

## **Inervación vesical no adrenérgica-no colinérgica**

### **Bladder no adrenergic-no cholinergic innervation**

Autores: Francisco Carlos Pérez Martínez<sup>1</sup>, Juan Pérez Martínez<sup>2</sup>, Ana Isabel de las Heras Sánchez<sup>3</sup> y Remigio Vela Navarrete<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Urología. Fundación Jiménez Díaz. Avda. Reyes Católicos, 2. Madrid.

<sup>2</sup>Hospital Universitario de Albacete. Albacete.

<sup>3</sup>Centro de Investigaciones Biológicas (CSIC). Avda. Ramiro de Maetzu S/N. Madrid.

#### **RESUMEN**

##### **INERVACIÓN VESICAL NO ADRENÉRGICA-NO COLINÉRGICA**

Además de la inervación simpática y parasimpático, a nivel del tracto urinario inferior (LUT) hay actividad no adrenérgica no colinérgica (NANC) especialmente relacionada con receptores purinérgicos y del óxido nítrico. Por otro lado, se sabe que hay muchos otros mediadores implicados con menor importancia, como pueden ser el péptido intestinal vasoactivo (VIP), encefalinas, galamina, ácido gamma-aminobutírico (GABA), etc. Por el gran número de sustancias implicadas en la dinámica continencia-micción, hemos querido revisar el papel que juegan varias de estas moléculas, las cuales pueden ser futuras dianas terapéuticas para tratar ciertos desórdenes a nivel del LUT.

**Palabras Clave:** NANC, inervación vesical, fisiología urinaria.

#### **ABSTRACT**

##### **BLADDER NO ADRENERGIC-NO CHOLINERGIC INNERVATION**

Besides the sympathetic and the parasympathetic innervation, on the lower urinary tract (LUT) there is activity not adrenergic-not cholinergic (NANC) especially related to purinergic receptors and the nitric oxide. On the other hand, it is known that there are many other molecules implied with less importance, such as the vasoactive intestinal peptide (VIP), encephalines, galamine, gamma-aminobutyric acid (GABA), etc. Thus, we have revised some substances implied in the mictional dynamic which can be future therapeutic compounds to treat several LUT disorders.

**Key words:** NANC, bladder innervation, urinary physiology.

**Periodo revisado (1970 – 2004)**

## **Introducción.**

La vejiga urinaria tiene dos funciones fisiológicas importantes: almacenamiento y vaciado de orina. Una contracción efectiva y sostenida es fundamental para el correcto vaciamiento vesical. La inervación parasimpática es la responsable de la contracción del músculo detrusor. Sin embargo, se ha visto que existe un componente excitador vesical, resistente a la atropina (1). Esta evidencia ha establecido que la neurotransmisión no adrenérgica no colinérgica (NANC) es un componente importante del control neuronal en la vejiga. La importancia de esta inervación varía con la especie, de hecho, sólo se ha cuestionado su importancia en la vejiga humana.

## **Inervación NANC a nivel vesical.**

### **1.- ATP:**

En la vejiga, el ATP se comporta como un transmisor neuromuscular excitador, pudiéndose reproducir, por medio de ATP exógeno, la contracción vesical (2). Posiblemente sea cotransmisor junto con la acetilcolina de los nervios postganglionares parasimpáticos, los cuales activan a los receptores P2X y estimulan así la síntesis de las prostaglandinas, las cuales tienen una significativa contribución en la respuesta NANC (3-6).

Estudios isométricos sugieren que la estimulación purinérgica a nivel vesical, puede jugar un papel importante en el inicio de la micción, mientras que el vaciado de la vejiga parece ser el resultado de la estimulación de receptores muscarínicos (7). Por otro lado, Ruggieri et al. (8) observaron que el componente contráctil vesical humano resistente a la atropina era abolido por gamma-methylene-ATP, mostrándose el importante papel que juega el ATP. Además, también se ha visto que las células del detrusor humano presentan una alta densidad de receptores de ATP (9).

Debido a que el ATP se metaboliza en adenosina, se piensa que ésta también juega un papel importante en la modulación de la neurotransmisión vesical, principalmente a nivel presináptico (A1) y postsináptico (A2). De hecho, se ha visto que la adenosina reduce la respuesta de la vejiga humana a la estimulación eléctrica (10).

En diversos estudios se ha visto un aumento de los receptores purinérgicos P2X-1 en personas con patología obstructiva, y que este mismo receptor es el mayor responsable de la acción del ATP a nivel vesical (11). Pero el ATP no es el único neurotransmisor NANC, ya que la desensibilización de los receptores purinérgicos no inhibe completamente la contracción vesical, existiendo otros componentes NANC que participan en la inervación vesical (5).

## **2.- Óxido Nítrico (NO):**

El NO es un radical libre relativamente estable sintetizado a partir de una molécula de oxígeno y del nitrógeno del grupo guanidino de la L-arginina en una reacción catalizada por la NO sintasa (NOS) que está localizada en multitud de localizaciones entre las que se encuentran las fibras nerviosas del tracto urinario inferior (LUT), incluyendo el detrusor, pero predominantemente en las regiones de salida, como uretra y trigono vesical (12,13). El NO actúa cerca de su liberación a través de un segundo mensajero como es el GMPc. Teóricamente, un incremento de la liberación de NO en nervios inhibidores de las contracciones vesicales, podría ser el factor relajante de la vejiga durante la fase de llenado, pero realmente, el NO no actúa de forma directa en la relajación del detrusor, más bien actúa a nivel presináptico modulando la liberación de acetilcolina, y así, participando indirectamente en su relajación (14).

## **3.- Neuropéptidos:**

Muchos neuropéptidos como NPY, VIP, somatostatina, SP y CGRP, entre otros, se han encontrado en nervios que inervan el LUT, pero es probable que ninguno de ellos se comporte como neurotransmisor neuromuscular en el detrusor, más bien actúan como potentes moduladores de la transmisión simpática y parasimpática (3). Así, estos péptidos pueden estar involucrados en la mediación de diversos efectos, incluyendo la activación del reflejo de micción, contracción del detrusor, potenciación de la neurotransmisión eferente y cambios tanto en el tono como en la permeabilidad vascular.

### **3.1.- VIP (Péptido intestinal vasoactivo):**

Es un péptido compuesto por 28 aminoácidos, pertenece a la familia estructural de la secretina. El VIP produce una inhibición de la actividad contráctil espontánea en el músculo detrusor de diversas especies (15), incluida la humana (16), pero sólo tiene un ligero efecto sobre las contracciones inducidas por estimulación de receptores muscarínicos o por estimulación eléctrica en condiciones normales. El VIP parece ser un neurotransmisor de las fibras postganglionares vagales con acción inhibitoria (17), cuya acción está suplantada por las fibras postganglionares excitadoras salvo en condiciones patológicas, donde el VIP parece tener un papel más importante.

### **3.2.- Taquicininas:**

Diversas taquicininas como la sustancia P (SP) están presentes en los nervios sensoriales de la vejiga, y aunque su función aún no está del todo clara, parece tener un efecto estimulante de las contracciones miccionales, actuando a través de los receptores NK2 (18).

### **3.3.- NPY (Neuropéptido Y):**

Es un péptido de 36 aminoácidos, producido en el núcleo arcuato del hipotálamo,

que tiene un efecto orexigénico (estimula el apetito) y disminuye la termogénesis. Su secreción y acción están reguladas por la leptina y otros neuropéptidos como la melanocortina y el péptido-1 análogo al glucagón.

Se ha demostrado su presencia en los nervios que inervan el detrusor de la rata, viéndose que la adición exógena de NPY provoca un efecto constrictor y potencia la transmisión motora a este nivel (19). Así, el NPY podría desempeñar un importante papel en el control neuronal de la dinámica miccional.

#### *3.4.- CGRP (Péptido relacionado con el gen de la calcitonina):*

Mediante estudios de inmunohistoquímica se ha demostrado que los nervios inmunorreactivos al CGRP están distribuidos por el músculo liso, alrededor de los vasos sanguíneos y formando un plexo denso suburotelial con algunas fibras nerviosas penetrando en el urotelio. Además, el CGRP se ha localizado junto a algunas taquicinas y se ha sugerido un antagonismo fisiológico entre ambas (20). Aunque el CGRP presente en la vejiga se origina en las vías nerviosas aferentes, también podría participar en la inervación eferente cuando es liberado, provocando relajación del músculo liso y vasodilatación (20,21).

De cualquier forma, no se puede desechar la idea de que el CGRP pueda tener un efecto relajante en determinadas condiciones patológicas, particularmente en aquellos que cursan con daño en el urotelio debido a inflamación, trauma o tumor (20).

#### *3.5.- Somatostatina:*

Es un tetradecapéptido cíclico con efecto paracrino y endocrino que se aisló del hipotálamo. Es liberada por las células D del páncreas, del intestino y del estómago, y cuando se une a su receptor, desencadena la activación de la proteína G que inhibe la adenilciclase y disminuye la concentración de AMPc.

La somatostatina se ha localizado en los cuerpos celulares del sistema nervioso central (SNC) y periférico, pero debido a que tiene baja potencia, se piensa que su efecto inhibitorio no tiene gran importancia a nivel del LUT (22). Por último, cabe destacar que la somatostatina también inhibe la secreción del VIP, de la hormona de crecimiento, de TSH, de glucagón y de insulina, e incrementa la producción de mediadores inflamatorios (23), jugando un importante papel teniendo en cuenta que su vida media es sólo de unos minutos.

#### *3.6.- Encefalinas:*

Son dos pentapéptidos (Leu y Met-encefalina), similares a las endorfinas, que compiten con los receptores opiáceos y ejercen efectos similares a la morfina sobre las fibras musculares lisas. Las encefalinas también aumentan la secreción de glucagón e insulina, e inhiben la de somatostatina.

Estudios inmunohistoquímicos han evidenciado la presencia de encefalinas en ganglios parasimpáticos localizados en la superficie de la vejiga, donde se ha

sugerido que median en sistemas inhibitorios de la contracción del detrusor (24). Otros estudios también han visto que tanto la leucina como la metionina inhiben las contracciones inducidas eléctricamente en la vejiga humana.

### 3.7.- *Bradicininas (BK):*

Es un polipéptido vasodilatador que puede contraer el detrusor de distintas especies animales con un amplio rango de potencias. Sobre el detrusor humano, las BK muestran un efecto contráctil, aunque éste es menos potente del que producen la angiotensina I y II. En un estudio, se vio que el efecto contráctil era incrementado significativamente tras un tratamiento con captopril o enalapril, lo que sugirió que estos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina podrían reducir la degradación de BK en el detrusor. También se sabe, que en el hombre, parte de la respuesta a las BK está mediada por prostanoides (25).

### 3.8.- *Bombesina:*

Este polipéptido induce una contracción concentración-dependiente del detrusor humano y de varias especies animales (26,27). El efecto parece estar producido por la activación directa de los receptores en las células del músculo liso y no por la liberación de otros agentes endógenos. Su vida media es de 5 minutos en el hombre.

### 3.9.- *Galamina:*

La galamina es un antagonista competitivo típico de la acetilcolina en la unión neuromuscular, y debido a que la vejiga humana es contraída principalmente por mecanismos colinérgicos, se ha propuesto un papel neuromodulador de la galamina (28).

Mediante estudios de inmunohistoquímica se ha demostrado su presencia en nervios del LUT humano (29). Además, mediante estudios isométricos, la galamina produce una reducción pronunciada de la estimulación eléctrica del detrusor humano.

### 3.10.- *Endotelinas (ET):*

La ET-1 produce la contracción del detrusor en el humano y en varias especies animales (30). Estas contracciones inducidas por la ET-1 en el hombre, a diferencia del conejo, son resistentes al bloqueo de los canales de  $Ca^{2+}$  con nifedipina (31).

En estudios isométricos, se ha visto que la ET-1 y la ET-3 producen la contracción del detrusor humano, aunque la ET-3 es menos potente (32).

En un estudio en ratas, vieron que la ET-1 y la ET-2 potenciaban la acción del ATP a una dosis 10 veces menor a la que producía la contracción vesical, aunque este efecto no ha sido confirmado en estudios posteriores. Lo que sí que se sabe es que no potencian la acción de la acetilcolina, de la 5HT, de la PGF<sub>2K</sub> y de la BK (33).

### 3.11.- *Angiotensinas (AT):*

La AT-II es un octapéptido derivado del decapeptido AT-I, que procede del

angiotensinógeno bajo la acción de la renina. Se ha visto que la AT-II tiene un ligero efecto contráctil sobre la vejiga humana (34), actuando a través de la fosfolipasa C y del IP<sub>3</sub>, y comportándose más como un neuromodulador que como un neurotransmisor. La AT I, al igual que la AT II, también contrae la vejiga humana de forma concentración-dependiente (35).

#### **4.- Prostanoides (PN):**

Son ácidos grasos insaturados de vida corta, dotados de numerosos efectos fisiológicos, que se forman a partir del ácido araquidónico.

Se sabe que los PN son generados localmente por estímulos fisiológicos del músculo detrusor (36), pero también las lesiones en la mucosa vesical (37), la estimulación nerviosa y agentes como el ATP o mediadores de la inflamación (bradicininas) pueden estimular la síntesis de PN. Biopsias de mucosa vesical humana demostraron que ésta liberaba varios PN como son la prostaglandina I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), la PGE<sub>2</sub>, la PGF<sub>2K</sub> y el tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) (38). Otros estudios han demostrado que las PGF<sub>2K</sub>, la PGE<sub>1</sub> y la PGE<sub>2</sub> contraen el músculo detrusor, mientras que sobre la uretra la PGF<sub>2K</sub> la contrae, pero la PGE<sub>1</sub> y la PGE<sub>2</sub> la relajan o no producen ningún efecto.

Los PN actúan sobre la vejiga mediante dos mecanismos: Uno directo sobre el detrusor y otro indirecto actuando sobre la neurotransmisión. En este sentido, debido a que la respuesta del detrusor a los PN no es muy potente, se piensa que la acción directa sobre el detrusor es muy ligera o no existe (39), actuando principalmente por la segunda vía, como moduladores de la neurotransmisión aferente y eferente. En la vejiga humana, los PN endógenos facilitan la acción de la acetilcolina incrementando su concentración, probablemente por inhibición de la actividad de la acetilcolinesterasa (40).

Los PN también están involucrados en desórdenes fisiopatológicos de la vejiga. En las cistitis existe una producción exagerada de PN, provocando una activación intensa de nervios sensoriales, incrementando así la respuesta aferente. La PGE<sub>2</sub> se administró a mujeres con problemas de micción y con varios grados de retención urinaria, produciéndose una inestabilidad del detrusor, un descenso de la capacidad vesical y del volumen residual, y un incremento en la presión intravesical, aunque lo más interesante fue que los efectos duraban varios meses (41,42). Otros estudios han hallado efectos beneficiosos de los PN intravesicales, como por ejemplo, en pacientes con retención urinaria parcial o total tras una cirugía vesical (43), que cuestionaban otros estudios en los que no se había encontrado ningún efecto de los PN en pacientes con retenciones crónicas y postoperatorios (44,45). Por todos estos estudios, la utilización de los PN para el tratamiento de la retención urinaria es controvertida.

### **5.- Serotonina (5HT):**

Se sintetiza a partir del triptófano en varias etapas en las que participan distintas enzimas, y se ha demostrado que la 5HT contrae el detrusor en varias especies animales, incluida la humana (46,47)

La 5HT puede actuar directamente, actuando sobre el detrusor, o indirectamente, actuando sobre el sistema nervioso, aunque predominan claramente los efectos indirectos sobre los directos (48). En la vejiga humana, 5HT tiene 2 efectos opuestos sobre la respuesta contráctil a la estimulación eléctrica: a concentraciones bajas potencia la contracción vesical por actuar sobre receptores atípicos presinápticos que incrementan la producción de acetilcolina; y a concentraciones altas tiene un efecto inhibitor por la interacción con receptores 5HT-1 (49,50).

### **6.- Histamina:**

La histamina es un potente vasodilatador producto de la descarboxilación de la histidina, reacción catalizada por la histidina-decarboxilasa. Es un mediador de las reacciones alérgicas e inflamatorias agudas. En conejos, cobayas y ovejas producen la contracción del detrusor a través de receptores H1 (51,52).

### **7.- GABA (ácido gamma-aminobutírico):**

El GABA es un neurotransmisor derivado del glutamato, por la acción de la glutamato-descarboxilasa. Es el neurotransmisor más abundante y el mayor inhibitor en la transmisión del SNC (53). A nivel del LUT, tiene efecto complejos, ya que actúa como modulador por vía de los receptores A o B, potenciando o inhibiendo, respectivamente, la transmisión parasimpática (3). Éstos no son los únicos mecanismos por los que actúa el GABA a nivel del LUT, ya que puede inhibir la contracción vesical actuando sobre distintos lugares de acción: 1.- A nivel supraespinal inhibiendo la activación de las neuronas del centro de activación pontino; 2.- A nivel espinal reduciendo el impulso aferente desde el detrusor o inhibiendo las neuronas del núcleo parasimpático sacro (53); 3.- A nivel de ganglio pélvico inhibiendo la neurotransmisión excitatoria (54); 4.- Por último, puede actuar a nivel postganglionar disminuyendo la liberación de neurotransmisores de las neuronas que inervan el detrusor (55).

En la rata, se vio que agonistas de los receptores GABA 1 y 2 (muscimol y baclofen) tenían poco efecto sobre la micción, sólo viéndose ese efecto a dosis altas. Así, en estudios *in vivo*, ambos agonistas tuvieron un efecto directo sobre el detrusor insignificante, pero sí que deprimieron la micción actuando a nivel central (56).

Por último, cabe destacar que los análogos del GABA, por sus efectos sobre el SNC, puede que sean útiles para el tratamiento de la hiperactividad vesical en pacientes con inestabilidad idiopática del detrusor (57,58).

### **8.- Glucagón:**

Es una hormona pancreática compuesta por 29 residuos de aminoácidos, con semejanza estructural a la secretina y al VIP, que se sintetiza principalmente en las células K del hígado y cuya acción más importante, que es ejercida sobre el hígado, es opuesta a la insulina. En su mecanismo de acción participa el AMPc como segundo mensajero (59) y se ha visto que tiene un efecto relajante sobre el músculo liso, teniendo un efecto semejante a la adrenalina. A pesar de esto, algunos autores piensan que tiene poca utilidad clínica en urología, ya que hay estudios donde se ha visto que el glucagón no estimula el epitelio vesical a concentraciones normales, hecho que sí sucede con adrenalina y PGE1 (60).

#### **9.- Dopamina (3-4-dihidrofeniletilamina):**

Es el precursor de la noradrenalina, pero tiene también acción propia. Su biosíntesis se produce por la hidroxilación de tirosina en L-dopa, que al descarboxilarse se produce la dopamina. Su acción la ejerce a través de receptores dopaminérgicos, y consiste en deprimir la neurotransmisión vesical (61).

#### **Conclusiones.**

Para tratar de manera eficaz la hiperactividad vesical y la incontinencia urinaria, es necesaria la identificación de la diana apropiada sobre la que se debe actuar farmacológicamente. Estos receptores diana pueden situarse en el SNC o periféricamente. En el SNC, los fármacos podrían actuar sobre neuropéptidos, serotonina, GABA, o sobre la dopamina. A nivel periférico, futuros fármacos podrían modular la actividad de las aferencias nerviosas directamente o indirectamente actuando, por ejemplo, sobre receptores  $\beta$ 3-adrenérgicos, purinérgicos o histamínicos, sobre canales de potasio, o sobre la síntesis y la actividad de prostanoídes o del NO.

---

#### **Bibliografía.**

- 1.- Sjogren C, Andersson KE, Husted S, Mattiasson A, Moller-Madsen B. Atropine resistance of transmurally stimulated isolated human bladder muscle. J Urol. 1982;128(6):1368-71.
- 2.- Westfall DP, Fedan JS, Colby J, Hogaboom GK, O'Donnell JP. Evidence for a contribution by purines to the neurogenic response of the guinea-pig urinary bladder. Eur J Pharmacol. 1983;87(4):415-22.
- 3.- Hoyle CH. Non-adrenergic, non-cholinergic control of the urinary bladder. World J Urol. 1994;12(5):233-44.

- 4.- Brading AF, Inoue R. Ion channels and excitatory transmission in the smooth muscle of the urinary bladder. *Z Kardiol.* 1991;80 Suppl 7:47-53.
- 5.- Creed KE, Ito Y, Katsuyama H. Neurotransmission in the urinary bladder of rabbits and guinea pigs. *Am J Physiol.* 1991;261(2 Pt 1):C271-7.
- 6.- Andersson KE, Hedlund P. Pharmacologic perspective on the physiology of the lower urinary tract. *Urology.* 2002;60(Suppl 5A):13-21.
- 7.- Levin RM, Brendler K, Wein AJ. Comparative pharmacological response of an in vitro whole bladder preparation (rabbit) with response of isolated smooth muscle strips. *J Urol.* 1983;130(2):377-81.
- 8.- Ruggieri MR, Whitmore KE, Levin RM. Bladder purinergic receptors. *J Urol.* 1990;144(1):176-81.
- 9.- Inoue R, Brading AF. Human, pig and guinea-pig bladder smooth muscle cells generate similar inward currents in response to purinoceptor activation. *Br J Pharmacol.* 1991;103(4):1840-1.
- 10.- Acevedo CG, Contreras E, Escalona J, Lewin J, Huidobro-Toro JP. Pharmacological characterization of adenosine A1 and A2 receptors in the bladder: evidence for a modulatory adenosine tone regulating non-adrenergic non-cholinergic neurotransmission. *Br J Pharmacol.* 1992;107(1):120-6.
- 11.- Yoshida M, Miyamae K, Iwashita H, Otani M, Inadome A. Management of detrusor dysfunction in the elderly: changes in acetylcholine and adenosine triphosphate release during aging. *Urology.* 2004;63(Suppl 3A):17-23.
- 12.- Persson K, Alm P, Johansson K, Larsson B, Andersson KE. Nitric oxide synthase in pig lower urinary tract: Immunohistochemistry, NADPH diaphorase histochemistry and functional effects. *Br J Pharmacol.* 1993;110(2):521-30.
- 13.- Hoa MH, Bhatia NN, Khorramb O. Physiologic role of nitric oxide and nitric oxide synthase in female lower urinary tract. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology.* 2004;16:423-9.
- 14.- Mamas MA, Reynard JM, Brading AF. Nitric oxide and the lower urinary tract: current concepts, future prospects. *Urology.* 2003;61:1079-85.

- 15.- Levin RM, Wein AJ. Effect of vasoactive intestinal peptide on the contractility of the rabbit urinary bladder. *Urol Res.* 1981;9(5):217-8.
- 16.- Larsen JJ, Ottesen B, Fahrenkrug J, Fahrenkrug L. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in the male genitourinary tract: concentration and motor effect. *Invest Urol.* 1981;19(3):211-3.
- 17.- Henning RJ, Sawmiller DR. Vasoactive intestinal peptide: cardiovascular effects. *Cardiovascular Research.* 2001;49:27-37.
- 18.- Maggi CA, Patacchini R, Santicioli P, Turini D, Barbanti G, Beneforti P, Rovero P, Meli A. Further studies on the motor response of the human isolated urinary bladder to tachykinins, capsaicin and electrical field stimulation. *Gen Pharmacol.* 1989;20(5):663-9.
- 19.- Iravani MM, Zar MA. Neuropeptide Y in rat detrusor and its effect on nerve-mediated and acetylcholine-evoked contractions. *Br J Pharmacol.* 1994;113(1):95-102.
- 20.- Maggi CA, Theodorsson E, Santicioli P, Giuliani S. Tachykinins and calcitonin gene-related peptide as co-transmitters in local motor responses produced by sensory nerve activation in the guinea-pig isolated renal pelvis. *Neuroscience.* 1992;46(3):549-59.
- 21.- Ückert S, Stief CG, Lietz B, Burmester M, Jonas U, Machtens SA. Possible role of bioactive peptides in the regulation of human detrusor smooth muscle - functional effects in vitro and immunohistochemical presence. *World Journal of Urology.* 2002;20(4):244-9.
- 22.- Sjogren C, Andersson KE, Husted S. Contractile effects of some polypeptides on the isolated urinary bladder of guinea-pig, rabbit, and rat. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1982;50(3):175-84.
- 23.- Bjorling, DE, Saban, MR, Saban, R. Effect of octreotide, a somatostatin analogue, on release of inflammatory mediators from isolated guinea pig bladder. *J Urol.* 1997;158(1):258-64.

- 24.- de Groat WC, Kawatani M. Enkephalinergic inhibition in parasympathetic ganglia of the urinary bladder of the cat. *J Physiol.* 1989;413:13-29.
- 25.- Andersson KE, Hedlund H, Stahl M. Contractions induced by angiotensin I, angiotensin II and bradykinin in isolated smooth muscle from the human detrusor. *Acta Physiol Scand.* 1992;145(3):253-9.
- 26.- Maggi CA, Coy DH, Giuliani S. Effect of [D-Phe6] bombesin (6-13) methylester, a bombesin receptor antagonist, towards bombesin-induced contractions in the guinea-pig and rat isolated urinary bladder. *J Auton Pharmacol.* 1992;12(4):215-22.
- 27.- Watts SW, Cohen ML. Effect of bombesin, bradykinin, substance P and CGRP in prostate, bladder body and neck. *Peptides.* 1991;12(5):1057-62.
- 28.- Maggi CA, Santicioli P, Patacchini R, Turini D, Barbanti G, Beneforti P, Giuliani S, Meli A. Galanin: a potent modulator of excitatory neurotransmission in the human urinary bladder. *Eur J Pharmacol.* 1987;143(1):135-7.
- 29.- Bauer FE, Christofides ND, Hacker GW, Blank MA, Polak JM, Bloom SR. Distribution of galanin immunoreactivity in the genitourinary tract of man and rat. *Peptides.* 1986;7(1):5-10.
- 30.- Saenz de Tejada I, Mueller JD, de Las Morenas A, Machado M, Moreland RB, Krane RJ, Wolfe HJ, Traish AM. Endothelin in the urinary bladder. I. Synthesis of endothelin-1 by epithelia, muscle and fibroblasts suggests autocrine and paracrine cellular regulation. *J Urol.* 1992;148(4):1290-8.
- 31.- Maggi CA, Giuliani S, Patacchini R, Rovero P, Giachetti A, Meli A. The activity of peptides of the endothelin family in various mammalian smooth muscle preparations. *Eur J Pharmacol.* 1989;174(1):23-31.
- 32.- Maggi CA, Giuliani S, Patacchini R, Barbanti G, Turini D, Meli A. Contractile responses of the human urinary bladder, renal pelvis and renal artery to endothelins and sarafotoxin S6b. *Gen Pharmacol.* 1990;21(2):247-9.
- 33.- Huidobro-Toro JP, Herreros R, Pinto-Corrado A. Pre- and postsynaptic bradykinin responses in the rat vas deferens: asymmetric distribution of the postsynaptic effect. *Eur J Pharmacol.* 1986;121(3):305-11.

34.- Cheng EY, Decker RS, Lee C. Role of angiotensin II in bladder smooth muscle growth and function. *Adv Exp Med Biol.* 1999;462:183-91.

35.- Molteni A, Ward WF, Ts'ao CH, Taylor J, Small W Jr, Brizio-Molteni L, Veno PA. Cytostatic properties of some angiotensin I converting enzyme inhibitors and of angiotensin II type I receptor antagonists. *Curr Pharm Des.* 2003;9(9):751-61.

36.- Poggesi L, Nicita G, Castellani S, Selli C, Galanti G, Turini D, Masotti G. The role of prostaglandins in the maintenance of the tone of the rabbit urinary bladder. *Invest Urol.* 1980;17(6):454-8.

37.- Downie JW, Karmazyn M. Mechanical trauma to bladder epithelium liberates prostanoids which modulate neurotransmission in rabbit detrusor muscle. *J Pharmacol Exp Ther.* 1984;230(2):445-9.

38.- Jeremy JY, Tsang V, Mikhailidis DP, Rogers H, Morgan RJ, Dandona P. Eicosanoid synthesis by human urinary bladder mucosa: pathological implications. *Br J Urol.* 1987;59(1):36-9.

39.- Andersson KE, Sjogren C. Aspects on the physiology and pharmacology of the bladder and urethra. *Prog Neurobiol.* 1982;19(1-2):71-89.

40.- Borda E, Contreras-Ortiz N, Gutnisky R, Gimeno MF. In vitro effect of acetylcholine and bethanechol on the contractions of the human detrusor muscle. Influence of prostaglandins. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1982;259(1):31-9.

41.- Bultitude MI, Hills NH, Shuttleworth KE. Clinical and experimental studies on the action of prostaglandins and their synthesis inhibitors on detrusor muscle in vitro and in vivo. *Br J Urol.* 1976;48(7):631-7.

42.- Schussler B. Comparison of the mode of action of prostaglandin E2 (PGE2) and sulprostone, a PGE2-derivative, on the lower urinary tract in healthy women. A urodynamic study. *Urol Res.* 1990;18(5):349-52.

43.- Tammela T, Kontturi M, Kaar K, Lukkarinen O. Intravesical prostaglandin F2 for promoting bladder emptying after surgery for female stress incontinence. *Br J Urol.* 1987;60(1):43-6.

44.- Delaere KP, Thomas CM, Moonen WA, Debruyne FM. The value of intravesical prostaglandin E2 and F2 alpha in women with abnormalities of bladder emptying. *Br J Urol.* 1981;53(4):306-9.

45.- Wagner G, Husslein P, Enzelsberger H. Is prostaglandin E2 really of therapeutic value for postoperative urinary retention? Results of a prospectively randomized double-blind study. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151(3):375-9.

46.- Cohen ML. Canine, but not rat bladder contracts to serotonin via activation of 5HT2 receptors. *J Urol.* 1990;143(5):1037-40.

47.- Chen HI. Evidence for the presynaptic action of 5-hydroxytryptamine and the involvement of purinergic innervation in the rabbit lower urinary tract. *Br J Pharmacol.* 1990;101(1):212-6.

48.- Andersson KE. New pharmacologic targets for the treatment of the overactive bladder: an update. *Urology.* 2004;63(Suppl 3A):32-41.

49.- Corsi M, Pietra C, Toson G, Trist D, Tuccitto G, Artibani W. Pharmacological analysis of 5-hydroxytryptamine effects on electrically stimulated human isolated urinary bladder. *Br J Pharmacol.* 1991;104(3):719-25.

50.- Burgard EC, Fraser MO, Thor KB. Serotonergic modulation of bladder afferent pathways. *Urology.* 2003;62(Suppl 4A):10-5.

51.- Poli E, Coruzzi G, Bertaccini G. Pre- and postjunctional effects of histamine on the guinea pig urinary bladder: evidence for heterogeneity in the H1-receptor population? *Agents Actions.* 1988;23(3-4):241-3.

52.- Benedito S, Prieto D, Rivera L, Costa G, Garcia-Sacristan A. Mechanisms implicated in the histamine response of the sheep ureterovesical junction. *J Urol.* 1991;146(1):184-7.

53.- Maggi CA, Furio M, Santicioli P, Conte B, Meli A. Spinal and supraspinal components of GABAergic inhibition of the micturition reflex in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1987;240(3):998-1005.

- 54.- de Groat WC. The actions of gamma-aminobutyric acid and related amino acids on mammalian autonomic ganglia. *J Pharmacol Exp Ther.* 1970;172(2):384-96.
- 55.- Chen HY, Lin YP, Lee EH. Cholinergic and GABAergic mediations of the effects of apomorphine on serotonin neurons. *Synapse.* 1992;10(1):34-43.
- 56.- Igawa Y, Mattiasson A, Andersson KE. Effects of GABA-receptor stimulation and blockade on micturition in normal rats and rats with bladder outflow obstruction. *J Urol.* 1993;150(2 Pt 1):537-42.
- 57- Taylor MC, Bates CP. A double-blind crossover trial of baclofen-a new treatment for the unstable bladder syndrome. *Br J Urol.* 1979;51(6):504-5.
- 58.- Andersson KE. Treatment of overactive bladder: other drug mechanisms *Urology.* 2000;55(Suppl 5A):51-7.
- 59.- Boyarsky S, Labay PC. Glucagon, ureteral colic and ureteral peristalsis. *Trans Am Assoc Genitourin Surg.* 1978;70:22-4.
- 60.- Chlapowski FJ. The effects of hormones on cyclic adenosine 3':5'-monophosphate accumulation in transitional epithelium of the urinary bladder. *J Cyclic Nucleotide Res.* 1975;1(4):193-205.
- 61.- Lot TY. Dopamine depresses non-adrenergic, non-cholinergic neurotransmission in the rat bladder. *J Pharm Pharmacol.* 1993;45(6):570-2.