

# DETRUSORUL HIPERACTIV NEUROLOGIC LA PACIENȚII CU ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL; TRECERE ÎN REVISTĂ A LITERATURII

A.V. Manu-Marin, N. Calomfirescu

Secția Urologie, Spitalul „Profesor Dr. D. Gerota“

## REZUMAT

**Introducere:** sindromul vezicii hiperactive este definit ca imperiozitatea micțională cu sau fără incontinență prin imperiozitate frecvent asociată cu urinarea frecventă și nocturie. La pacienții cu antecedente neurologice acest sindrom poartă numele de detrusor hiperactiv neurologic și diagnosticul de certitudine este obligatoriu și este urodinamic.

**Obiective:** trecerea în revistă a literaturii medicale și colectarea datelor recente despre etiologie, diagnostic și tratament; prezentarea definițiilor și a standardelor ICS.

**Material și metodă:** datele au fost identificate prin căutare via Medline a termenilor: *overactive bladder, neurogenic bladder, overactive detrusor, urge incontinence, prevalence, treatment* asociați cu *stroke, neurologic patient*. Au fost selectate articolele tip *systematic review, meta analysis, up-date*.

**Cuvinte cheie:** Accident vascular cerebral; vezică hiperactivă; detrusor hiperactiv; imperiozitate; urodinamică; medicamente antimuscarinice

## ABSTRACT

**Introduction:** The overactive bladder syndrome is defined as urgency, with or without urge incontinence, frequently associated with frequency and nocturia. For the neurological patient the syndrome is called overactive neurogenic detrusor; for this the diagnosis is urodinamic.

**Objectives:** To review the recent literature on etiology, diagnostic, treatment and also to present the new ICS definitions and standards.

**Material and method:** articles were identified via Medline search of the key words: *overactive bladder, neurogenic bladder, overactive detrusor, urge incontinence, prevalence, treatment*, associated with *stroke, neurological patient*. A selection of the systematic reviews, meta analysis and up-dates was performed.

**Key words:** Stroke; overactive bladder; detrusor overactivity; urgency; urodynamics; antimuscarinic drugs

## INTRODUCERE

### DEFINIȚIILE TULBURĂRILOR URINARE

Societatea Internațională de Continență (ICS – *International Continence Society*) se ocupă cu studiul tulburărilor funcționale ale aparatului urinar inferior. În 1999 a înființat un comitet de standardizare care să se ocupe cu definirea tulburărilor de umplere ale vezicii urinare. Acestea erau caracterizate de termeni variați precum vezică instabilă, sindrom imperiozitate frecventă, detrusor instabil (Chaikin, 2001). În 2002, Comitetul de Standardizare al ICS a publicat definițiile acestor tulburări pe care le redăm în continuare.

*Vezica hiperactivă (overactive bladder – OAB)* este definită ca imperiozitatea micțională (*urgency*) cu sau fără incontinență prin imperiozitate (*urge incontinence*), frecvent asociată cu urinarea frecventă și nocturie.

Imperiozitatea micțională este simptomul cheie al sindromului vezicii hiperactive. Imperiozitatea micțională este definită ca senzația subită și intensă de a urina și care nu poate fi amânată. Incontinența prin imperiozitate este definită ca pierderea involuntară de urină precedată sau însoțită de imperiozitate.

Urinarea frecventă este simptomul pacientului care consideră că urinează prea des ziua. Aprecierea este doar a pacientului, neexistând o valoare limită a urinărilor diurne care să reprezinte granița dintre normal și patologic.

Nocturia este simptomul pacientului care afirmă că se trezește de mai mult de o dată pe noapte pentru a urina.

Imperiozitatea micțională apare rar monosimptomatic; există pacienți care își reduc voluntar ingestia de lichide și ca urmare vor urina rar, dar cu volume reduse, fapt ce poate fi obiectivat de calendarul micțional (Abrams, 2003).

Trebuie subliniat că este necesar să se demonstreze existența imperiozității asociate cu cel puțin încă un simptom (urinarea frecventă, nocturie) pentru diagnosticul vezicii hiperactive. Această asociere a două sau mai multe simptome pentru un diagnostic cert a făcut să se impună denumirea de „sindrom al vezicii hiperactive“, denumire care a fost adoptată și de ICS.

Definiția sindromului vezicii hiperactive presupune excluderea altor cauze ce pot determina tulburări de

umplere vezicală (infecțioase sau tumorale, ce vor fi prezentate ulterior).

### **Detrusorul hiperactiv neurogen, vezica hiperactivă neurogenă**

Detrusorul hiperactiv este un diagnostic urodinamic bazat pe prezența contracțiilor involuntare ale detrusorului în timpul fazei de umplere (în timpul cistometriei de umplere, descrisă la secțiunea diagnostic).

Detrusorul hiperactiv este împărțit în detrusor hiperactiv idiopatic, când nu poate fi pusă în evidență o etiologie clară, și detrusor hiperactiv neurogen, când coexistă o condiție patologică neurologică relevantă.

Amplitudinea contracției involuntare a detrusorului în timpul umplerii vezicale trebuia să fie de cel puțin 15 cm H<sub>2</sub>O pentru a putea diagnostica hiperactivitatea detrusorului. Standardul ICS din 2002 a renunțat la această valoare minimă. Orice contracție, de orice amplitudine, a detrusorului, în timpul umplerii, este considerată hiperactivă.

### **EPIDEMIOLOGIA TULBURĂRILOR URINARE POST AVC**

Accidentul vascular cerebral (AVC) este un eveniment neurologic major cu efecte reziduale temporare sau permanente ce includ de la alterarea memoriei, a vederii, a vorbirii, la alterarea motricității și la alterarea controlului micțiunii și a funcțiilor sexuale.

Ultimele două sechele implică urologul în îngrijirea acestei categorii de pacienți. Alterarea funcțiilor (umplere, golire) aparatului urinar inferior (vezică și sfinctere) poate merge de la incontinență la retenție de urină.

Deoarece AVC afectează predominant vîrstnicii, pacienții au frecvent comorbidități ce au de asemenea impact asupra aparatului urinar inferior. Afectarea funcțiilor aparatului urinar inferior anterior momentului AVC poate fi datorată diabetului zaharat, tulburărilor vasculare, vîrstei și statusului hormonal ce pot avea ca urmare urinarea frecventă, imperiozitatea micțională, pierderea de urină la efort cât și obstrucției subvezicale prin tumori prostatice.

Studiile clinice au arătat că prezența incontinenței urinare după AVC este un element de prognostic prost. Wade și Hower au urmărit un lot de 532 pacienți imediat după AVC și au observat că dintre cei cu incontinență urinară, 50% au decedat în primele 6 luni. La cei la care incontinența persistă și după 3 săptămâni au observat, pe lângă riscul crescut de deces, și o șansă scăzută de reabilitare motorie. De asemenea, au observat diferențe în nivelul de conștiență; 63% dintre cei cu incontinență prezentau alterarea conștienței față de 1% dintre cei continenți (Taub, 1994; Wade, 1978).

Există numeroase studii care evaluează calitatea vieții pacienților cu vezică hiperactivă idiopatică, dar nu am găsit studii referitoare la alterarea calității vieții pe care o produc tulburările urinare pacienților neurologici.

Sindromul vezicii hiperactive alterează profund calitatea vieții pacienților datorită caracterului rapid și imposibil de anticipat al simptomelor, imperiozitatea și frica de incontinență alterând psihicul individului și reducând activitatea socială (Wyndaele, 2001; Rovner, 2002). Comparând calitatea vieții pacienților cu sindrom al vezicii hiperactive cu cea a pacienților cu diabet, a celor cu hipertensiune și a celor cu depresie, doar cei cu depresie au avut un scor mai slab decât cei cu vezică hiperactivă (Wyndaele, 2001).

### **NEUROFIZIOLOGIA CONTROLULUI APARATULUI URINAR INFERIOR**

Centrii care controlează și coordonează micțiunea sunt situați la niveluri suprapontin, pontin și spinal.

Integrarea funcțiilor vezico-sfincteriene este realizată la nivelul punții cerebrale. Stocarea urinei și evacuarea vezicii sunt coordonate de două centre distincte: centrul pontin al stocării și centrul pontin al micțiunii, ce nu par a fi interconectate la acest nivel.

Micțiunea se desfășoară prin reflex spinobulbo-spinal coordonat de centrul pontin al micțiunii și modulată de impulsuri din hipotalamus, talamus, ganglionii bazali, cerebel și cortex.

Influența suprapontină este mai ales inhibitorie. Cerebelul, ganglionii bazali și cortexul frontal reprezintă zonele cele mai importante pentru inhibarea micțiunii, afectarea lor producând urinarea imperioasă, frecventă, însoțită de episoade de incontinență, ceea ce este cunoscut sub denumiri variate: detrusor hiperactiv, detrusor hiperreflex, vezică hiperactivă neurologică. ICS a stabilit denumirea standard pentru această patologie: „detrusor hiperactiv neurologic“.

### **DIAGNOSTICUL TULBURĂRILOR URINARE DUPĂ AVC**

Conform definiției ICS, diagnosticul detrusorului hiperactiv este unul urodinamic.

Evaluarea pacientului începe însă cu obiectivarea simptomelor, istoricul lor, examenul fizic.

Simptomele urinare cele mai frecvente ale pacientului după un AVC stabilizat sunt urinarea frecventă, urinarea cu imperiozitate și incontinența urinară prin imperiozitate. Acestea sunt evaluate prin anamneză și calendar micțional. Calendarul micțional este un instrument de neînlocuit în evaluarea simptomelor și în stabilirea diagnosticului pacientului cu sindrom al

vezicii hiperactive, atât la prima vizită cât și în cursul tratamentului. Pacientul notează pe o perioadă de 1-3 zile ora și cantitatea urinată la fiecare micțiune, episoadele de imperiozitate, eventual de incontinență, cât și lichidele consumate. Pot fi evidențiate astfel consumul excesiv de lichide, poliuria, obiceiuri alimentare, care pot determina micțiuni frecvente. Uneori poate fi înțeles contextul episoadelor de imperiozitate sau de incontinență.

Datele din calendarul micțional sunt esențiale pentru modularea terapiei și pentru implicarea pacientului în modificări comportamentale necesare unei reușite terapeutice.

Antecedentele patologice și examenul fizic trebuie să elimine posibilitatea ca simptomele urinare să se datoreze unei patologii concomitente sau anterioare AVC, în principal metabolice (diabet) sau neurologice (traumatism vertebral, hernie de disc intervertebral etc).

Indicația probelor urodinamice este stabilită doar după eliminarea posibilității ca simptomele să se datoreze altor patologii vezicale: infecțioase, litiazice, tumorale, neurologice, metabolice. Minimul necesar este sumarul de urină în funcție de rezultatul căruia se decide necesitatea altor investigații (Wyndaele, 2001).

Testul urodinamic care stabilește diagnosticul de detrusor hiperactiv este cistometria de umplere. Vezica este cateterizată cu un cateter subțire cu două căi, una pentru umplere și una pentru înregistrarea presiunii; în timpul umplerii vezicii cu ser fiziologic la temperatura camerei apar contracții ale detrusorului care sunt înregistrate de un computer. Nu mai există, în standardul actual ICS, o valoare minimă limită a amplitudinii contracției care să stabilească diagnosticul de detrusor hiperactiv, dar trebuie ținut seama că cele cu valoare mai mică de 5 cm H<sub>2</sub>O sunt considerate dificil de interpretat (Abrams, 2003). De asemenea, trebuie subliniat că înregistrarea unor contracții ale detrusorului în timpul cistometriei nu are valoare diagnostică dacă pacientul nu are concomitent imperiozitate sau senzația de a urina (Wyndaele, 2001).

Pacientul neurologic cu tulburări urinare trebuie evaluat de urolog și trebuie supus probelor urodinamice pentru a elimina riscul unor presiuni endovezicale de umplere și golire patologice care să pună în pericol aparatul urinar superior; datele obținute la urodinamică sunt singurele care pot modula diagnosticul între obstrucție subvezicală, detrusor areflex și detrusor hiperactiv.

Studiile urodinamice (Tsuchida, 1983) au arătat că circa 66% dintre pacienți prezentau după AVC detrusor hiperactiv. Restul pacienților prezentau incontinență prin prea puțin ca urmare a detrusorului areflex și a distensiei vezicale.

Încercările de a corela zona accidentului, ischemic sau hemoragic, cu diagnosticul urodinamic al vezicii neurologice au fost neconcludente.

Au putut fi corelate statistic întinderea și gravitatea AVC care sunt proporționale cu apariția detrusorului areflex și a retenției urinare persistente. De asemenea, leziunile hemoragice dau în 85% dintre cazuri detrusor areflex față de doar 10% în cazul pacienților cu AVC ischemic. Dissinergia detrusor sfincter striat este rară la pacienții cu AVC.

## TRATAMENT

Pentru pacienții cu detrusor hiperactiv neurologic există trei linii de tratament:

1. conservator, constând în două tipuri de terapie care frecvent sunt asociate de la început:
  - a. terapie comportamentală, terapie a planșei pelvine;
  - b. terapie medicală – blocați muscarinici, terapie instilațională, alte medicamente.
2. chirurgical reversibil: neuromodulație
3. chirurgical ireversibil: denervare vezicală, cistoplastie de mărire, derivație urinară.

Pentru a începe tratamentul unui pacient cu detrusor hiperactiv neurologic, primul pas este ca pacientul să ceară acest lucru (Wein, 2003). Al doilea pas important este discuția cu pacientul în care să i se prezinte: modul în care funcționează aparatul urinar inferior și modul în care apar simptomele pe care le acuză, modalitățile terapeutice și gradul lor de succes, necesitatea urmăririi evoluției cu ajutorul calendarului micțional și fixarea obiectivelor principale ale tratamentului (Wyndaele, 2001). Acest pas este foarte important în asigurarea complianței pacientului. Fixarea obiectivului, care trebuie să fie ameliorarea simptomului cel mai supărător pentru pacient, asigură evitarea unor eșecuri datorită speranțelor nejustificate ale pacientului. Vindecarea reprezintă lipsa totală a bolii, iar în cazul detrusorului hiperactiv neurologic acest obiectiv este irealizabil; mai realist este obiectivul de ameliorare a simptomelor și de creștere a calității vieții.

**Terapia comportamentală** constă în utilizarea datelor din calendarul micțional pentru a înțelege contextul în care apar simptomele și adaptarea la acestea. Pacientul va fi instruit asupra consumului de lichide, asupra modului cum poate amâna urinarea iminentă, cum poate preveni simptomele prin urinări la ore stabilite (*timed voiding*), cum trebuie să crească progresiv intervalul între prima senzație de a urina și momentul urinării (*bladder drill*) (Wyndaele, 2001).

În cazul pacienților cu evoluție lentă în înțelegerea terapiei comportamentale (sau refuzul acesteia), pot fi folosite metode de fizioterapie: antrenamentul plan-

șeului pelvin și biofeedback-ul. Exersarea mușchilor planșeului pelvin se poate învăța și executa la început sub controlul unui fizioterapeut (când dă și cele mai bune rezultate) pentru ca apoi pacientul să facă exerciții zilnice acasă; când contracțiile pelvine sunt slabe pot fi folosite metode de stimulare electrică. A fost dovedit faptul că o musculatură perineală tonică și cu contracție voluntară puternică inhibă eficient contracțiile involuntare ale detrusorului (Cardozo 2000, Wyndaele, 2001).

*Biofeedback*-ul este o metodă prin care pacientul învață cum să își reantreneze vezica (*bladder retraining*) folosind un stimul vizual sau auditiv; pacientul vede sau aude contracția musculaturii sale perineale, care este conectată la un electromiograf de suprafață, și o poate modula ca intensitate și durată (Cardozo, 2000). De asemenea, există și o metodă de biofeedback urodinamic, când pacientul, în timpul cistometriei, vede contracția involuntară a detrusorului, înregistrează semnele prevestitoare ale acesteia și învață să o controleze (Wyndaele, 2001).

Aceste metode pot duce la ameliorarea pacientului dacă sunt aplicate corect și regulat (Wyndaele, 2001, Wein, 2003, Cardozo, 2000); timpul necesar până să apară ameliorarea este de 3-6 luni (Kerrebroeck, 1999).

*Terapia medicală* este reprezentată în prezent de antagoniștii receptorilor muscarinici. Receptorii muscarinici prezintă cinci subtipuri. Subtipurile M2 și M3 sunt prezente în detrusorul uman. Subtipul M2 predomină ca număr (60%) dar receptorii M3 sunt responsabili de contracția detrusorului din timpul micțiunii (Anderson, 2004). Rolul receptorilor M2 în funcția vezicii nu a fost clarificat. Receptorii muscarinici M1 au rol în procesele cognitive ale sistemului nervos central, receptorii M2 în sistemul cardiovascular, receptorii M3 în motilitatea intestinală, receptorii M3 și M5 în contracția mușchilor ciliari. Ca urmare, efectele adverse ale medicamentelor antimuscarinice pot fi explicate prin distribuția acestor receptori: gură uscată – M1, M3, tahicardie -- M2, constipație – M2, M3, dificultăți de acomodare vizuală - M3, M5 (medicamentele antimuscarinice sunt interzise în caz de glaucom cu unghi îngust) (Anderson, 2004).

Medicamentele antimuscarinice cele mai utilizate și studiate sunt:

- *Oxybutinina* are efecte multiple antimuscarinice neselective, relaxante pe musculatura netedă și anestezică locală. Efectul principal este antimuscarinic și se exercită prin metabolitul său (Anderson, 2004). Datorită metabolitului său foarte activ formele slow-release nu au înregistrat o scădere a reacțiilor adverse, cum era de așteptat. În prezent există forme de administrare transdermale care sunt în curs de evaluare. *Oxybutinina* este folosită cu succes și în terapia instilațională intravezicală.

- *Tolterodina* are doar efecte antimuscarinice neselective. Forma ei slow-release s-a dovedit mai eficientă și cu reacții adverse mai blânde decât *oxybutinina* în forma slow-release (Rovner, 2001). Este singurul medicament din această clasă care a fost evaluat în studiu clinic de 9 luni (restul studiilor clinice cu antimuscarinice au o medie de 3 luni); eficacitatea sa s-a menținut nemodificată pe perioada de 9 luni (Garnett, 2003). Este considerat ca având efecte adverse mai reduse asupra glandelor salivare (Anderson, 2004).

- *Trospium* are efecte antimuscarinice neselective.
- *Propiverina* are efecte antimuscarinice și acțiune de antagonizare a calciului. Are metaboliți multipli, mulți dintre ei activi (Anderson, 2004).
- *Darifenacina* și *Solifenacina* sunt antimuscarinice M3 selective, recent aprobate. Studiile clinice vor defini beneficiul lor terapeutic și le vor compara cu celelalte antimuscarinice (Haab, 2004).

Studiile clinice înregistrează ameliorarea imperiozității și dispariția episoadelor de incontinență prin imperiozitate la 50-75% dintre pacienții tratați cu antimuscarinice (Wein, 2003; Kerrebroeck, 1999). Reacțiile adverse apar în 14-70% dintre cazuri, cele mai frecvente fiind gura uscată și constipația (Norton, 2003).

Cel mai bun prim pas în tratamentul pacienților cu detrusor hiperactiv neurologic este asocierea medicamentelor cu terapia comportamentală și metodele de fizioterapie (Wyndaele, 2001). Acesta este considerat standardul ideal și se apreciază că este nevoie de un interval de circa 6 luni de tratament combinat pentru a aprecia eficacitatea acestuia (Kerrebroeck, 1999).

Alte medicamente încercate în tratamentul sindromului vezicii hiperactive, cu efecte încă incomplet cuantificate sunt: imipramina, duloxetina, medicamentele cu acțiune pe receptorii noradrenalinei, dopaminei, acidului gama-aminobutiric, cât și medicamentele alfa-blocante (Anderson, 2004). Sunt în curs de evaluare medicamente ce acționează asupra canalelor de potasiu, medicamente inhibitoare ale ciclo-oxigenazei, medicamente ce reduc activitatea aferentă, prostaglandine (Yoshimura, 2002).

*Stimularea electrică* în tratamentul vezicii hiperactive se poate adresa direct centrilor sacrați ai micțiunii prin stimulare periferică vaginală sau tibială a fibrelor aferente cu curenți de altă intensitate și frecvență decât cele care determină contracție musculară (Kerrebroeck, 1999).

Neuromodulația reprezintă o metodă chirurgicală reversibilă de stimulare electrică rezervată cazurilor refractare la prima linie de tratament (Kerrebroeck, 1999). Procedura are două etape: evaluarea efectului modulării electrice a centrilor sacrați prin introducerea unui ac prin găurile sacrate S2-S3 și stimulare pentru

24 de ore; în caz de reușită se realizează implantul definitiv. Rezultatele pozitive sunt semnificative, dar procedura este scumpă (Wyndaele, 2001).

Operațiile de mărire vezicală sunt rar folosite la acești pacienți. Recent s-a reușit cultivarea de celule de țesut vezical pe matrice de colagen acelulară, in vitro, și reimplantarea ulterioară cu mărirea capacității vezicale cu rezultate promițătoare (Wyndaele, 2001).

## CONCLUZII

Urinarea frecventă cu imperiozitate și episoade de incontinență reprezintă un element de alterare a calității vieții pentru mulți dintre pacienții care sunt

în recuperare după un AVC. Ameliorarea funcției aparatului urinar inferior necesită în primul rând un pacient compliant, dar și un urolog compliant care trebuie să acorde timp anamnezei pentru a înțelege și modifica comportamentul pacientului. Calendarul micțional este pentru acest scop instrumentul esențial.

Al doilea pas în tratament este asocierea la terapia comportamentală a medicamentelor antimuscarinice care și-au dovedit eficiența.

Noile definiții ICS ușurează utilizarea termenilor medicali în relația cu pacientul și uniformizează conceptul de vezică hiperactivă și detrusor hiperactiv pentru cercetarea medicală.

## BIBLIOGRAFIE

1. Abrams P – Describing bladder storage function: overactive bladder syndrome and detrusor overactivity. *Urology*, 2003 Nov, 62 (5 Suppl 2), 28-37.
2. Andersson KE – Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol*, 2004 Jan, 3(1), 46-53.
3. Andersson KE – New pharmacologic targets for the treatment of the overactive bladder: An update. *Urology*, 2004 Mar, 63 (3 Suppl 1), 32-41.
4. Andersson KE – Storage and voiding symptoms: pathophysiologic aspects. *Urology*, 2003 Nov, 62(5 Suppl 2), 3-10.
5. Andersson KE – Storage and voiding symptoms: pathophysiologic aspects. *Urology*, 2003 Nov, 62 (5 Suppl 2), 3-10.
6. Cardozo LD – Biofeedback in overactive bladder. *Urology*, 2000 May, 55 (5A Suppl), 24-28.
7. Chaikin DC, Blaivas JG – Voiding dysfunction: definitions. *Curr Opin Urol*, 2001 Jul, 11(4), 395-398.
8. Debruyne FM, Heesakkers JP – Clinical and socioeconomic relevance of overactive bladder. *Urology*, 2004 Mar, 63 (3 Suppl 1), 42-44.
9. Garnett S, Abrams P – The natural history of the overactive bladder and detrusor overactivity. A review of the evidence regarding the long-term outcome of the overactive bladder. *J Urol*, 2003 Mar, 169(3), 843-848.
10. Haab F, Stewart L, Dwyer P – Darifenacin an M3 selective receptor antagonist is an effective and well-tolerated once daily treatment for overactive bladder. *Eur Urol*, 2004, 45, 420-429.
11. Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, Moore K – Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. *BMJ*, 2003 Apr 19, 326 (7394), 841-844.
12. Hohlbrugger G – Urinary potassium and the overactive bladder. *BJU Int*, 1999, 83, 22-28.
13. Norton C – OAB evidence from the patient's perspective. *Eur Urol*, Suppl 2, (2003), 16-22.
14. Rovner ES, Wein AJ – Once-daily, extended-release formulations of antimuscarinic agents in the treatment of overactive bladder: a review. *Eur Urol*, 2002 Jan, 41(1), 6-14.
15. Taub NA, Wolfe CD, Richardson E – Predicting the disability of first-time stroke sufferers at 1 year. 12-Month follow-up of a population-based cohort in Southeast England. *Stroke*, 25, 352, 1994.
16. Tsuchida S, Noto H, Yamaguchi O – Urodynamic studies on hemiplegic patients after cerebrovascular accident. *Urology*, 21, 315, 1983.
17. Van Kerrebroeck PE – A treatment algorithm for the overactive bladder. *BJU Int*, 1999 Mar, 83 Suppl 2, 29-30.
18. Wade DT, Hewer RL – Outlook after an acute stroke: urinary incontinence and loss of consciousness compared in 532 patients. *Quart J Med*, 56, 601, 1978.
19. Wein AJ – Diagnosis and treatment of the overactive bladder. *Urology*, 2003 Nov, 62 (5 Suppl 2), 20-27.
20. Wyndaele JJ – The overactive bladder. *BJU Int*, 2001 Jul, 88(2), 135-40.
21. Yoshimura N, Chancellor MB – Current and future pharmacological treatment for overactive bladder. *J Urol*, 2002 Nov, 168(5), 1897-1913.