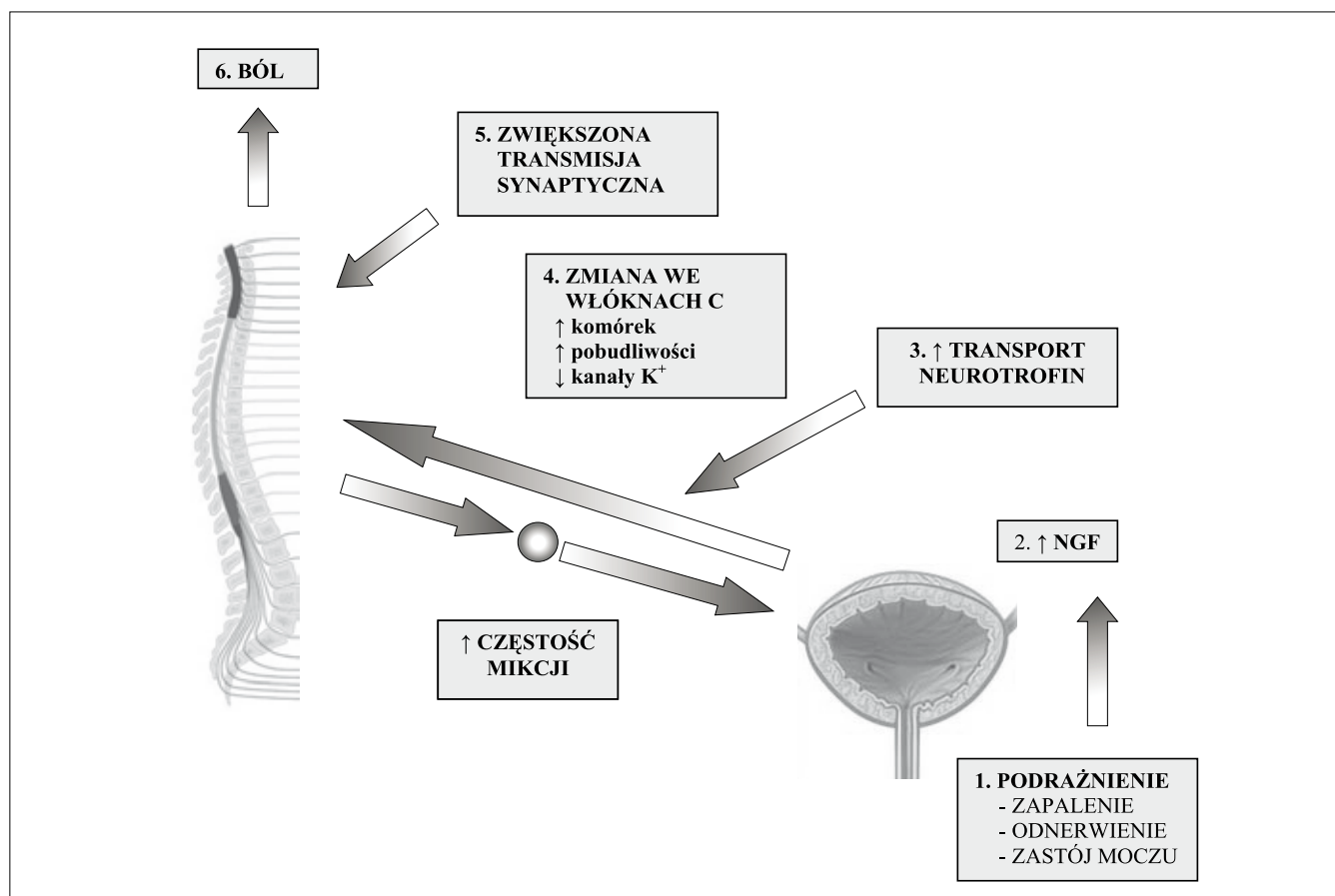
Działanie fizjologiczne NGF w obrębie pęcherza i dróg nerwowych związanych z kontrolą mikcji w rdzeniu kręgowym udowodnione zostało w badaniach na zwierzętach, a prawdopodobne mechanizmy patofizjologiczne wpływające na powstawanie OAB przedstawiono na rycinie 1 [11].

Czynnik wzrostu nerwów należy do rodziny czynników troficznych dla neuronów – jest polipeptydem z grupy czynników troficznych wpływających na wzrost i różnicowanie neuronów

centralnego i obwodowego układu nerwowego. Za odkrycie NGF i innych czynników troficznych w 1986 r. Stanley Cohen i Rita Levi-Montalcini otrzymali nagrodę Nobla [19].

Neurotrofiny syntetyzowane są w komórkach układu nerwowego oraz unerwianych tkanek i narządów [20]. Podczas rozwoju embrionalnego neurotrofiny stymulują różnicowanie komórek nerwowych i oddziałują na ich przeżywalność, a u dorosłych osobników odpowiedzialne są za prawidłową morfologię i czynność neuronów [19]. NGF jest syntetyzowany i uwalniany przez struktury docelowe neuronów współczulnego układu nerwowego, podczas fazy śmierci komórek. Jest on pobierany przez neurony współczulne, przyciąga je podczas ich wzrostu oraz przyczynia się do ich przeżycia. NGF jest polipeptydem o masie cząsteczkowej 26 kDa, który obok neurotrofiny pochodzenia mózgowego – BDNF, neurotrofiny 3, 4/5 oraz 6, należy do rodziny czynników troficznych wpływających na populację neuronów zarówno centralnego, jak i obwodowego układu nerwowego. BDNF to neurotrofina o przypisywanej roli w plastyczności neuronalnej. Jej poziom podlega w największym stopniu regulacji pod wpływem zmian aktywności neuronalnej. NT3 – neurotrofina 3 odgrywa rolę jako czynnik troficzny m.in. dla niektórych neuronów czuciowych. Natomiast NT4 – neurotrofina 4 wykryta została m.in. w mięśniach szkieletowych [21].

Neurotrofiny działają poprzez charakterystyczne dla tej grupy receptory: NTRK1 (poprzednia nazwa trkA) specyficznym wyłącznie dla NGF oraz TNFRSF1B (poprzednia nazwa p75NTR), receptorem wspólnym dla wszystkich neurotrofin.



Rycina 1. Mechanizmy patofizjologiczne wpływające na powstawanie OAB.

Jankiewicz K, et al. Czynniki wzrostu nerwów (NGF) jako biomarker w diagnostyce i terapii pęcherza nadreaktywnego (OAB).

NTRK1 ma masę cząsteczkową 140 kDa, cechuje się wysokim powinowactwem i aktywnością kinazy tyrozynowej. Z kolei, TNFRSF1B o masie cząsteczkowej 75 kDa i niskim powinowactwie należy do rodziny receptorów czynnika martwicy nowotworu i jest bardziej rozpowszechniony niż NTRK1. Najprawdopodobniej powstanie kompleksu NGF/TNFRSF1B prowadzi do wzmocnienia lub osłabienia efektów działania NGF, zależnych od NTRK1. Zaobserwowano, że rozmieszczenie neurotrofin, w tym także NGF, oraz ich receptorów w różnych tkankach, nie zawsze koreluje z gęstością włókien nerwowych na ich terenie. Pozwala to sądzić, że rola neurotrofin nie ogranicza się wyłącznie do komórek układu nerwowego. Do tej pory potwierdzono istotny wpływ NGF na układ endokrynowy, immunologiczny oraz gojenie ran [22, 23]. Wykazano też możliwość zastosowania NGF w terapii takich schorzeń jak choroby neurodegeneracyjne czy urazy rdzenia kręgowego.

Pod uwagę bierze się też podawanie do miejsca uszkodzenia neurotrofin lub cytokin przeciwzapalnych (np. IL-10), leków przeciwzapalnych i immunomodulujących. Udział komórek układu odpornościowego w odbudowie OUN budzi tym większe nadzieje, że komórki te mogą same odszukać miejsca uszkodzenia i produkować w nich czynniki troficzne i przeciwzapalne [24].

Od dawna wiadomo, że NGF wspomaga przeżycie i różnicowanie neuronów podczas rozwoju mózgu [25], hamuje degradację neuronów w mózgu [26] i promuje regenerację nerwów obwodowych [27]. Poprzez działanie na fibroblasty i komórki epitelialne NGF przyspiesza gojenie owrzodzeń skóry i rogówki [28].

Ostatnio, neuroprotektoryjne działanie NGF znalazło również praktyczne zastosowanie w terapii u dzieci. W 2011 roku Charetti i wsp. [29] po raz pierwszy donieśli o korzystnym działaniu egzogenego NGF, podawanego do komór mózgu, u dwojga dzieci

**Tabela 1.** Badania kliniczne dotyczące roli czynnika wzrostu nerwów (NGF) w dysfunkcjach pęcherza u ludzi (na podstawie 21).

Schorzenie	Badana populacja	Wyniki	Odnosiniki literaturowe
OAB	Pacjenci z OAB i przeszkodą podpęcherzową	↑całkowitej zawartość białka NGF w pęcherzu, ↑NGF mRNA w obrębie wypieracza pęcherza	37
OAB	OAB i idiopatyczna nadreaktywność wypieracza	↑ białka NGF, niezmienną zawartość białka NGF w preparatach z powierzchniowych biopsji (urotelium, suburotelium)	34, 38
OAB	Neurogenna nadreaktywność wypieracza	3 miesięczna terapia toksyną botulinową A zmniejsza całkowitą zawartość NGF w pęcherzu	39
Śródmiaższowe zapalenie pęcherza/ zespół bolesnego pęcherza	Pacjenci z idiopatyczną nadreaktywnością czuciową, przewlekłym zapaleniem lub śródmiaższowym zapaleniem pęcherza/zespołem bolesnego pęcherza	↑NGF mRNA w pęcherzu i barwieniach immunohistochemicznych, normalizacja po leczeniu toksyną botulinową A	33
OAB	Pacjenci z OAB leczeni tolterodyną	NGF istotnie statystycznie wyższe u pacjentów z OAB niż w grupie kontrolnej, po 3 mies. leczenia istotnie się obniżyło	14
OAB, WNM (wysiłkowe nietrzymanie moczu), MNM (mieszane nietrzymanie moczu)	Pacjentki z SUI, MNM i OAB	↑NGF u pacj. z OAB, MNM i de novo OAB w stosunku do grupy kontrolnej i pacjentek z WNM	40
OAB	Pacjentki z OAB	Stężenie NGF w moczu wyższe u pacjentek z OAB w stosunku do grupy kontrolnej (wyjaśnienie: produkowany w urotelium NGF uwalniany jest do światła pęcherza, rozciąganie ściany pęcherza zwiększa produkcję i sekrecję NGF)	41
OAB	Pacjenci z OAB bez leczenia lub bez odpowiedzi na leczenie antycholinergiczne	Podanie w mięsień wypieracz pęcherza toksyny botulinowej typu A redukuje skurcze pęcherza i odczucie parcia w fazie wypełniania pęcherza. Zmniejsza się synteza i wydzielanie NGF	42
OAB śródmiaższowe zapalenie pęcherza/ zespół bolesnego pęcherza	Zdrowi i pacjenci z OAB, śródmiaższowym zapaleniem pęcherza/zespołem bolesnego pęcherza, nowotworem pęcherza nowotworem prostaty	Stężenie NGF w moczu jest podwyższone u pacjentów z neurogennym pęcherzem nadreaktywnym oraz zespołem bólowym pęcherza moczowego/ zapaleniem śródmiaższowym pęcherza	43
OAB	Pacjenci z OAB	NGF w moczu jest podwyższone u pacjentów z OAB w porównaniu do pacjentów z prawidłowym badaniem cystometrycznym	44

Jankiewicz K, et al. Czynniki wzrostu nerwów (NGF) jako biomarker w diagnostyce i terapii pęcherza nadreaktywnego (OAB).

(8 i 13 miesięcy) będących w śpiączce po długotrwałym zatrzymaniu akcji serca i oddechu. W wyniku zastosowanej terapii dzieci odzyskały świadomość i znacząco poprawił się ich stan neurologiczny. Emisyjna tomografia pozytronowa wykazała zwiększenie przepływu krwi przez struktury mózgu, obecność obszarów neurogenezy, w tym w układzie cholinergicznym odpowiedzialnym za procesy uwagi. Autorzy zastosowali również egzogenny NGF u dziecka pięcioletniego, z powypadkowym uszkodzeniem kończyny dolnej. Podawanie podskórne NGF poprawiało ukrwienie i zapobiegało nekrozie skóry i tkanki podskórnej. Przyspieszało również gojenie się zmian nekrotycznych [29].

Jak już wspomniano, ostatnio pojawiło się wiele doniesień o znaczeniu NGF w patogenezie i diagnozowaniu OAB [9]. Występowanie NGF i jego receptorów w pęcherzu moczowym zarówno u zwierząt doświadczalnych jak również u ludzi potwierdzają zarówno badania na poziomie mRNA jak i białka [30, 31, 32, 33, 34]. Obecność białka NGF wykazano również w strukturach układu nerwowego związanych z mikcją u szczurów i myszy doświadczalnych [35]. NGF uznany został mediatorem wytwarzanym przez uszkodzone aferentne włókna C. U zwierząt doświadczalnych, jego poziom w pęcherzu i w zwojach grzbietowych wzrasta w przypadku uszkodzenia rdzenia, a przewlekłe dordzeniowe lub dopęcherzowe podawanie NGF indukuje nadreaktywność pęcherza [36].

Istnieje duża grupa badań klinicznych dotyczących związku NGF z dysfunkcją pęcherza u ludzi. Zebrano je w tabeli I. Zważywszy na duże zainteresowanie problemem i obiecujące wyniki badań można przypuszczać, że oznaczanie stężenia NGF znajdzie swoje miejsce w diagnostyce i terapii OAB.

## Piśmiennictwo

- Abrams P, Cardozo L, Fall M, [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, 167-178.
- Haylen B, de Ridder D, Freeman R, [et al.]. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J.* 2010, 21, 5-26.
- Milsom I, Abrams P, Cardozo L, [et al.]. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int.* 2001, 87, 760-766.
- Stewart W, Van Rooyen J, Cundiff G. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol.* 2003, 20, 327-336.
- Wagner T, Hu T, Bentkover J, [et al.]. Health-related consequences of overactive bladder. *Am J Manag Care.* 2002, 8, 598-607.
- Abrams P, Kelleher C, Kerr L, Rogers R. Overactive bladder significantly affects quality of life. *Am J Manag Care.* 2000, 6, 580-590.
- Franco I. Pediatric overactive bladder syndrome: pathophysiology and management. *Pediatr Drugs.* 2007, 9, 379-390.
- Andersson K. The overactive bladder: pharmacologic basis of drug treatment. *Urology.* 1997, 50, 74-84.
- Antunes-Lopes T, Carvalho-Barros S, Cruz C, [et al.]. Biomarkers in overactive bladder: a new objective and noninvasive tool? *Adv Urol.* 2011, 2011, 382431.
- Andersson K. Bladder activation: afferent mechanisms *Urology.* 2002, 59, 5 Suppl 1, 43-50.
- Kuo H, Liu H, Chancellor M. Can urinary nerve growth factor be a biomarker for overactive bladder? *Rev Urol.* 2010, 12, 69-77.
- Liu H, Chen C, Kuo H. Urinary nerve growth factor levels in overactive bladder syndrome and lower urinary tract disorders. *J Formos Med Assoc.* 2010, 109, 862-878.
- Kuo H, Liu H, Chancellor M. Urinary nerve growth factor is a better biomarker than detrusor wall thickness for the assessment of overactive bladder with incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2010, 29, 482-487.
- Liu H, Chancellor M, Kuo H. Decrease of urinary nerve growth factor levels after antimuscarinic therapy in patients with overactive bladder. *BJU Int.* 2009, 103, 1668-1672.
- Kuhn A, Bank S, Robinson D, [et al.]. How should bladder wall thickness be measured? A comparison of vaginal, perineal and abdominal ultrasound. *Neurourol Urodyn.* 2010, 29, 1393-1396.
- Kuhn A, Genoud S, Robinson D, [et al.]. Sonographic transvaginal bladder wall thickness: does the measurement discriminate between urodynamic diagnoses? *Neurourol Urodyn.* 2011, 30, 325-328.
- Liu H, Tyagi P, Chancellor M, Kuo H. Urinary nerve growth factor but not prostaglandin E2 increases in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome and detrusor overactivity. *BJU Int.* 2010, 106, 1681-1685.
- Skorupski P, Tomaszewski J, Adamiak A, [i wsp.]. Różnica w częstości rozpoznawania nadreaktywności pęcherza moczowego w zależności od zastosowanej metody diagnostycznej – dzienniczek mikcji lub badanie urodynamiczne. *Ginekol Pol.* 2003, 74, 1018-1022.
- Huang E, Reichardt L. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci.* 2001, 24, 677-736.
- Shooter E. Early days of the nerve growth factor proteins. *Annu Rev Neurosci.* 2001, 24, 601-629.
- Ochodnický P, Cruz C, Yoshimura N, Michel M. Nerve growth factor in bladder dysfunction: contributing factor, biomarker, and therapeutic target. *Neurourol Urodyn.* 2011, 30, 1227-1241.
- Skaper S. The biology of neurotrophins, signalling pathways, and functional peptide mimetics of neurotrophins and their receptors. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2008, 7, 46-62.
- Micera A, Lambiase A, Stampaciacchiere B, [et al.]. Nerve growth factor and tissue repair remodeling: trkA(NGFR) and p75(NTR), two receptors one fate. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2007, 18, 245-256.
- Allan S, Rothwell N. Cytokines and acute neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci.* 2001, 2, 734-744.
- Frade J, Barde Y. Nerve growth factor: two receptors, multiple functions. *Bioessays.* 1998, 20, 137-145.
- Tuszynski M, Blesch A. Nerve growth factor: from animal models of cholinergic neuronal degeneration to gene therapy in Alzheimer's disease. *Prog Brain Res.* 2004, 146, 441-449.
- Sun W, Sun C, Lin H, [et al.]. The effect of collagen-binding NGF-beta on the promotion of sciatic nerve regeneration in a rat sciatic nerve crush injury model. *Biomaterials.* 2009, 30, 4649-4656.
- Aloe L, Tirassa P, Lambiase A. The topical application of nerve growth factor as a pharmacological tool for human corneal and skin ulcers. *Pharmacol Res.* 2008, 57, 253-258.
- Chiaretti A, Falsini B, Aloe L, [et al.]. Neuroprotective role of nerve growth factor in hypoxicischemic injury. From brain to skin. *Arch Ital Biol.* 2011, 149, 275-282.
- Cheng J, Tong Y. Alterations of nerve-growth factor and p75(NTR) expressions in urinary bladder of fructose-fed obese rats. *Neurosci Lett.* 2008, 441, 25-28.
- Kawakami T, Wakabayashi Y, Isono T, [et al.]. Expression of neurotrophin messenger RNAs during rat urinary bladder development. *Neurosci Lett.* 2002, 329, 77-80.
- Bjorling D, Beckman M, Clayton M, Wang Z. Modulation of nerve growth factor in peripheral organs by estrogen and progesterone. *Neuroscience.* 2002, 110, 155-167.
- Liu H, Kuo H. Intravesical botulinum toxin A injections plus hydrodistension can reduce nerve growth factor production and control bladder pain in interstitial cystitis. *Urology.* 2007, 70, 463-468.
- Birder L, Wolf-Johnston A, Griffiths D, Resnick N. Role of urothelial nerve growth factor in human bladder function. *Neurourol Urodyn.* 2007, 26, 405-409.
- Furuta A, Kita M, Suzuki Y, [et al.]. Association of overactive bladder and stress urinary incontinence in rats with pudendal nerve ligation injury. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008, 294, 1510-1516.
- Guerios S, Wang Z, Boldon K, [et al.]. Blockade of NGF and trk receptors inhibits increased peripheral mechanical sensitivity accompanying cystitis in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008, 295, 111-122.
- Steers W, Kolbeck S, Creedon D, Tuttle J. Nerve growth factor in the urinary bladder of the adult regulates neuronal form and function. *J Clin Invest.* 1991, 88, 1709-1715.
- Tanner R, Chambers P, Khadra M, Gillespie J. The production of nerve growth factor by human bladder smooth muscle cells in vivo and in vitro. *BJU Int.* 2000, 85, 1115-1119.
- Giannantoni A, Di Stasi S, Nardicchi V, [et al.]. Botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle decrease nerve growth factor bladder tissue levels in patients with neurogenic detrusor overactivity. *J Urol.* 2006, 175, 2341-2344.
- Liu H, Chancellor M, Kuo H. Urinary nerve growth factor level could be a biomarker in the differential diagnosis of mixed urinary incontinence in women. *BJU Int.* 2008, 102, 1440-1444.
- Kim J, Park E, Seo S, [et al.]. Nerve growth factor and prostaglandins in the urine of female patients with overactive bladder. *J Urol.* 2006, 175, 1773-1776.
- Liu H, Chancellor M, Kuo H. Urinary nerve growth factor levels are elevated in patients with detrusor overactivity and decreased in responders to detrusor botulinum toxin-A injection. *Eur Urol.* 2009, 56, 700-706.
- Jacobs B, Smaldone M, Tyagi V, [et al.]. Increased nerve growth factor in neurogenic overactive bladder and interstitial cystitis patients. *Can J Urol.* 2010, 17, 4989-4994.
- Yokoyama T, Kumon H, Nagai A. Correlation of urinary nerve growth factor level with pathogenesis of overactive bladder. *Neurourol Urodyn.* 2008, 27, 417-420.