

Zespół pęcherza nadreaktywnego – definicja, epidemiologia, patogeneza

Overactive bladder – definition, epidemiology, pathogenesis

Nowara Adam, Witek Andrzej, Wilk Krzysztof

Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii
Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

Streszczenie

Zespół pęcherza nadreaktywnego (OAB) charakteryzuje się obecnością parć nagłych, częstomoczu, nokturii oraz nietrzymania moczu w wyniku parć nagłych przy braku lokalnych czynników mogących tłumaczyć występowanie powyższych dolegliwości. Objawy te w znaczący sposób wpływają na jakość życia milionów ludzi na całym świecie. Na podstawie ostatnich badań szacuje się częstość występowania zespołu pęcherza nadreaktywnego u osób dorosłych na około 16,4%.

Objawy pęcherza nadreaktywnego wiążą się z występowaniem znacznych problemów społecznych, psychologicznych, zawodowych, fizycznych i seksualnych. Artykuł jest przeglądem aktualnych informacji dotyczących definicji, epidemiologii i patogenezy zespołu pęcherza nadreaktywnego.

Słowa kluczowe: **pęcherz moczowy nadreaktywny – etiopatogeneza /
/ pęcherz moczowy nadreaktywny – diagnostyka / nietrzymanie moczu /**

Abstract

The overactive bladder is characterized by the following symptoms: frequency, urgency, nocturia and urge incontinence, substantially affecting the quality of life of millions of people throughout the world, with recent findings estimating the prevalence in adults at about 16,4%.

The symptoms are associated with significant social, psychological, occupational, domestic, physical, and sexual problems. This article reviews current findings regarding definition, epidemiology, and pathogenesis of the overactive bladder.

Key words: **urinary incontinence – epidemiology and pathogenesis / urination disorders /
/ urinary bladder / neurogenic – etiology / pathology and diagnosis /**

Adres do korespondencji:

Adam Nowara
Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii ŚAM,
40-752 Katowice, ul. Medyków 14
e-mail: awitek@slam.katowice.pl

Otrzymano: 4.09.2006

Zaakceptowano do druku: 29.04.2007

Wstęp

Nietrzymanie moczu nie jest problem nowym i z pewnością dotyczył kobiet na przestrzeni wieków. Nie znano wcześniej skutecznych metod terapii. Dopiero XX wiek przyniósł skuteczne sposoby rehabilitacji, leczenia farmakologicznego i chirurgicznego. Jednak pomimo wprowadzania coraz skuteczniejszych metod leczenia, nietrzymanie moczu u kobiet wciąż pozostaje poważnym problemem społecznym. Szacuje się, że po 50 roku życia dotyczy on niemal 70% kobiet [1].

Z tego prawie co trzecia cierpi na nietrzymanie moczu będące jednym z objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego (OAB – ang. *overactive bladder*) [1].

Przez wiele lat gubienie moczu pozostawało tematem wstydlivym, do którego kobiecie trudno było się przyznać. W społeczeństwie utrwalił się pogląd przyjmujący nietrzymanie moczu jako atrybut kobiecości i nierozłączny objaw procesu starzenia się. Od kilku lat obserwuje się zmianę sposobu myślenia czy wręcz mentalności. U podstaw tych przemian leży niewątpliwie pojawienie się skutecznych i bezpiecznych metod leczenia chirurgicznego i nowych leków o większej skuteczności i ograniczonych działaniach ubocznych. Nowe wzorce i szybsze tempo życia wymaga od współczesnej kobiety stałej gotowości do działania, atrakcyjności i kreatywności.

Definicja zespołu pęcherza nadreaktywnego

Zgodnie z definicją podaną przez ICS (*International Continence Society*) w 2002 roku OAB to wieloobjawowy zespół, na który składają się parcia naglące i naglące nietrzymanie moczu, zwykle współistniejące z częstomoczem i nokturią. Zaznaczyć trzeba, że terminy te można stosować przy braku czynników lokalnych mogących tłumaczyć te objawy [2]. Za częstomocz uważa się więcej niż osiem mikcji na dobę przy podaży płynów poniżej 4000ml na dobę. Kolejna cecha OAB to nokturia, objaw polegający na konieczności oddania moczu w nocy co najmniej jeden raz. Istotne jest, że aby rozpoznać nokturię, po przebudzeniu i mikcji musi nastąpić sen. Parcie naglące to odczuwanie nagłej, nieodpartej potrzeby oddania moczu, którą trudno jest powstrzymać. Zwykle to ten objaw sprawia pacjentkom najwięcej kłopotu. Nietrzymanie moczu z parć naglących jest składową zespołu, która polega na niekontrolowanym wycieku moczu przy objawach parcia naglącego. Nietrzymanie moczu jest zmienną składową tego zespołu, która nie jest niezbędna dla jego rozpoznania. Dlatego często wyróżniamy OAB *dry* w przypadkach, kiedy nie ma nietrzymania moczu oraz OAB *wet*, kiedy z objawami parć naglących, czy częstomoczu współistnieje gubienie moczu.

Wcześniej nie posługiwano się pojęciem zespołu pęcherza nadreaktywnego. Opisywano natomiast nadmierną aktywność wypieracza pod postacią jego skurczów rejestrowanych w trakcie badania urodynamicznego [3]. Wyróżniano ponadto hiperrefleksję wypieracza w przypadku nadreaktywności spowodowanej chorobą neurologiczną oraz niestabilność wypieracza w przypadku braku istnienia takiej patologii. W przypadku braku skurczów zwiększoną wrażliwość czuciową określano nadreaktywnością sensoryczną. Ponieważ leczenie zespołu pęcherza nadreaktywnego w pierwszym etapie obejmuje metody odwracalne i wiążące się niskim ryzykiem

wystąpienia objawów niepożądanych, wykonanie badania urodynamicznego przed rozpoczęciem leczenia nie jest konieczne. Biorąc pod uwagę rozpowszechnienie zespołu, uniknięcie skomplikowanej diagnostyki znacznie zwiększa dostępność leczenia. Konieczne jest jednak wykluczenie innych patologii pęcherza moczowego mogących naśladować OAB takich jak np. nowotwór, kamica dróg moczowych, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego i infekcja układu moczowego [2].

Epidemiologia Zespołu Pęcherza Nadreaktywnego

OAB jest częstą patologią, której rozpowszechnienie szacuje się na 15% populacji osób dorosłych [4]. Opublikowane w 2003 roku wyniki badania NOBLE (*National Overactive Bladder Evaluation*), które objęło grupę 5204 dorosłych powyżej 18 roku życia wykazały podobną częstość występowania zespołu pęcherza nadreaktywnego u kobiet i u mężczyzn, odpowiednio 16% i 16,9%. U kobiet częstość występowania nietrzymania moczu z parcia wzrastała wraz z wiekiem z 2% przed 44 rokiem życia do 19% po 44 roku życia, podczas gdy u mężczyzn znamieny wzrost zależny od wieku dawał się zaobserwować po 64 roku życia, kiedy to udział nietrzymania moczu z parć naglących zwiększał się z 0,3% do 9,9% [5].

Opublikowane rok później badanie wykazało, że z powodu OAB w USA cierpią 34 miliony mieszkańców, a łączny koszt ich terapii wyniósł 12,6 miliardów dolarów [6].

Oszacowano, że w 2000 roku na leczenie OAB wydano 12,02 miliardów dolarów z czego 9,17 miliardów to koszty bezpośrednio poniesione przez społeczeństwo, a pozostałe 2,85 miliardów dolarów to wydatki instytucji, m.in. domy opieki społecznej. Uwzględniając płeć z liczby 9,17 miliardów dolarów znaczna część kwoty, bo aż 7,37 miliardów dolarów przypadło na kobiety, a tylko 1,79 miliardów dolarów na mężczyzn. Średni koszt leczenia na osobę wyniósł 267 dolarów na rok [7].

Badanie epidemiologiczne obejmujące 16 776 kobiet i mężczyzn przeprowadzono w sześciu krajach europejskich: Francji, Niemczech, Włoszech, Hiszpani, Szwecji i Wielkiej Brytanii. Ustalono średnią częstość występowania zespołu pęcherza nadreaktywnego na 16,6% (15,4% mężczyźni, 17,4% kobiety) z czego 79% miała objawy od ponad roku, a 49% od ponad 3 lat. Istnieją różnice w rozpowszechnieniu tej jednostki chorobowej pomiędzy krajami wahające się od 12% we Francji i Włoszech do 22% w Hiszpani. Najczęściej zgłaszanym objawem był częstomocz, występował aż u 85% badanych, parcia naglące zgłaszało 54% pacjentów z objawami OAB, a u 36% stwierdzono nietrzymanie moczu z parć naglących.

Częstość występowania objawów wzrastała wraz z wiekiem od 8,7% u kobiet w wieku 40-44 lat, do 31,3% u kobiet powyżej 75 roku życia. Na podstawie przeprowadzonej ekstrapolacji wyliczono, że w sześciu krajach europejskich na zespół pęcherza nadreaktywnego cierpi ok. 22,18 miliona osób [8].

Szacuje się, że u 30% zgłaszających się po poradę z powodu objawów OAB nie jest przeprowadzona ocena ich dolegliwości a 80% nie otrzymuje skutecznego leczenia [9]. Najczęstszą jednak przyczyną, z powodu której pacjentki nie szukają pomocy medycznej, jest przekonanie, że nie istnieje żadna efektywna forma terapii tego schorzenia [8].

Zespół pęcherza nadreaktywnego – definicja, epidemiologia, patogeneza.

Objawy OAB wpływają na wiele stref życia codziennego pacjentki. Używając kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 u pacjentów z OAB wykazano, że jakość ich życia jest niższa, szczególnie w sferze aktywności społecznej niż u pacjentów z cukrzycą [10, 11]. Oddziaływanie tych dolegliwości na sferę emocjonalną odpowiedzialne jest za uczucie przygnębienia, zawstydzenia i niepokoju. Utrudnienie kontaktów społecznych nasila powyższe odczucia dodatkowo powodując jeszcze uczucie osamotnienia. Wiele pacjentek zmuszonych jest do ograniczenia aktywności seksualnej. Pacjentki uczą się żyć ze swoimi dolegliwościami i znajdują metody umożliwiające im zapobieganie lub maskowanie utraty moczu do których należą: ograniczenie płynów, ograniczenie życia płciowego, zabieranie bielizny na zmianę, siadanie w przejściach tak by zapewnić sobie jak najszybsze dojście do toalety, noszenie odzieży maskującej gubienie moczu lub pieluchy.

Poza pogorszeniem komfortu życia, pacjenci z OAB mają też większe ryzyko złamań kości, czego przyczyną jest zmęczenie spowodowane przez nocne wyjścia do toalety. Jeden lub więcej epizodów nietrzymania moczu z powodu OAB w tygodniu powoduje wzrost ryzyka upadków o 26% i wzrost ryzyka złamań o 34% [12, 13].

Neurofizjologia i patogeneza OAB

Choć proces produkcji moczu przebiega w organizmie w sposób ciągły to jego wydalanie ma charakter fazowy. Wyróżniamy fazy gromadzenia i wydalania moczu. W trakcie fazy gromadzenia w miarę napełniania pęcherza moczowego pobudzone są receptory wrażliwe na rozciąganie, których pobudzenie przewodzone jest aferentnymi włóknami A δ w obrębie nerwu miednicznego do rdzenia kręgowego. Stąd droga Lissauer'a i/lub szlakiem bocznym włókna dośrodkowe przekazują pobudzenie na neurony pośrednie znajdujące się w obrębie rogu tylnego odcinka krzyżowego rdzenia kręgowego [14]. Następnie pobudzeniu ulegają współczulne neurony przedzwojowe skąd włóknami pozazwojowymi w obrębie nerwu podbrzusznego sygnał transmitowany jest do mięśni gładkich cewki moczowej. Wydzielana tu z zakończeń włókien zawojowych noradrenalina stymuluje przez receptory adrenergiczne α 1 skurcz zwieracza wewnętrznego cewki moczowej. Hamowanie skurczu wypieracza w fazie gromadzenia moczu odbywa się również za pośrednictwem układu współczulnego. Aksony włókien współczulnych unerwiających pęcherz moczowy przebiegają w obrębie nerwów podbrzusnych. Wydzielana z ich zakończeń w obrębie mięśnia wypieracza noradrenalina pobudza receptory adrenergiczne β 3 czego skutkiem jest relaksacja pęcherza moczowego [15, 16]. Pod kontrolą mostowego ośrodka gromadzenia moczu znajdują się motoneurony rogów przednich rdzenia kręgowego zlokalizowane w obrębie jądra Onuffa, których aksony przebiegające w obrębie nerwu miednicznego tworzą unerwienie somatyczne cewki moczowej [17]. Stopniowe rozciąganie ścian pęcherza moczowego jest głównym bodźcem powodującym mikcję. W mostowym ośrodku mikcji (ang. *Pontine micturition center* – PMC) następuje integracja i ocena sygnałów napływających z kory mózgowej i podwzgórza umożliwiająca mikcję w przypadku zaistnienia sprzyjających warunków. Stąd, w sytuacji gdy mikcja jest możliwa, pobudzenie przewodzone jest do przywspółczulnego jądra krzyżowego i dalej włóknami układu przy-

współczulnego przebiegającymi w obrębie nerwów miednicznych do mięśnia wypieracza oraz do szyi pęcherza moczowego, gdzie następuje relaksacja mediowana prawdopodobnie przez NO (18).

Opisano 5 typów receptorów muskarynowych kodowanych przez pięć różnych genów [19, 20]. Typy 1, 3 i 5 wywierają swoje działanie przez aktywację fosforylasy C, która powoduje defosforylację fosfatydyloinozytolu. Uwolniony inozytol pośredniczy w wpływie jonów wapnia z magazynów w obrębie siateczki endoplazmatycznej, które wiążąc się z kalmoduliną inicjują fosforylację lekkich łańcuchów miozyny prowadząc do skurczu wypieracza. U ludzi głównym receptorem odpowiedzialnym za skurcz wypieracza jest typ 3 receptora muskarynowego [21]. Receptory typu 2 i 4 hamują aktywność adenocyklazy prowadząc tym samym do zmniejszenia zasobów komórkowych cAMP, związku posiadającego właściwości relaksujące mięśnie gładkie. Udział cAMP w relaksacji mięśniówki pęcherza moczowego nie został jednak dokładnie poznany.

Acetylocholina uważana jest za główny mediator skurczu wypieracza. Jednak opisano również skurcze pęcherza moczowego niezależne od acetylocholiny. Uważa się, że czynnikiem odpowiedzialnym za nie może być ATP, który działa poprzez receptory purynergiczne należące do dwóch rodzin: kanałów jonowych (P2X) obejmującą siedem podtypów oraz receptorów związanych z białkiem G (P2Y) w obrębie której wyróżniono osiem podtypów [22, 23, 24]. Mechanizmy skurczu wypieracza zależne od receptorów purynergicznych odgrywają marginalną rolę w prawidłowym wypieraniu, zyskują natomiast na znaczeniu w warunkach patologii takiej jak np. OAB. Szczególną aktywność do skurczu opornego na atropinę opisano w pęcherzach neurogennych i starczych [25, 26].

Urothelium do niedawna było uważane wyłącznie za barierę oddzielającą hiperosmolarne środowisko wnętrza pęcherza moczowego od otaczających je tkanek. Badania ostatnich lat wskazują na możliwość działania *urothelium* jako mechanoreceptora wrażliwego na rozciąganie i przekazującego sygnał za pomocą ATP, NO, acetylocholiny i innych mediatorów [27, 28]. Bodźce takie jak niskie pH, wysokie stężenie jonów potasowych, wysoka osmolalność oraz niska temperatura mogą stymulować receptory waniloidowe, których ekspresję potwierdzono zarówno w obrębie komórek *urothelium* jak i zakończeń nerwów aferentnych [29, 30].

Należy w tym miejscu zwrócić także uwagę na rolę komórek śródmiąższowych w przekazywaniu sygnałów o stanie wypełnienia pęcherza moczowego do ośrodkowego układu nerwowego. Komórki śródmiąższowe stanowią sieć znajdującą się tuż pod wyściółką pęcherza moczowego integrującą bodźce powstające w obrębie pęcherza moczowego i modulującą przekazywanie sygnałów do OUN, stąd zaistnienie patologii w ich obrębie może potencjalnie doprowadzić do rozwinięcia się objawów OAB [31, 32].

Pobudzenie z pęcherza w wyniku wzrostu ciśnienia w jego obrębie powyżej 15cm H₂O przekazywane jest w warunkach fizjologii głównie zmielinizowanymi włóknami A δ . Natomiast w przypadkach patologii takich jak OAB i śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego na znaczeniu zyskują niezmielinizowane włókna C, normalnie nieaktywne i stąd noszące miano niemych [5].

Nowara A, et al.

Istnieje kilka teorii tłumaczących rozwój OAB, u podstaw których leży zaburzenie mechanizmów kontroli fazy gromadzenia moczu oraz mikcji. Badania Chen i wsp. [34] ujawniły znamienne istotne pogorszenie się wszystkich objawów OAB po wystąpieniu menopauzy co może uzasadniać udział estrogenów w patogenezie tej jednostki chorobowej. Objawy pęcherza nadreaktywnego często towarzyszą chorobom neurologicznym, takim jak np. chorobie Parkinsona, stwardnieniu rozsianemu czy chorobie Alzheimera. Przyczyną wystąpienia objawów nadreaktywności jest zniesienie wpływu hamującego ośrodków korowych na mostowy ośrodek mikcji. Uszkodzenie natomiast rdzenia kręgowego powyżej przywspółczulnego jądra krzyżowego prowadzi do naprzemiennego funkcjonowania faz gromadzenia i wydalania moczu w oparciu o odruch z krzyżowego poziomu rdzenia kręgowego. Brak rozpoznania choroby neurologicznej nie wyklucza zaangażowania mechanizmów neurogennych w rozwój OAB. Możliwe są sytuacje takie jak: zbyt duża gęstość unerwienia spowodowana patologiczną aktywnością czynników troficznych, nieprawidłowe funkcjonowanie neuronów wynikające z obniżenia progu pobudliwości na skutek działania substancji takich jak acetylocholina czy substancja P, pobudzenie miocytów wypieracza nadmierną liczbą cząsteczek neurotransmitera uwalnianych w zbyt dużej ilości z zakończenia neuronu lub w prawidłowej ilości ale ze zbyt wielu zakończeń nerwowych, zmiana rodzaju transmittera w włóknach unerwiających pęcherz moczowy, nadmierna ilość receptorów, nadmierne powinowactwo receptora do liganda lub też zaburzenia wychwyty zwrotnego i degradacji neurotransmitera. Ponadto należy jeszcze uwzględnić nieprawidłowości w obrębie samego mięśnia wypieracza polegające na istnieniu nieprawidłowych połączeń pomiędzy miocytami, czego skutkiem jest szeregienie się pobudzenia poza normalny jego zasięg [35].

Wiedza z zakresu etiopatogenezy OAB ulega ciągłej ewolucji. Zdajemy sobie sprawę, że u jego podstaw leży wiele różnych patologii. Dogłębne poznanie mechanizmów sprawujących kontrolę nad prawidłowym funkcjonowaniem faz gromadzenia moczu i mikcji pozwala na wprowadzanie coraz to bardziej skutecznych metod terapii. W przyszłości można się spodziewać, że będzie ona „szyta na miarę”, dostosowana do rodzaju istniejącego zaburzenia. Póki co staramy się jak najlepiej wykorzystywać istniejące sposoby leczenia OAB, dążąc do poznania leżących u jego podstaw nieprawidłowości.

Piśmiennictwo

- Oskay U, Beji N, Yalcin O. A study on urogenital complaints of postmenopausal women aged 50 and over. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005, 84, 72-78.
- 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.
- Abrams P, Blaivas J, Stanton S, [et al.]. The standardisation of terminology of lower urinary tract function. The International Continence Society Committee on Standardisation of Terminology. *Scand J Urol Nephrol.* 1988, 114, suppl, 5-19.
- Getsios D, El Hadi W, Caro I, [et al.]. Pharmacological management of overactive bladder: a systematic and critical review of published economic evaluations. *Pharmacoeconomics.* 2005, 23, 995-1006.
- Stewart W, Van Rooyen J, Cundiff G, [et al.]. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol.* 2003, 20, 327-336.
- Hu T, Wagner T, Bentkover J, [et al.]. Costs of urinary incontinence and overactive bladder in the United States: a comparative study. *Urology.* 2004, 63, 461-465.
- Hu T, Wagner T, Bentkover J, [et al.]. Estimated economic costs of overactive bladder in the United States. *Urology.* 2003, 61, 1123-1128.
- 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.
- Wein AJ, Rovner E. The overactive bladder: an overview for primary care health providers. *Int J Fertil Womens Med.* 1999, 44, 56-66.
- International Continence Society 27th annual meeting. Yokohama, Japan, 23-26 September 1997. Abstracts. *NeuroUrol Urodyn.* 1997, 16, 343-518.
- Komaroff A, Fagioli L, Doolittle T. Health status in patients with chronic fatigue syndrome and in general population and disease comparison groups. *Am J Med.* 1996, 101, 281-290.
- Brown J, Vittinghoff E, Wyman J. Urinary incontinence: does it increase risk for falls and fractures? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Am Geriatr Soc.* 2000, 48, 721-725.
- Brown J. Epidemiology and changing demographics of overactive bladder: a focus on the postmenopausal woman. *Geriatrics.* 2002, 57, suppl 1, 6-12.
- Morgan C, Nadelhaft I, de Groat W. The distribution of visceral primary afferents from the pelvic nerve to Lissauer's tract and the spinal gray matter and its relationship to the sacral parasympathetic nucleus. *J Comp Neurol.* 1981, 201, 415-440.
- Igawa Y, Yamazaki Y, Takeda H, [et al.]. Functional and molecular biological evidence for a possible beta3-adrenoceptor in the human detrusor muscle. *Br J Pharmacol.* 1999, 126, 819-825.
- Igawa Y, Yamazaki Y, Takeda H, [et al.]. Relaxant effects of isoproterenol and selective beta3-adrenoceptor agonists on normal, low compliant and hyperreflexic human bladders. *J Urol.* 2001, 165, 240-244.
- Rajaofetra N, Passagia J, Marlier L, [et al.]. Privat A. Serotonergic, noradrenergic, and peptidergic innervation of Onuf's nucleus of normal and transected spinal cords of baboons (Papio papio). *J Comp Neurol.* 1992, 318, 1-17.
- Andersson K, Persson K. The L-arginine/nitric oxide pathway and non-adrenergic, non-cholinergic relaxation of the lower urinary tract. *Gen Pharmacol.* 1993, 24, 833-839.
- Caulfield M, Birdsall N. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev.* 1998, 50, 279-290.
- Eglen R, Hegde S, Watson N. Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. *Pharmacol Rev.* 1996, 48, 531-565.
- Hegde S, Eglen R. Muscarinic receptor subtypes modulating smooth muscle contractility in the urinary bladder. *Life Sci.* 1999, 64, 419-428.
- Hoyle C, Chapple C, Burnstock G. Isolated human bladder: evidence for an adenine dinucleotide acting on P2X-purinoreceptors and for purinergic transmission. *Eur J Pharmacol.* 1989, 174, 115-118.
- Luheshi G, Zar M. Presence of non-cholinergic motor transmission in human isolated bladder. *J Pharm Pharmacol.* 1990, 42, 223-224.
- Ruggieri M, Whitmore K, Levin R. Bladder purinergic receptors. *J Urol.* 1990, 144, 176-181.
- Dmochowski R, Newman D. Impact of overactive bladder on women in the United States: results of a national survey. *Curr Med Res Opin.* 2007, 23, 65-76.
- Yoshida M, Homma Y, Inadome A, [et al.]. Age-related changes in cholinergic and purinergic neurotransmission in human isolated bladder smooth muscles. *Exp Gerontol.* 2001, 36, 99-109.
- Andersson K. Bladder activation: afferent mechanisms. *Urology.* 2002, 59, 5 suppl 1, 43-50.
- Apodaca G. The uroepithelium: not just a passive barrier. *Traffic.* 2004, 5, 117-128.
- Birder L, Kanai A, de Groat W, [et al.]. Vanilloid receptor expression suggests a sensory role for urinary bladder epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001, 98, 13396-13401.
- Birder L, Nakamura Y, Kiss S, [et al.]. Altered urinary bladder function in mice lacking the vanilloid receptor TRPV1. *Nat Neurosci.* 2002, 5, 856-860.
- Sui G, Rothery S, Dupont E, [et al.]. Gap junctions and connexin expression in human suburothelial interstitial cells. *BJU Int.* 2002, 90, 118-129.
- Sui G, Wu C, Fry C. Electrical characteristics of suburothelial cells isolated from the human bladder. *J Urol.* 2004, 171, 938-943.
- Andersson K, Wein A. Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacol Rev.* 2004, 56, 581-631.
- Chen Y, Chen G, Hu S, [et al.]. Is the occurrence of storage and voiding dysfunction affected by menopausal transition or associated with the normal aging process? *Menopause.* 2003, 10, 203-208.
- Radziszewski P, Szalecki P, Majewski M. Pęcherz nadreaktywny - patofizjologia, diagnostyka i leczenie. Nietrzymanie moczu u kobiet: patologia, diagnostyka, leczenie. Pod red. Rechberger T, Jakowicki J. Wyd. 2 poszerz. Lublin: *BiFolium*, 2005.