



Società Italiana di UroDinamica (SIUD)

LINEE GUIDA

SULLA GESTIONE DEL DISTURBO VESCICO SFINTERICO

NELLA MALATTIA DI PARKINSON

INTRODUZIONE

La malattia di Parkinson è una malattia neurologica progressiva a genesi ignota che colpisce in modo primario i neuroni dopaminergici della via di connessione tra sostanza nigra e corpo striato con perdita dei neuroni pigmentati nella sostanza nigra e inclusioni citoplasmatiche associate (corpi di Lewy).

La prevalenza della malattia negli Stati Uniti viene stimata tra 100 e 150 nuovi casi all'anno per 100.000 persone. L'insorgenza varia tra i 45 e i 65 anni di età, ugualmente ripartita tra donne e uomini. I classici sintomi neurologici includono bradicinesia, tremore e rigidità scheletrica, ma spesso concomitano sintomi disautonomici come l'ipersalivazione e la seborrea.

LA DIAGNOSI DI MALATTIA DI PARKINSON

La diagnosi di malattia di Parkinson (MP) è clinica, ma solo nel 75% dei casi viene confermata al riscontro autoptico; ciò è dovuto al fatto che i segni caratteristici di tale malattia possono riscontrarsi frequentemente in altre condizioni cliniche, nosograficamente inquadrare come “parkinsonismi atipici” (atrofia multisistemica, paralisi sopranucleare progressiva, degenerazione cortico-basale, malattia dei corpi di Lewy diffusi ed altre degenerazioni multisistemiche) o, più genericamente come “sindromi parkinsoniane” (comprendenti anche le forme secondarie ad idrocefalo, lesione vascolari, encefalite, uso di farmaci neurolettici).

Una più recente revisione dei criteri diagnostici di MP è stata svolta da Gelb et al.⁶, sottolinea come la diagnosi clinica sia basata sulla combinazione di alcuni segni motori “cardinali” (tremore a riposo, distale nel 69-100%; rigidità nell’89-99%; bradicinesia dal 77-98%; esordio asimmetrico 72-75%); responsività alla levo-dopa (94-100%) presente in tutte le fasi della malattia e sull’esclusione di sintomi ritenuti “atipici” come l’instabilità posturale, il decadimento intellettivo e fenomeni di *freezing* precoci cioè l’inabilità di iniziare l’andatura e l’interruzione della deambulazione; l’allucinazioni non correlabili alla terapia; la paralisi dello sguardo di verticalità; grave disautonomia; movimenti involontari atipici.

L’approccio genetico molecolare ha permesso negli ultimi anni importanti progressi nella comprensione delle cause e dei meccanismi della MP e di molte altre malattie neurodegenerative. Lo scenario che si va delineando è caratterizzato da una notevole eterogeneità eziologia ed alcune rare forme genetiche mendeliane sono state identificate (α -synucleina, parkina); in alcune forme è probabilmente coinvolta una

complessa interazione di molti fattori di tipo genetico e non genetico; le mutazioni del gene α -synucleina sono molto rare e da ricercare solo in pazienti molto selezionati per storia familiare indicativa di eredità autosomica dominante ad elevata penetranza; le mutazioni del gene parkina sono una causa importante di parkinsonismo recessivo e devono essere considerate nell'iter diagnostico dei pazienti con esordio giovanile. Infine da menzionare come alcuni fattori ambientali anche se limitati possano agire da stress ossidativi e quindi essere tossici per la sostanza nigra.

TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI PARKINSON

La scoperta autoptica di una grande riduzione di dopamina nei gangli della base, specialmente sostanza nigra, caudato e putamen avvenne per la prima volta nel 1960 ad opera di Ehringer ed Hornykiewics. Così l'anno successivo fu iniziato il trattamento con L-dopa a basse dosi (Hornykiewicz e Birkmayer), che risultò poco efficace a causa dell'elevata conversione periferica del farmaco da parte dell'enzima ubiquitario dopa-decarbossilasi e la ridotta formazione di dopamina a livello encefalico. Ma solo nel 1967 Cotzias dimostrò la sua efficacia ad alte dosi.

Il trattamento con L-dopa nel corso degli anni si è modificato brillantemente dopo l'introduzione negli anni '70 degli inibitori pseudoirreversibili periferici della dopa-decarbossilasi (benserazide e carbidopa), riducendo di conseguenza gli effetti collaterali della trasformazione periferica in catecolamine da parte della levodopa, a tal punto che la somministrazione di tali farmaci è diventata uno dei criteri per la diagnosi di MP.

Attualmente in commercio sono disponibili sia *preparati standard che retard* (a lento rilascio) della levodopa sempre combinata con l'inibitore periferico della dopa-decarbossilasi (Madopar HBS: benserazide/L-dopa e Sinemet CR: carbidopa/L-dopa); sia *preparati pronti con maggiore solubilità in acqua*, come la L-dopa metil-estere; sono inoltre presenti farmaci inibitori delle MAO B (mono-amino-ossidasi) come la selegilina facilitante il *release* di dopamina; inibitori delle COMT (catecol-O-metil-transferasi) come l'entacapone; i farmaci dopamino-agonisti come l'apomorfina (un potente solubile D1-D2 agonista), la pergolide (D1-D2), il ropinirolo (D2), il pramipexolo (D2-D3), la cabergolina (D2) e la bromocriptina (D2-anti D1). Questi farmaci sono impiegati nella fase avanzata di MP in aggiunta e/o in sostituzione parziale della L-dopa con efficacia inferiore rispetto alla terapia standard ed effetti collaterali più frequenti.

Comunque è altrettanto noto che dopo alcuni anni di terapia con tale farmaco nei 2/3 dei pazienti compaiono complicazioni motorie, come movimenti involontari o una riduzione della risposta al farmaco (della risposta alla singola dose: wearing off). In pazienti con MP in fase avanzata, la discinesia può essere così grave da interferire con la normale attività quotidiana. Sfortunatamente in questi casi la terapia farmacologica non è sufficiente a controllare sia la discinesia che la sintomatologia extrapiramidale, in quanto la "finestra terapeutica" è notevolmente ridotta. In pazienti con MP avanzato, il trattamento chirurgico può rappresentare una valida opzione soprattutto nei pazienti che presentano una ridotta finestra terapeutica.

Le metodiche neurochirurgiche sono state oggetto di un nuovo interesse dopo l'introduzione della stimolazione cerebrale profonda (Deep Brain Stimulation [DBS]) cronica ad alta frequenza come metodica alternativa non invalidante per il trattamento del MP. Tale procedura, che non produce effetti cognitivi rilevanti, viene attualmente effettuata mediante stimolazione elettrica a livello del globo pallido interno (GPi) o del nucleo subtalamico (STN). La stimolazione del STN appare peraltro più vantaggiosa in quanto la stimolazione del Gpi mostra effetti minori sui sintomi extrapiramidali ed una interferenza con i risultati della levodopa.

DISTURBI UROLOGICI

I sintomi non motori della malattia di Parkinson assumono una notevole rilevanza poiché costituiscono un disturbo importante alla qualità della vita del paziente.

MALATTIA DI PARKINSON E BASSO APPARATO URINARIO

I disturbi del basso tratto urinario possono essere importanti nei pazienti con malattia di Parkinson. La prevalenza dei disordini urinari varia da 38% a 71%, sebbene un numero sostanzioso degli studi su tale argomento comprendessero pazienti piuttosto anziani e molti siano stati pubblicati prima che fosse stata riconosciuta la diagnosi di atrofia multi-sistemica (MSA). Inoltre, alcuni sono stati condotti su pazienti che si presentavano presso centri urologici, presentando sintomi urinari. Nei pazienti con PD diagnosticati secondo criteri moderni, la prevalenza di

sintomi urinari, valutata mediante questionari validati, varia fra il 27% ed il 39%. I pazienti di PD riferiscono significativamente più sintomi rispetto ai controlli sani.

Sebbene la questione sia dibattuta, Araki e Kuno hanno mostrato una correlazione fra disturbi urinari e disabilità neurologica e Sakakibara ha dimostrato una correlazione con lo stadio della malattia, entrambi suggerendo un rapporto tra la degenerazione dopaminergica ed i sintomi di disfunzione urinaria. Dall'altra parte, Campos-Sousa ed i colleghi ha dichiarato che i sintomi vescicali sono soltanto correlati con l'età.

La nicturia è il più comune fra i sintomi del basso tratto urinario riferiti dai pazienti con PD (>60%). I pazienti lamentano inoltre urgenza (33%-54%), pollachiuria (16%-36%) e incontinenza da urgenza, in particolare il loro disturbo motorio è importante, ostacolandone la capacità di raggiungere la toilette in tempi rapidi. Il dato urodinamico di più frequente riscontro è l'iperattività detrusoriale neurogena riscontrata nel 45-93% dei pazienti sintomatici, mentre una ipocontrattilità detrusoriale viene riportata nel 16-35% dei casi. In questi pazienti tra l'altro è molto comune un ritardato/incompleto rilasciamento dei muscoli del piano perineale con una prevalenza di incoordinazione detrusore-sfintere ("pseudo-dissinergia") che è molto variabile in letteratura, oscillando fra il 18 e l'85% dei casi. Tale reperto può essere secondario alla bradicinesia presente in tali pazienti, piuttosto che ad un ritardo specifico nel rilasciamento del muscolo sfintere uretrale.

Molti uomini con PD sono nel gruppo d'età in cui l'ostruzione al deflusso vescicale, dovuta a iperplasia prostatica benigna, è un disordine comune coesistente.

In tali pazienti è presente una difficoltà allo svuotamento vescicale, esitazione e mitto ipovalido; può coesistere anche l'urgenza minzionale poiché l'ostruzione è di per sé stessa causa di iperattività detrusoriale. Per altro, le donne con PD presentano disturbi urinari in percentuale simile agli uomini e circa il 70% lamenta urgenza con o senza incontinenza da urgenza. Altre pazienti di sesso femminile presentano disturbi misti della fase di riempimento e della fase di svuotamento. Campos-Sousa, invece, riferisce una prevalenza di disturbi urinari maggiore nei pazienti di sesso maschile.

Tali osservazioni suggeriscono che i sintomi urinari del paziente con PD siano causati da meccanismi diversi dall'ostruzione.

MALATTIA DI PARKINSON E BASSO APPARATO URINARIO

Controllo neurologico della minzione

La conoscenza del controllo neurologico della vescica è essenziale per capire il suo comportamento fisiologico, l'origine di sintomi ed i possibili trattamenti. La vescica ha due funzioni: l'immagazzinamento e lo svuotamento dell'urina. Siccome la minzione dura per meno di due minuti e si esegue ogni 3-4 ore, il sistema svolge la funzione di immagazzinamento per più del 99% della vita. Lo svuotamento volontario è l'ultima delle funzioni fondamentali che il bambino riesce ad espletare ed è spesso la prima persa mentre arriva la fine della vita. Il controllo neurogeno della vescica coinvolge quasi tutti gli elementi del sistema nervoso: centri sovrapontini e pontini, collegamenti spinali tra il ponte ed il midollo sacrale e nervi periferici.

Il centro di controllo della vescica è un gruppo di neuroni nella parte media del ponte dorsolaterale, che proietta ai motoneuroni parasimpatici della vescica (nuclei

sacrali del parasimpatico) nelle cellule intermedie della colonna sacrale, che, a loro volta, innervano il muscolo detrusore. Questo gruppo di cellule è noto come la regione mediale o M-region ed è anche chiamato nucleo di Barrington. I neuroni nella parte laterale del ponte dorsolaterale (la L-REGION) proiettano al nucleo di Onuf nel midollo sacrale. È stato suggerito dagli studi PET sull'uomo che la M-REGIONE e la L-REGIONE agiscono rispettivamente come centro pontino della minzione (PMC) e centro pontino della continenza (PCC). La stimolazione elettrica e chimica del PMC risulta in cambiamenti fisiologici della minzione coordinata. La contrazione del detrusore è iniziata dal circuito monosinapsico eccitatorio dal centro di minzione pontino ai motoneuroni vescicali sacrali; il principale trasmettitore coinvolto è probabilmente il glutammato. Il rilasciamento dello sfintere uretrale all'inizio dell'atto minzionale è causato dall'inibizione di motoneuroni nel nucleo dell'Onuf. Questa è facilitata attraverso una proiezione diretta dal ponte ad interneuroni sacrali nella commissura grigia dorsale, anche conosciuta come la colonna di cellule intermediomediali. I trasmettitori inibitori coinvolti in questo passaggio sono l'acido gamma-ammino-butirico (GABA) e la glicina.

La stimolazione della L-REGIONE nei gatti risulta in contrazione della muscolatura del pavimento pelvico ed in una pressione uretrale aumentata. Le lesioni bilaterali di questa regione provocano incontinenza estrema in alcuni animali. Tranne che durante la minzione, la pressione uretrale si mantiene alta; tale riscontro suggerisce che, durante la fase di riempimento, il centro di continenza pontino

produca un continuo effetto eccitatorio sui motoneuroni dello sfintere uretrale esterno nel nucleo di Onuf.

Al riempirsi della vescica, si verifica un aumentato input sensoriale al CNS attraverso neuroni scarsamente mielinizzati o non mielinici nelle fibre A-delta e C, rispettivamente. Le fibre afferenti dalla vescica entrano nel midollo sacrale tramite i nervi pelvici e nel gatto terminano nei segmenti L4-S2. Nel gatto, ci sono delle proiezioni dal midollo lombosacrale alla parte laterale e dorsale della sostanza grigia mesencefalica periacqueduttale (PAG), anche se proiezioni dal midollo lombosacrale al PMC non sono state mostrate. Il PAG laterale è la sola struttura del tronco encefalo caudale conosciuta per proiettare specificatamente al PMC. Quando la quantità di urina nella vescica rende desiderabile lo svuotamento i neuroni di PAG attivano gli interneuroni premotori della M-region, iniziando la minzione.

Negli esseri umani, le scansioni PET hanno mostrato aumentata attività di PAG col riempimento crescente della vescica. Il PAG potrebbe agire come un centro per l'integrazione dell'input sensoriale ed il controllo del riflesso guidato dalle strutture corticali.

Gli studi hanno evidenziato dei meccanismi possibili coinvolti nel cambio dal immagazzinamento allo svuotamento. Nei topi, i neuroni dopaminergici che originano nell'area tegmentale ventrale (VTA) controllano il riflesso della minzione bifasicamente. Un effetto facilitatorio è mediato tramite la stimolazione a bassa-dose dei recettori di dopamina D2 mentre un effetto inibitorio è mediato tramite la stimolazione ad alta-dose dei recettori di dopamina D1. In topi coscienti,

l'attivazione tonica di recettori di dopamina D1 inibisce il riflesso della minzione, e l'attivazione di recettori di dopamina D2 lo stimola. Il ruolo dei neuroni dopaminergici nel controllo vescicale suggerisce dei meccanismi possibili coinvolti nella disfunzione della vescica nel Parkinsonismo.

Il controllo sovra-pontino dei centri pontini e del PAG non è ancora del tutto noto. Nei gatti, la stimolazione di strutture del cervello anteriore, come la corteccia del cingolo anteriore o l'area preottica dell'ipotalamo producono una contrazione della vescica. Sebbene la maggior parte di queste regioni inviino fibre al tronco encefalo, soltanto l'area preottica proietta al PMC.

Nell'essere umano, le scansioni PET hanno identificato coerentemente due aree corticali coinvolte nella minzione. La corteccia destra dorsolaterale prefrontale è attivata quando la minzione ha luogo, ma anche quando la minzione non è stata permessa, malgrado una vescica piena. Il flusso sanguigno è considerevolmente diminuito nel giro cingolato anteriore destro, nel periodo in cui le persone non sono in grado di iniziare la minzione malgrado una vescica piena. È stato proposto che la corteccia prefrontale e il giro anteriore cingolato non siano specificatamente coinvolti nella minzione, ma in meccanismi generali, come la selezione di attenzione e risposta. Le lesioni del cervello anteriore (compreso il giro cingolato anteriore) costituiscono una causa nota di incontinenza da urgenza, che potrebbe essere dovuta ad un deficit di attenzione che interferisce con la capacità del paziente nel riconoscere una vescica piena.

Quando il PMC è attivato, lo sfintere si rilascia e la contrazione del detrusore inizia. Questo fenomeno avviene tramite l'inibizione degli interneuroni dorsali della commissura grigia, che a loro volta inibiscono i motoneuroni dello sfintere nel nucleo dell'Onuf durante la minzione. Lo sfintere uretrale esterno striato forma parte della muscolatura del pavimento pelvico ed è innervato dal nervo pudendo. Negli esseri umani, i motoneuroni che innervano lo sfintere di uretrale sono localizzati nella parte ventrolaterale del nucleo di Onuf nel corno ventrale dei metameri S1-S2 del midollo spinale. I motoneuroni che innervano lo sfintere anale esterno occupano la parte di dorsomediale del nucleo dell'Onuf. Il muscolo detrusore liscio della vescica è innervato dalle fibre parasimpatiche post-gangliari, che originano nel gruppo di cellule intermediolaterale sacrale nei segmenti di S2-S4 del midollo sacrale ed i loro assoni raggiungono la vescica tramite il nervo pelvico.

Meccanismi disfunzionali nella malattia di Parkinson

Ci sono diverse possibili cause neurogene di sintomi urinari nei pazienti con PD. Alcuni hanno suggerito che un rilassamento indebolito o una bradicinesia dello sfintere uretrale possono risultare in disfunzione dello svuotamento dovuta ad ostruzione dell'outflow vescicale e quindi ad iperattività detrusoriale. Comunque, studi eseguiti usando la cistometria hanno mostrato che pattern di ostacolato svuotamento non sono comuni nei pazienti con PD, indicando che altri meccanismi rivestono un ruolo più significativo.

L'ipotesi più accreditata è che l'output dei gangli della base abbia un effetto globale inibitorio sul riflesso minzionale negli individui sani, e, con la perdita di

cellule della sostanza nera, si sviluppi un'iperattività detrusoriale. In modelli animali di PD, l'esaurimento di neuroni dopaminergici induce vescica iperattiva e gli agonisti dei recettori D1 producono inibizione del riflesso della minzione mentre la stimolazione dei recettori D2 facilita la minzione.

Quindi, nel PD, la degenerazione dei neuroni dopaminergici nella sostanza nera ed una perdita successiva della concentrazione di dopamina striatale possono condurre all'iperattività detrusoriale a causa dell'impossibilità di attivare l'inibizione tonica D1-mediata.

Un'altra ipotesi è che, nei pazienti con PD, i neuroni inibitori dopaminergici che originano nella sostanza nera possano essere più danneggiati dei neuroni dopaminergici eccitatori che originano nel talamo, inducendo perciò sintomi della fase di riempimento (urgenza e frequenza).

I pazienti con PD e sintomi vescicali presentano una riduzione dell'uptake di [123I]-2 β -carbometossi-3 β -(4-iodofenil) tropano (β -CIT) nello striato rispetto ai pazienti con PD ma senza la disfunzione vescicale, indicando una correlazione tra la disfunzione urinaria e la degenerazione delle cellule dopaminergiche nigrostriatali. Winge ed i colleghi hanno recentemente dimostrato che la presenza di sintomi vescicali è correlata alla diminuzione nel numero totale di neuroni dopaminergici nello striato e che la relativa degenerazione del caudato è correlata alla gravità della sintomatologia vescicale.

E' anche possibile che la terapia antiparkinson possa influenzare la funzionalità vescicale, ma i lavori che hanno valutato l'effetto della levodopa o dell'apomorfina hanno prodotto dei risultati conflittuali.

In uno studio, si è dimostrato un miglioramento dell'iperattività detrusoriale dopo amministrazione di apomorfina e, in misura minore, dopo levodopa; nei pazienti che mostravano i fenomeni di on-off, l'iperattività detrusoriale è diminuita con levodopa in alcuni ed aggravata in altri. Uno studio recente ha suggerito che nei pazienti con PD avanzato, la levodopa esacerba l'iperattività detrusoriale nella fase di riempimento, ma migliora lo svuotamento vescicale attraverso un incremento della contrattilità detrusoriale. L'effetto della terapia non è correlato allo stadio della malattia, all'età, o al fatto che il paziente presenti sintomi di disfunzione vescicale. Gli effetti della terapia sul controllo della vescica sono associati alla degenerazione nigrostriatale dopaminergica.

In un altro studio Winge e colleghi affermano che gli effetti della terapia sono mediati attraverso meccanismi corticali, poiché la capacità di separare ed integrare l'input sensoriale, misurato usando l'urodinamica, viene influenzata dalla terapia. Una questione particolare è l'alta prevalenza di nicturia. I pazienti con PD hanno un'alta frequenza di disordini del sonno; ciò rende difficile la valutazione della “vera” nicturia, poiché è complesso distinguere fra poliuria notturna, disturbi della fase di riempimento notturni e normale minzione dopo essersi svegliati a causa di un disturbo della fase REM del sonno.

Secondo alcuni studi, i pazienti con PD hanno una capacità decrescente nell'elaborare l'entrata sensoriale quando la malattia progredisce, anche se altri studi hanno dimostrato che i pazienti con PD attivano aree corticali più grandi per eseguire determinati compiti rispetto ai controlli. Studi su animali hanno dimostrato che l'esaurimento di neuroni dopaminergici nella corteccia prefrontale induce deficit cognitivo e questo è reversibile dopo stimolazione dopaminergica. Studi con PET hanno suggerito che l'aumento del volume della vescica è associato ad aumentata attività nella corteccia frontale mediale, area che si pensa coinvolta nella pianificazione esecutiva. Questi studi indicano che disfunzioni integrate corticali possono giocare un ruolo nello sviluppo di disfunzione vescicale nel PD e che la terapia dopaminergica influenza il controllo della vescica.

PARKINSONISMI E BASSO APPARATO URINARIO

Alcuni pazienti con diagnosi primaria di malattia di Parkinson hanno un atrofia multisistemica (MSA). La MSA è una degenerazione neuronale non solo a livello della base, ma anche di diversi centri del SNA: colonne intermedio-laterali e nucleo di Onuf. In tale condizione i sintomi urinari sono precoci (precedono i disturbi motori) e sono spesso associati a ritenzione urinaria; concomitano poliuria notturna, ipotensione posturale e deficit erettile. Il tempo di esordio della sintomatologia urinaria in relazione ad altri sintomi neurologici nell'atrofia multisistemica è diverso da quello della MP e la prevalenza risulta significativamente maggiore, variando dal 45% a più del 95%. La natura dei disturbi è anch'essa differente; sia l'urgenza (63%-

67%) che la frequenza (33%-45%), così come l'incontinenza (60%-100%) ed elevati valori di residuo post-minzionale sono di rilievo comune (47%-83% > 100 mL).

I sintomi urogenitali nell'atrofia multi-sistemica possono precedere di molti anni altri e più evidenti coinvolgimenti neurologici così come altre manifestazioni autonome. Due studi retrospettivi hanno confermato che circa il 60% dei Pazienti con atrofia multisistemica presentano sintomatologia urinaria sia prima che al momento della presentazione del Parkinsonismo e molti di essi si rivolgono in prima battuta all'urologo.

Il meccanismo di instaurazione della sintomatologia del basso apparato urinario nell'atrofia multisistemica sembra essere diverso da quello della MP. Nella MSA la diffusa degenerazione sia delle aree dopaminergiche che di quelle non-dopaminergiche coinvolte nel controllo vescicale è predominante, in quanto coinvolge il locus coeruleus, le cellule cerebellari del Purkinje, il nucleo motorio dorsale del vago, la colonna intermedio-laterale di cellule del midollo spinale (neuroni pregangliari che innervano lo sfintere interno e la vescica) ed il nucleo di Onuf (neuroni che innervano lo sfintere esterno). Quest'ultimo potrebbe spiegare l'alta prevalenza dell'incontinenza mentre i primi la sintomatologia irritativa e la dissinergia detrusore-sfintere.

Due piccoli studi sulla prevalenza, sui sintomi e sui segni dei disturbi minzionali nella paresi progressiva sopranucleare suggeriscono come l'urgenza, la urge incontinence e gli elevati volumi di residuo post-minzionale possano essere presenti in questa condizione. Nella degenerazione cortico-basale, la sintomatologia

urinaria sembra essere più frequente che nei soggetti sani, con la nicturia e l'incontinenza tra i disturbi più comuni. La iperattività detrusoriale diagnosticata con urodinamica era presente nel 30% dei pazienti e varie anomalie sono state rilevate in pazienti sintomatici, anche se il basso numero di pazienti di questi studi rende difficile la generalizzazione.

LINEE GUIDA

DIAGNOSI DEL DISTURBO VESCICO-SFINTERICO NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Alcuni studi hanno dimostrato che questionari standardizzati di valutazione dei sintomi urinari possono essere utili nell'iter diagnostico dei pazienti con malattia di Parkinson. In ogni caso, tali questionari non sono specifici e non possono discriminare i sintomi dovuti ai disordini neurologici da quelli dovuti alla ipertrofia prostatica benigna (IPB). Lemack e colleghi hanno dimostrato come questionari validati potrebbero non dimostrare differenze significative tra pazienti maschi con malattia di Parkinson (MP) lieve o moderata e pazienti con IPB sintomatico. Comunque, i pazienti con MP presentano score più elevati (cioè di maggiore gravità dei sintomi) alle domande sulla pollachiuria e l'urgenza. Le pazienti di sesso femminile con MP hanno invece presentato punteggi meno elevati di pazienti sottoposte a valutazione urologica per LUTS. Un altro studio ha mostrato come i sintomi di pazienti valutati mediante International Prostate Symptom Score (IPSS) fossero correlati al grado di disabilità neurologica.

Il valore dei questionari risiede nella possibilità di eseguire un rapido ed efficace screening dei pazienti e nella precoce valutazione della severità della disfunzione vescicale. La critica principale contro la maggior parte dei questionari di

maggior utilizzo (come l'IPSS) è che non valutano l'incontinenza urinaria e il fastidio causato dai sintomi del basso apparato urinario.

Il diario minzionale è certamente uno strumento fondamentale nella valutazione urologica iniziale, permettendo di evidenziare eventuali episodi di incontinenza urinaria, la frequenza minzionale, la capacità vescicale funzionale e la quantità di urine prodotte giornalmente dal paziente.

Come già detto il reperto più comune degli studi urodinamici in pazienti con MP con sintomi urinari è l'iperattività detrusoriale. In pazienti di sesso femminile, la valutazione urodinamica dimostra iperattività detrusoriale neurogenica nel 70%-80% dei casi, con ipocontrattilità detrusoriale o con l'areflessia nel restante 20%-30%.

TRATTAMENTO DEI SINTOMI VESCICALI

Lo screening dei pazienti attraverso l'utilizzo di questionari rende più facile sia l'identificazione dei sintomi sia la valutazione del tipo di trattamento da eseguire. I questionari che comprendono lo score del "disagio" identificano i LUTS nel PD con maggiore specificità rispetto ai questionari senza tale parametro. Quando si valutano i problemi vescicali in pazienti con parkinsonismo, ovviamente necessaria un'adeguata anamnesi. La valutazione della nicturia, dell'urgenza, della frequenza o del senso di incompleto svuotamento vescicale e della incontinenza (da urgenza) offre spesso le informazioni richieste per iniziare il trattamento. È importante capire come questi sintomi influenzano la vita quotidiana dei pazienti, dal momento che i sintomi di una

vescica iperattiva possono essere molto fastidiosi ad esempio per un paziente con una sindrome rigida acinetica con instabilità posturale.

Il ruolo della terapia comportamentale (bladder retraining in particolare) e prettamente riabilitativa appare marginale, in quanto non avvalorato da studi clinici attendibili. Ciò nonostante, è possibile – anche sulla base di esperienze cliniche isolate – formulare alcune proposte di sicura efficacia clinica:

1) pre-requisiti essenziali alla messa in opera di un programma riabilitativo, oltre all'adeguato addestramento del terapeuta, sono la collaborazione (MMSE uguale o superiore a 23) e la motivazione del paziente;

2) in caso di iperattività detrusoriale o di vescica iperattiva v'è indicazione in tutti i casi per il pelvic floor muscle training (PFMT): probabilmente nessun beneficio ulteriore si ha associando al PFMT la stimolazione elettrica funzionale (FES);

3) utilità del trattamento con biofeedback nelle disfunzioni sfintero-uretro-perineali, caratterizzate da pseudo-dissinergia, bradicinesia sfinterica ed incompleto rilassamento sfintero-uretrale in corso di minzione

4) nei maschi con ipocontrattilità detrusoriale (con o senza associata iperattività detrusoriale), educazione al miglior utilizzo del torchio addominale con consensuale rilassamento sfintero-perineale;

5) nelle donne con insufficienza sfintero-perineale è ovviamente consigliato il ricorso alla classica riabilitazione perineale (PFMT, in associazione in particolari casi al ricorso al biofeedback).

I sintomi della vescica iperattiva rispondono generalmente agli anticolinergici quali l'ossibutinina, la tolterodina e il trospio e la solifenacina. Tali farmaci riducono la contrattilità del detrusore, mediante inibizione della stimolazione parasimpatica. Purtroppo, non sono stati eseguiti studi controllati specificatamente in pazienti con malattia di Parkinson. È importante valutare il residuo vescicale post-minzionale durante il trattamento, poiché può aumentare sia per l'aggravarsi della malattia che come risultato della terapia anticolinergica. I pazienti generalmente tollerano questi medicinali e beneficiano dal trattamento. Uno studio in pazienti non neurologici ha mostrato che la tolterodina a lento rilascio determina meno effetti collaterali dalla ossibutinina e dal momento che la tolterodina è meno liofila, la sua capacità di attraversare la barriera ematoencefalica è minore; pertanto potrebbe essere usata nei pazienti con menomazione cognitiva anche se non ci sono studi che confermino che il deterioramento cognitivo possa essere peggiorato nei pazienti in terapia anticolinergica. Quando si considera l'uso di un agente antimuscarinico nel trattamento della vescica iperattiva nei pazienti anziani o in pazienti con potenziale deficit cognitivo, i medici devono considerare la selettività dell'agente e l'abilità di penetrare nel sistema nervoso centrale. Si dovrebbe anche considerare l'eventuale potenzialità dell'agente di indurre o peggiorare il deterioramento cognitivo. Il vantaggio del migliorato controllo vescicale, che comprende il rischio ridotto di cadute a causa della riduzione della urgenza, della frequenza e della nicturia deve essere considerato alla luce dei possibili effetti collaterali quali la sonnolenza, la confusione e le allucinazioni.

Se il trattamento medico fallisce o se il paziente presenta elevato residuo postminzionale, si deve effettuare una valutazione specialistica urologica. La cistometria può essere usata per dimostrare l'iperattività detrusoriale ma il trattamento con terapia anticolinergica può essere iniziato anche solo sulla base dei sintomi. È importante misurare il residuo vescicale postminzionale dal momento che i sintomi forniscono poche indicazioni in relazione allo svuotamento; un elevato residuo post-minzionale contribuisce significativamente all'aggravamento dei disturbi del basso apparato urinario. Per questo la cistometria potrebbe aiutare, fornendo informazioni utili ad una migliore comprensione della condizione e quindi alla scelta del miglior trattamento.

La neuromodulazione sacrale è una metodica validata per il trattamento delle disfunzioni del basso tratto urinario in pazienti neurogeni. Attualmente l'utilizzo nei pazienti neurogeni è in via di sperimentazione, esistono pochi dati sui pazienti neurogeni e in particolare sono riportate solo qualche paziente affetto da parkinson. Per cui al momento sono auspicabili dei trial in pazienti con m. di parkinson che potenzialmente potrebbe rivelarsi efficace nel trattamento dei loro disturbi delle funzioni perineali.

Il trattamento dell'iperattività detrusoriale neurogenica mediante la somministrazione di farmaci per via endovescicale è basata sul principio di ridurre l'attività parasimpatica efferente vescicale o di ottenere una deafferentazione. Sebbene in passato siano state riportate esperienze ottenute con l'instillazione endovescicale di ossibutinina in relazione alle proprietà parzialmente anestetiche ed

anticolinergiche di questo agente, gli studi piu' promettenti riguardano l'impiego della capsaicina e della resiniferatossina. Entrambi questi agenti, rispettivamente estratti dai vegetali *Capsicum annuum* ed *Euphorbia resinifera* interagiscono con i recettori vanilloidi delle fibre afferenti vescicali di tipo C determinando una serie di fenomeni a livello neuronale (inibizione del canale del calcio, blocco della conduzione nervosa, blocco del trasporto assonale sia centrifugo che centripeto, alterazione della funzione mitocondriale che inducono una riduzione del segnale afferente vescicale. Sul piano strutturale, la conseguenza di questi fenomeni è una riduzione del numero di fibre afferenti all'interno del tessuto vescicale, reperto documentato mediante tecniche di microscopia elettronica, mentre sul piano clinico consiste in una riduzione dell'iperattività detrusoriale e, quindi, dei sintomi ad essa correlati. Tutti gli studi sino ad ora condotti sull'uomo mediante l'impiego di questi agenti riguardano pazienti con lesione spinale (traumatica, secondaria a sclerosi multipla, infiammatoria). Tali studi dimostrano chiaramente la superiore efficacia di entrambe le molecole rispetto al placebo. Uno studio randomizzato di confronto tra i due agenti, condotto relativamente di recente in Italia, ha dimostrato invece che la resiniferatossina presenta efficacia clinica ed urodinamica superiore rispetto alla capsaicina, dimostrando inoltre una maggiore tollerabilità. Questi dati sono stati confermati da studi ancora piu' recenti. Esperienze ancora preliminari suggeriscono che la somministrazione endovesicale di tossina botulinica presenta una efficacia e tollerabilità paragonabili a quella della resiniferatossina

Il paziente affetto da morbo di Parkinson non presenta controindicazioni al trattamento mediante la somministrazione di agenti endovesicali, specie qualora falliscano le terapie conservative e farmacologiche. Tuttavia non esiste ancora oggi una esperienza clinica su una popolazione esclusiva di soggetti con morbo di Parkinson trattati con queste sostanze.

In pazienti con malattia di Parkinson avanzata, la somministrazione di agonisti dei recettori D2 potrebbe teoricamente peggiorare la disfunzione della vescica; Brusa e colleghi hanno dimostrato che la somministrazione in acuto di L-dopa (D1-D2 agonista) peggiora i sintomi urinari di pazienti con malattia di Parkinson; tale peggioramento non si mantiene durante stimolazione cronica. In assenza di un agonista disponibile del recettore D1 potrebbe essere utile la pergolide, farmaco che agisce sia sui recettori D1 che su quelli D2, con maggiore selettività sui D1. Uno studio eseguito usando pergolide ha mostrato un miglioramento significativo sia sintomatologico che urodinamico. Comunque, l'uso di pergolide è limitato dalla descrizione di casi di fibrosi della valvole cardiache indotta dall'uso di tale farmaco.

Alcune iniziali esperienze sui risultati della stimolazione cerebrale profonda sulla funzione vescicale di pazienti con MP suggeriscono che la stimolazione ad alta frequenza del nucleo subtalamico migliora la capacità vescicale e aumenta il volume al quale si genera il primo stimolo minzionale ma non influenza lo svuotamento vescicale. In modelli animali la stimolazione del suddetto nucleo non solo migliora la capacità vescicale ma migliora anche lo svuotamento.

Dal momento che i pazienti con MSA spesso hanno elevati residui urinari (spesso misconosciuti dagli stessi pazienti), l'autocaterizzazione intermittente può determinare un grande miglioramento sintomatologico. L'iperattività detrusoriale può essere più difficile da trattare in tali pazienti, ma talvolta tale disfunzione si attenua al progredire della malattia. Il trattamento con anticolinergici in combinazione con autocaterismo è la miglior opzione nei pazienti con iperattività detrusoriale con elevato residuo post-minzionale; tuttavia tale trattamento spesso non risolve la sintomatologia dei pazienti con MSA. La vasopressina (DDAVP) presa la notte è spesso efficace nel trattare la nicturia. Il trattamento con alfa-litici (Tamsulosina, Alfuzosina, Doxazosina, Terazosina) può contribuire, invece, al miglioramento dello svuotamento vescicale; l'effetto collaterale dell'ipotensione ortostatica può limitarne l'utilizzo. Quando i pazienti diventano severamente disabili e se l'incontinenza persiste, un catetere a permanenza può dare un certo grado di autonomia. Comunque, un'epicistostomia è preferibile al catetere uretrale per l'uso cronico se l'infezioni sono frequenti.

Poiché in alcuni studi meno recenti sulla MP sono stati inclusi anche pazienti con MSA misconosciuta, i dati sui risultati della disostruzione chirurgica per patologia prostatica sono stati considerati poco brillanti. In realtà la chirurgia prostatica non trova una controindicazione assoluta nella MP, ma è certamente auspicabile un approccio iniziale conservativo con farmaci antimuscarinici (se la sintomatologia della fase di riempimento è prevalente) e alfa-litici. Se le misure conservative falliscono, l'urodinamica o la videourodinamica possono fornire utili

informazioni dirimenti per indicare o controindicare la chirurgia. Uno studio ha dimostrato una riduzione nella resistenza al deflusso vescicale e un migliorato svuotamento dopo somministrazione di apomorfina ed ha proposto che un test con tale farmaco possa essere utilizzato per dimostrare la reversibilità dell'ostruzione in uomini con MP, prima che la chirurgia prostatica venga intrapresa. I pazienti con Parkinsonismo devono intraprendere la valutazione urodinamica se la risposta agli anticolinergici non è soddisfacente, se presentano incontinenza o se sia indicato il posizionamento di un catetere a permanenza.

RACCOMANDAZIONI SIUD

Premessa

Le raccomandazioni della SIUD per la gestione del disturbo vescico-sfinterico della malattia di Parkinson sono basate sulle linee guida dell'International Consultation on Incontinence (ICI) sul paziente neurologico. Sono stati seguiti i criteri dell'Evidence Based Medicine, così come descritti dall'Oxford Centre for Evidence Based Medicine (). Tale istituto ha elaborato un sistema di livelli di evidenza decrescente (Livello 1: massima evidenza, basata su meta-analisi e studi prospettici randomizzati; Livello 4: minima evidenza, basata su opinione di esperti),

da cui trarre raccomandazioni di forza decrescente (grado A: massima forza, basata su evidenze di livello 1; grado D: minima forza, basata su evidenze di livello 4). Per la stesura delle linee guida ci si è avvalsi della revisione della letteratura internazionale, utilizzando i più comuni motori di ricerca (in particolare Pubmed). Notevole utilità è stata fornita dalla recente review di Winge e Fowler, pubblicata su *Movement Disorders* (*Movement Disorders* Vol. 21, No. 6, 2006, pp. 737–745).

Valutazione iniziale (Screening)

In considerazione della riportata discreta prevalenza dei disturbi del basso apparato urinario nei pazienti con malattia di Parkinson (27-39%), si suggerisce uno screening da eseguire in tutti i pazienti basato su una accurata anamnesi, comprensiva di una valutazione del fastidio provocato dai sintomi urinari, con o senza somministrazione di questionario sintomatologico (a tal fine può essere utilizzato l'IPSS, già valutato in precedenti studi). Level of evidence: 3; Recommendation Grade: C

Valutazione non specialistica

La valutazione non specialistica andrà eseguita in caso di sintomi riferiti dal paziente e/o in caso di punteggio ≥ 8 all'IPSS o ≥ 2 alla domanda 7 (nicturia) dello stesso questionario. Level of evidence: 3; Recommendation Grade: C

La valutazione non specialistica dovrà comprendere: diario minzionale; valutazione residuo post-minzionale (possibilmente ecografica), es. obiettivo con esecuzione di esplorazione rettale (uomo) o vaginale (donna), es. laboratorio (es.

urine + urinocolture: se infezione trattare e rivalutare; creatininemia; PSA: uomini di età ≥ 50 anni). Opzionale è l'esecuzione di una uroflussimetria.

Valutazione specialistica

La valutazione specialistica dovrà essere richiesta in caso di: alterazione della creatininemia; presenza di dolore; ematuria –anche microematuria-; infezioni ricorrenti; pregressa chirurgia o radioterapia pelvica; presenza di incontinenza “da sforzo”; presenza di residuo post-minzionale >100 ml; fallimento delle terapie di I livello. Tale valutazione prevederà tecniche di imaging, esecuzione di valutazione urodinamica; esami endoscopici. Level of evidence: 2; Recommendation Grade: B.

Terapia I livello:

Per ogni tipo di diagnosi basata sui sintomi riferiti dal paziente, potrà essere suggerita una terapia comportamentale e/o riabilitativa (Level of evidence: 4; Recommendation Grade: D).

In caso di presenza di disturbi della fase di riempimento potranno essere consigliati farmaci antimuscarinici (Level of evidence: 1; Recommendation Grade: A).

In caso di presenza di disturbi della fase di svuotamento, in pazienti di sesso maschile, potranno essere consigliati farmaci alfa-litici (Level of evidence: 1; Recommendation Grade: A).

In caso di presenza di disturbi della fase di svuotamento in pazienti di sesso femminile il trattamento (da eseguire solo in presenza di residuo post-minzionale >100 ml) dovrà essere il cateterismo intermittente. (Level of evidence: 4; Recommendation Grade: D).

In caso di presenza di disturbi della fase di riempimento associati a residuo post-minzionale elevato il trattamento dovrà essere basato su antimuscarinici e cateterismo intermittente. (Level of evidence: 3; Recommendation Grade: C).

In caso di presenza di incontinenza o ritenzione urinaria in pazienti con severa disabilità potrà essere utile posizionare un catetere vescicale a permanenza. (Level of evidence: 4; Recommendation Grade: D)

In caso di presenza di nicturia può essere valutato l'utilizzo dell'ormone antidiuretico, procedendo a periodici controlli degli elettroliti ematici. (Level of evidence: 3; Recommendation Grade: C)

In ogni caso andrà valutato l'impatto della terapia antiParkinsoniana sui sintomi urinari: andrebbero preferiti farmaci con selettività maggiore per i recettori D1 rispetto a quelli con selettività maggiore per i D2, in caso di iperattività detrusoriale (valutare l'utilizzo di pergolide). (Level of evidence: 3; Recommendation Grade: C). Ridurre o eliminare farmaci con effetto anticolinergico (soprattutto se periferico), in pazienti con residuo post-minzionale patologico. (Level of evidence: 4; Recommendation Grade: D).

Terapia II livello:

Lo specialista potrà valutare caso per caso la possibilità di eseguire terapie meno convenzionali.

L'infiltrazione della parete vescicale con tossina botulinica può essere proposta in caso di severa iperattività detrusoriale non rispondente ai trattamenti convenzionali, in assenza di residuo post-minzionale patologico. (Level of evidence: 4; Recommendation Grade: D). Tale terapia può comunque indurre una condizione di residuo post-minzionale; la vescica neurologica inoltre, non è al momento un'indicazione codificata (in Italia) per l'uso della tossina botulinica.

La neuromodulazione con impianto di stimolatore sacrale o con tecniche di stimolazione periferica ambulatoriali (PTNS, stimolazione n. pudendo) può essere proposta in caso di sintomi della fase di riempimento o anche in caso di disturbi di

svuotamento non rispondenti alle comuni terapie. (Level of evidence: 4; Recommendation Grade: D).

L'instillazione endovesicale di farmaci antimuscarinici può essere utile, soprattutto se il paziente esegua cateterismi intermittenti (Level of evidence: 4; Recommendation Grade: D). Non esistono esperienze riportate riguardo alla somministrazione di farmaci quali la capsaicina o la resiniferotossina in pazienti con malattia di Parkinson.

In caso di dimostrazione urodinamica di ostruzione cervico-uretrale come causa preminente di sintomatologia del basso apparato urinario, la chirurgia disostruttiva prostatica non è controindicata nel paziente con malattia di Parkinson, ma il paziente deve venire informato della possibile persistenza o del possibile peggioramento di alcuni sintomi dopo l'intervento, soprattutto in caso di severa iperattività detrusoriale. (Level of evidence: 4; Recommendation Grade: D).

In caso di incontinenza "da sforzo" femminile una chirurgia dell'incontinenza urinaria (possibilmente mini-invasiva) può essere condotta, previa adeguata valutazione, anche urodinamica, pre-operatoria. (Level of evidence: 4; Recommendation Grade: D).

Linee Guida (riassunto)

Valutazione iniziale (Screening)

Anamnesi, Questionari (IPSS), Impatto sintomi sulla QoL (IPSS), Valutazione della richiesta di trattamento da parte del paziente: da fare a tutti (Level of evidence: 3; Recommendation Grade: C)

Valutazione non specialistica: diario minzionale; valutazione residuo post-minzionale (possibilmente ecografica), es. obiettivo (esplorazione rettale/vaginale), es. laboratorio (es. urine + urinocolture: se infezione trattare e rivalutare; creatininemia), uroflussimetria (opzionale): da fare se paziente sintomatico (all'anamnesi e/o alla compilazione dell'IPSS: se punteggio >2 ad una delle prime 6 domande o >1 alla 7). (Level of evidence: 3; Recommendation Grade: C)

Valutazione specialistica: imaging; es. urodinamico; endoscopia (da fare se: alterazione della creatininemia; presenza di dolore, ematuria –anche micoematuria–; infezioni ricorrenti; pregressa chirurgia o radioterapia pelvica; presenza di incontinenza “da sforzo”; presenza di residuo post-minzionale >100 ml; fallimento delle terapie di I livello). (Level of evidence: 2; Recommendation Grade: B)

Terapia I livello:

Ogni condizione: terapia comportamentale/riabilitativa

Disturbi della fase di riempimento: farmaci antimuscarinici (

Disturbi della fase di svuotamento (maschi, peraltro molto rari come disturbo isolato): farmaci alfa-litici

Disturbi della fase di svuotamento (femmine, trattare se presente residuo post-minzionale elevato): CI

Disturbi della fase di riempimento associati a residuo post-minzionale elevato: farmaci antimuscarinici + autocateterismo

Incontinenza o ritenzione urinaria in pazienti con severa disabilità: CAP

Nicturia: Ormone antidiuretico (controlla natriemia)

Valutazione impatto terapia dopaminergica sui sintomi (per esempio preferire Pergolide ad altri dopaminoagonisti se sintomi della fase di riempimento o ridurre/eliminare anticolinergici se presenza di residuo post-minzionale patologico).

Terapia II livello:

Disturbi della fase di riempimento: Tossina botulinica?

Neuromodulazione?

Terapie con farmaci endovesicali

(antimuscarinici,

resiniferotossina)?

Disturbi della fase di svuotamento e/o residuo post-minzionale elevato:
chirurgia disostruttiva prostatica (previa adeguata valutazione, anche
urodinamica, pre-operatoria)

Incontinenza “da sforzo” femminile: chirurgia dell’incontinenza
urinaria (previa adeguata valutazione, anche urodinamica, pre-
operatoria).

BIBLIOGRAFIA

Stohrer M, Goepel M, Kondo A, Kramer G, Madersbacher H, Millard R, Rossier A, Wyndaele JJ: The Standardization of Terminology in Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction. With Suggestions for Diagnostic Procedures. *Neurourol Urodyn* 1999; 18:139– 158

Abrams P, Cardozo L, Khoury S., Wein A.: Incontinence (Proceedings of the 3rd International Consultation on Incontinence, Monte Carlo, France, 2004), Plymbridge Ltd., 2005.

1 Winge K, Fowler CJ. Scientific evidence and expert clinical opinion for the investigation and management of incontinence and sexual dysfunction. In: Findley L , Hurwitz B , Miles A , editors. *The effective management of Parkinson's disease*. London: Aesculapius Medical Press; 2004. p 149-156.

2 Blok BF, Holstege G. The central control of micturition and continence: implications for urology. *Br J Urol Int* 1999; 83(Suppl. 2): 1-6. Links

3 International Federation of Associations of Anatomists. *Terminologia anatomica: international anatomical terminology*. Stuttgart: Thieme; 1998.

- 4 Blok BF, Willemsen AT, Holstege G. A PET study on brain control of micturition in humans. *Brain* 1997; 120(Pt. 1): 111-121. [Links](#)

- 5 Blok BF, Sturms LM, Holstege G. Brain activation during micturition in women. *Brain* 1998; 121(Pt. 11): 2033-2042. [Links](#)

- 6 Nour S, Svarer C, Kristensen JK, Paulson OB, Law I. Cerebral activation during micturition in normal men. *Brain* 2000; 123(Pt. 4): 781-789. [Links](#)

- 7 Athwal BS, Berkley KJ, Hussain I, et al. Brain responses to changes in bladder volume and urge to void in healthy men. *Brain* 2001; 124: 369-377. [Links](#)

- 8 Blok BF. Central pathways controlling micturition and urinary continence. *Urology* 2002; 59: 13-17. [Links](#)

- 9 Blok BF, Holstege G. Ultrastructural evidence for a direct pathway from the pontine micturition center to the parasympathetic preganglionic motoneurons of the bladder of the cat. *Neurosci Lett* 1997; 222: 195-198. [Links](#)

- 10 Matsumoto G, Hisamitsu T, De Groat WC. Role of glutamate and NMDA receptors in the descending limb of the spinobulbospinal micturition reflex pathway

of the rat. *Neurosci Lett* 1995; 183: 58-61. [Links](#)

11 Blok BF, van Maarseveen JT, Holstege G. Electrical stimulation of the sacral dorsal gray commissure evokes relaxation of the external urethral sphincter in the cat. *Neurosci Lett* 1998; 249: 68-70. [Links](#)

12 Blok BF, de Weerd H, Holstege G. The pontine micturition center projects to sacral cord GABA immunoreactive neurons in the cat. *Neurosci Lett* 1997; 233: 109-112. [Links](#)

13 Sie JA, Blok BF, de Weerd H, Holstege G. Ultrastructural evidence for direct projections from the pontine micturition center to glycine-immunoreactive neurons in the sacral dorsal gray commissure in the cat. *J Comp Neurol* 2001; 429: 631-637. [Links](#)

14 Holstege G, Griffiths D, de Wall H, Dalm E. Anatomical and physiological observations on supraspinal control of bladder and urethral sphincter muscles in the cat. *J Comp Neurol* 1986; 250: 449-461. [Links](#)

15 Blok BF, Holstege G. The central nervous system control of micturition in cats and humans. *Behav Brain Res* 1998; 92: 119-125. [Links](#)

- 16 Blok BF, de Weerd H, Holstege G. Ultrastructural evidence for a paucity of projections from the lumbosacral cord to the pontine micturition center or M-region in the cat: a new concept for the organization of the micturition reflex with the periaqueductal gray as central relay. *J Comp Neurol* 1995; 359: 300-309. [Links](#)
- 17 Blok BF, Holstege G. Direct projections from the periaqueductal gray to the pontine micturition center (M-region): an anterograde and retrograde tracing study in the cat. *Neurosci Lett* 1994; 166: 93-96. [Links](#)
- 18 Kruse MN, Noto H, Roppolo JR, De Groat WC. Pontine control of the urinary bladder and external urethral sphincter in the rat. *Brain Res* 1990; 532: 182-190. [Links](#)
- 19 Hashimoto K, Oyama T, Sugiyama T, Park YC, Kurita T. Neuronal excitation in the ventral tegmental area modulates the micturition reflex mediated via the dopamine D(1) and D(2) receptors in rats. *J Pharmacol Sci* 2003; 92: 143-148. [Links](#)
- 20 Seki S, Igawa Y, Kaidoh K, Ishizuka O, Nishizawa O, Andersson KE. Role of dopamine D1 and D2 receptors in the micturition reflex in conscious rats. *Neurourol Urodyn* 2001; 20: 105-113. [Links](#)

- 21 Holstege G. Descending motor pathways and the spinal motor system: limbic and non-limbic components. *Prog Brain Res* 1991; 87: 307-421. [Links](#)

- 22 Andrew J, Nathan PW. Lesions of the anterior frontal lobes and disturbances of micturition and defaecation. *Brain* 1964; 87: 233-262. [Links](#)

- 23 De Groat WC. Neural control of the urinary bladder and sexual organs. In: Mathias CJ , Bannister R , editors. *Autonomic failure*. New York: Oxford University Press; 1999. p 151-165.

- 24 Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney multicenter study of Parkinson's disease: non - L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005; 20: 190-199. [Links](#)

- 25 Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2: 107-116. [Links](#)

- 26 Winge K, Rasmussen D, Werdelin LM. Constipation in neurological diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 13-19. [Links](#)

- 27 Senard JM, Rai S, Lapeyre-Mestre M, Brefel C, Rascol O, Rascol A, Montastruc JL. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol*

Neurosurg Psychiatry 1997; 63: 584-589. [Links](#)

28 Rojo A, Aguilar M, Garolera MT, Cubo E, Navas I, Quintana S. Depression in Parkinson's disease: clinical correlates and outcome. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 10: 23-28. [Links](#)

29 Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2: 229-237. [Links](#)

30 Mathias CJ. Neurodegeneration, parkinsonian syndromes and autonomic failure. *Auton Neurosci* 2002; 96: 50-58. [Links](#)

31 Lang AE, Obeso JA. Challenges in Parkinson's disease: restoration of the nigrostriatal dopamine system is not enough. *Lancet Neurol* 2004; 3: 309-316. [Links](#)

32 Tanner CM, Goetz CG, Klawans HL. Autonomic nervous system disorders. In: Koller WC , editor. *Handbook of Parkinsons disease*. New York: Marcel Dekker; 1987. p 145-170.

33 Hald T, WE B. *The urinary bladder, neurology and dynamics*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1982.

- 34 Andersen JT. Disturbances of bladder and urethral function in Parkinson's disease. *Int Urol Nephrol* 1985; 17: 35-41. [Links](#)
- 35 Porter RW, Bors E. Neurogenic bladder in parkinsonism: effect of thalamotomy. *J Neurosurg* 1971; 34: 27-32. [Links](#)
- 36 Berger Y, Blaivas JG, DeLaRocha ER, Salinas JM. Urodynamic findings in Parkinson's disease. *J Urol* 1987; 138: 836-838. [Links](#)
- 37 Hattori T, Yasuda K, Kita K, Hirayama K. Voiding dysfunction in Parkinson's disease. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1992; 46: 181-186. [Links](#)
- 38 Pavlakis AJ, Siroky MB, Goldstein I, Krane RJ. Neurourologic findings in Parkinson's disease. *J Urol* 1983; 129: 80-83. [Links](#)
- 39 Araki I, Kuno S. Assessment of voiding dysfunction in Parkinson's disease by the international prostate symptom score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 429-433. [Links](#)
- 40 Campos-Sousa RN, Quagliato E, da Silva BB, De CR Jr, Ribeiro SC, de Carvalho DF. Urinary symptoms in Parkinson's disease: prevalence and associated

factors. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61: 359-363. [Links](#)

41 Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, Sakuma M, Kashiwado M, Yoshiyama M, Hattori T. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Auton Neurosci* 2001; 92: 76-85. [Links](#)

42 Lemack GE, Dewey RB, Roehrborn CG, O'Suilleabhain PE, Zimmern PE. Questionnaire-based assessment of bladder dysfunction in patients with mild to moderate Parkinson's disease. *Urology* 2000; 56: 250-254. [Links](#)

43 Gray R, Stern G, Malone-Lee J. Lower urinary tract dysfunction in Parkinson's disease: changes relate to age and not disease. *Age Ageing* 1995; 24: 499-504. [Links](#)

44 Aranda B, Perrigot M, Mazieres L, Pierrot-Deseilligny E. Bladder sphincter disorders in Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)* 1983; 139: 283-288. [Links](#)

45 Dmochowski RR. Female voiding dysfunction and movement disorders. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999; 10: 144-151. [Links](#)

46 Spira PJ, Sharpe DM, Halliday G, Cavanagh J, Nicholson GA. Clinical and pathological features of a parkinsonian syndrome in a family with an Ala53Thr

alpha-synuclein mutation. *Ann Neurol* 2001; 49: 313-319. [Links](#)

47 Ishikawa A, Tsuji S. Clinical analysis of 17 patients in 12 Japanese families with autosomal-recessive type juvenile parkinsonism. *Neurology* 1996; 47: 160-166. [Links](#)

48 Galloway NT. Urethral sphincter abnormalities in parkinsonism. *Br J Urol* 1983; 55: 691-693. [Links](#)

49 Christmas TJ, Kempster PA, Chapple CR, Frankel JP, Lees AJ, Stern GM, Milroy EJ. Role of subcutaneous apomorphine in parkinsonian voiding dysfunction. *Lancet* 1988; 2: 1451-1453. [Links](#)

50 Araki I, Kitahara M, Oida T, Kuno S. Voiding dysfunction and parkinson's disease: urodynamic abnormalities and urinary symptoms. *J Urol* 2000; 164: 1640-1643. [Links](#)

51 Yoshimura N, Mizuta E, Kuno S, Sasa M, Yoshida O. The dopamine D1 receptor agonist SKF 38393 suppresses detrusor hyperreflexia in the monkey with parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *Neuropharmacology* 1993; 32: 315-321. [Links](#)

- 52 Yoshimura N, Mizuta E, Yoshida O, Kuno S. Therapeutic effects of dopamine D1/D2 receptor agonists on detrusor hyperreflexia in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned parkinsonian cynomolgus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 286: 228-233. [Links](#)
- 53 Yoshimura N, Kuno S, Chancellor MB, De Groat WC, Seki S. Dopaminergic mechanisms underlying bladder hyperactivity in rats with a unilateral 6-hydroxydopamine (6-OHDA) lesion of the nigrostriatal pathway. *Br J Pharmacol* 2003; 139: 1425-1432. [Links](#)
- 54 Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, Yoshiyama M, Hattori T, Yamanishi T. SPECT imaging of the dopamine transporter with [(123)I]-beta-CIT reveals marked decline of nigrostriatal dopaminergic function in Parkinson's disease with urinary dysfunction. *J Neurol Sci* 2001; 187: 55-59. [Links](#)
- 55 Winge K, Friberg L, Werdelin L, Nielsen KK, Stimpel H. Relationship between nigrostriatal dopaminergic degeneration, urinary symptoms, and bladder control in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2005; 12: 842-850. [Links](#)
- 56 Aranda B, Cramer P. Effects of apomorphine and L-dopa on the parkinsonian bladder. *Neurourol Urodyn* 1993; 12: 203-209. [Links](#)

- 57 Fitzmaurice H, Fowler CJ, Rickards D, et al. Micturition disturbance in Parkinson's disease. *Br J Urol* 1985; 57: 652-656. [Links](#)
- 58 Uchiyama T, Sakakibara R, Hattori T, Yamanishi T. Short-term effect of a single levodopa dose on micturition disturbance in Parkinson's disease patients with the wearing-off phenomenon. *Mov Disord* 2003; 18: 573-578. [Links](#)
- 59 Winge K, Werdelin LM, Krøyer K, Stimpel H. Bladder dysfunction in young patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17(Suppl. 5): S218. [Links](#)
- 60 Winge K, Werdelin LM, Nielsen KK, Stimpel H. Effects of dopaminergic treatment on bladder function in Parkinson's disease. *Neurourol Urodyn* 2004; 23: 689-696. [Links](#)
- 61 Kumar S, Bhatia M, Behari M. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002; 17: 775-781. [Links](#)
- 62 Van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D, et al. The standardisation of terminology in nocturia: report from the Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 179-183. [Links](#)

63 Duchesne N, Soucy JP, Masson H, Chouinard S, Bedard MA. Cognitive deficits and striatal dopaminergic denervation in Parkinson's disease: a single photon emission computed tomography study using 123iodine-beta-CIT in patients on and off levodopa. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25: 216-224. [Links](#)

64 Mattay VS, Tessitore A, Callicott JH, et al. Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002; 51: 156-164. [Links](#)

65 Brozoski TJ, Brown RM, Rosvold HE, Goldman PS. Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science* 1979; 205: 929-932. [Links](#)

66 Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Yamanishi T. Videourodynamic and sphincter motor unit potential analyses in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 600-606. [Links](#)

67 Winge K, Stimpel H, Nielsen KK, Werdelin L. Prevalence of bladder dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20(Suppl. 10): S102. [Links](#)

68 Hughes AJ, Daniel SE, Ben Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002; 125:

861-870. [Links](#)

69 Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57: 1497-1499. [Links](#)

70 Singer C, Weiner WJ, Sanchez-Ramos JR. Autonomic dysfunction in men with Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1992; 32: 134-140. [Links](#)

71 Beck RO, Betts CD, Fowler CJ. Genitourinary dysfunction in multiple system atrophy: clinical features and treatment in 62 cases. *J Urol* 1994; 151: 1336-1341. [Links](#)

72 Kirby R, Fowler C, Gosling J, Bannister R. Urethro-vesical dysfunction in progressive autonomic failure with multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 554-562. [Links](#)

73 Sakakibara R, Hattori T, Tojo M, Yamanishi T, Yasuda K, Hirayama K. Micturitional disturbance in multiple system atrophy. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1993; 47: 591-598. [Links](#)

74 Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Kita K, Asahina M, Suzuki A, Yamanishi T. Urinary dysfunction and orthostatic hypotension in multiple system

atrophy: which is the more common and earlier manifestation? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68: 65-69. [Links](#)

75 Tison F, Arne P, Sourgen C, Chrysostome V, Yeklef F. The value of external anal sphincter electromyography for the diagnosis of multiple system atrophy. Mov Disord 2000; 15: 1148-1157. [Links](#)

76 Stocchi F, Carbone A, Inghilleri M, Monge A, Ruggieri S, Berardelli A, Manfredi M. Urodynamic and neurophysiological evaluation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 62: 507-511. [Links](#)

77 Chandiramani VA, Palace J, Fowler CJ. How to recognize patients with parkinsonism who should not have urological surgery. Br J Urol 1997; 80: 100-104. [Links](#)

78 Burn DJ, Jaros E. Multiple system atrophy: cellular and molecular pathology. Mol Pathol 2001; 54: 419-426. [Links](#)

79 Wenning GK, Geser F, Stampfer-Kountchev M, Tison F. Multiple system atrophy: an update. Mov Disord 2003; 18(Suppl. 6): S34-S42. [Links](#)

- 80 Sakakibara R, Hattori T, Tojo M, Yamanishi T, Yasuda K, Hirayama K. Micturitional disturbance in progressive supranuclear palsy. *J Auton Nerv Syst* 1993; 45: 101-106. [Links](#)
- 81 Wakatsuki A, Tsujihata M, Miyake O, Ito H, Itatani H, Udaka F. Comparison of the vesicourethral function between progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Hinyokika Kiyo* 1993; 39: 523-528. [Links](#)
- 82 Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, Hattori T. Urinary function in patients with corticobasal degeneration: comparison with normal subjects. *Neurourol Urodyn* 2004; 23: 154-158. [Links](#)
- 83 Winge K, Skau AM, Stimpel H, Nielsen KK, Werdelin L. Prevalence of bladder dysfunction in Parkinson's disease. *Neurourol Urodyn* 2006;DOI10.1002/nau.20193. [Links](#)
- 84 Andersson KE. Treatment of overactive bladder: other drug mechanisms. *Urology* 2000; 55: 51-57. [Links](#)
- 85 Appell RA. Clinical efficacy and safety of tolterodine in the treatment of overactive bladder: a pooled analysis. *Urology* 1997; 50: 90-96. [Links](#)

- 86 Sussman D, Garely A. Treatment of overactive bladder with once-daily extended-release tolterodine or oxybutynin: the antimuscarinic clinical effectiveness trial (ACET). *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 177-184. [Links](#)
- 87 Todorova A, Vonderheid-Guth B, Dimpfel W. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 636-644. [Links](#)
- 88 Scheife R, Takeda M. Central nervous system safety of anticholinergic drugs for the treatment of overactive bladder in the elderly. *Clin Ther* 2005; 27: 144-153. [Links](#)
- 89 Yamamoto M. Pergolide improves neurogenic bladder in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997; 12: 328. [Links](#)
- 90 Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, et al. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 2004; 363: 1179-1183. [Links](#)
- 91 Finazzi-Agro E, Peppe A, d'Amico A, et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation on urodynamic findings in patients with Parkinson's disease. *J Urol* 2003;

169: 1388-1391. [Links](#)

92 Seif C, Herzog J, van der HC, et al. Effect of subthalamic deep brain stimulation on the function of the urinary bladder. *Ann Neurol* 2004; 55: 118-120.

[Links](#)

93 Dalmose AL, Bjarkam CR, Sorensen JC, Djurhuus JC, Jorgensen TM. Effects of high frequency deep brain stimulation on urine storage and voiding function in conscious minipigs. *Neurourol Urodyn* 2004; 23: 265-272. [Links](#)

94 Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, et al. Are alpha-blockers involved in lower urinary tract dysfunction in multiple system atrophy? a comparison of prazosin and moxisylyte. *J Auton Nerv Syst* 2000; 79: 191-195. [Links](#)

95 Blok BF. Brain control of the lower urinary tract. *Scand J Urol Nephrol* 2002;(Suppl.): 11-15. [Links](#)

96 Gjone R. Excitatory and inhibitory bladder responses to stimulation of limbic, diencephalic and mesencephalic structures in the cat. *Acta Physiol Scand* 1966; 66: 91-102. [Links](#)

97 Sakakibara R, Nakazawa K, Uchiyama T, Yoshiyama M, Yamanishi T, Hattori T. Micturition-related electrophysiological properties in the substantia nigra pars compacta and the ventral tegmental area in cats. *Auton Neurosci* 2002; 102: 30-38.

[Links](#)

98 Yoshimura N, Sasa M, Yoshida O, Takaori S. Dopamine D-1 receptor-mediated inhibition of micturition reflex by central dopamine from the substantia nigra. *Neurourol Urodyn* 1992; 11: 535-545. [Links](#)

99 Hashimoto K, Oyama T, Ukay Y, Kimura K, Sugiyama T, Park YC, Kurita T. Selective destruction of dopamine neurones of the ventral tegmental area, but not the substantia nigra, impairs reflex micturition in rats. *Neurourol Urodyn* 1997; 16: 470-471. [Links](#)

100 Matsuura S, Downie JW, Allen GV. Micturition evoked by glutamate microinjection in the ventrolateral periaqueductal gray is mediated through Barrington's nucleus in the rat. *Neuroscience* 2000; 101: 1053-1061. [Links](#)

101 Noto H, Roppolo JR, Steers WD, De Groat WC. Electrophysiological analysis of the ascending and descending components of the micturition reflex pathway in the rat. *Brain Res* 1991; 549: 95-105. [Links](#)

- 102 Matsuura S, Kakizaki H, Mitsui T, Shiga T, Tamaki N, Koyanagi T. Human brain region response to distention or cold stimulation of the bladder: a positron emission tomography study. *J Urol* 2002; 168: 2035-2039. [Links](#)
- 103 Bruggemann J, Vahle-Hinz C, Kniffki KD. Representation of the urinary bladder in the lateral thalamus of the cat. *J Neurophysiol* 1993; 70: 482-491. [Links](#)
- 104 Bruggemann J, Shi T, Apkarian AV. Squirrel monkey lateral thalamus: II, viscerosomatic convergent representation of urinary bladder, colon, and esophagus. *J Neurosci* 1994; 14: 6796-6814. [Links](#)
- 105 Bruggemann J, Shi T, Apkarian AV. Viscero-somatic neurons in the primary somatosensory cortex (SI) of the squirrel monkey. *Brain Res* 1997; 756: 297-300. [Links](#)
- 106 Uhl GR, Hedreen JC, Price DL. Parkinson's disease: loss of neurons from the ventral tegmental area contralateral to therapeutic surgical lesions. *Neurology* 1985; 35: 1215-1218. [Links](#)
- 107 Gombart L, Soares J, Alexander GE. Functional anatomy of basal ganglia and motor systems. In: Watts RL , Koller WC , editors. *Movement disorders: neurologic*

principles and practice. New York: McGraw-Hill; 2004. p 87-100.

108 Wichmann T, DeLong MR. Physiology of the basal ganglia and pathophysiology of movement disorders of basal ganglia origin. In: Watts RL , Koller WC , editors. Movement disorders: neurologic principles and practice. New York: McGraw-Hill; 2004. p 101-112.

109 Clare J Fowler: Intravesical treatment of overactive bladder. Urol 2000; 55 (suppl 5A): 60-4

110 D. De Ridder and L. Baert: Vanilloids and the overactive bladder. BJU International 2000; 86: 172-180

111 Cruz F: Vanilloid receptor and detrusor instability. Urol 2002, 59(Suppl 5a): 51-60)

112 Avelino A and Cruz F: Peptide immunoreactivity and ultrastructure of the rat urinary nerve bladder fibres after topical desensitivation by capsaicin or resiniferatoxin. Auton Neurosc 2000; 86: 58-67

112 Kuo HC Effectiveness of intravesical resiniferatoxin in treating detrusor hyperreflexia and external sphincter dyssynergia in patients with chronic spinal cord lesions. BJU Int. 2003 Oct;92(6):597-601

113 Lazzeri M, Spinelli M, Beneforti P, Zanollo A, Turini D. Intravesical resiniferatoxin for the treatment of detrusor hyperreflexia refractory to capsaicin in patients with chronic spinal cord diseases. Scand J Urol Nephrol. 1998 Sep;32(5):331-4.

- 114 Lazzeri M, Spinelli M, Zanollo A, Turini D. Intravesical vanilloids and neurogenic incontinence: ten years experience Urol Int. 2004;72(2):145-9
- 115 Giannantoni A, Di Stasi SM, Stephen RL, Navarra P, Scivoletto G, Mearini E, Porena M Intravesical capsaicin versus resiniferatoxin in patients with detrusor hyperreflexia: a prospective randomized study J Urol. 2002 Apr;167(4):1710-4.
- 116 T. Watanabe et al: Intravesical resiniferatoxin for patients with neurogenic detrusor overactivity . International Journal of Urology (2004) 11, 200-205].
- 117 Giannantoni A, Mearini E, Di Stasi SM, Costantini E, Zucchi A, Mearini L, Fornetti P, Del Zingaro M, Navarra P, Porena M New therapeutic options for refractory neurogenic detrusor overactivity Minerva Urol Nefrol. 2004 Mar;56(1):79-87.
- 118 Siderowf A, Stern M: Update on Parkinson disease. Ann Intern Med 2003 Apr 15; 138 (8): 651-8.
- 119 Marsden C: Parkinson's disease. Lancet 1990; 335:948
- 120 Huang Z, de la Fuente-Fernandez R, Stoessl AJ: Etiology of Parkinson's disease. Can J Neurol Sci 2003 Mar; 30 Suppl 1: S10-8.
- 121 Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A: Accuracy of clinical diagnosis in Parkinsonism. A prospective study. Can J Neurol Sci 1991;18: 275-278.
- 122 Gibb WRG, Lees AJ, The relevance of Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988, 51: 745-752.
- 123 Gelb DJ, Olivier E, Gilman S: Diagnostic criteria for Parkinson's disease. Arch Neurol 1999, 56: 33-39.

- 124 Mouradian MM: Recent advances in the genetics and pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurology* 2002. 58:179-185.
- 125 Cotzias GC, Van Woert MH. Aromatic aminoacids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med* 1967. 276: 374-379.
- 126 Nutt JG, Fellman JH: Pharmacokinetic of L-dopa. *Clin Neuropharmacol* 1994, 7: 35-49.
- 127 Nutt JG, Holford NH. The response to levodopa in Parkinson's disease: imposing pharmacological law and order. 1996. 39:561-573.
- 128 Zappia M, Oliveri RL, Montesanti R, Rizzo M, Bosco D, Plastino M, Crescibene L, Bastone L, Aguglia U, Gambardella A, Quattrone A: Loss of long-duration response to levodopa over time in PD: implications for wearing-off. *Neurology* 1999, 52: 763-767.
- 129 Dogali M, Fazzini E, Kolodny E, Eidelberg D, Sterio D, Devinsky O et al: Stereotactic ventral pallidotomy for Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45:753-761
- 130 Scott R, Gregory R, Hines N, Carroll C, Hyman N, Papanastasiou V et al: Neuropsychological, neurological and functional outcome following pallidotomy for Parkinson's disease. *Brain* 1998; 121:659-675
- 131 Moro E, Scerrati M, Romito LM, Roselli R, Tonali P, Albanese A: Chronic subthalamic nucleus Stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology* 1999; 53:85-90

- 132 Siegfried J, Lipptz B: Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery* 1994; 35:1126-1130
- 133 Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E et al: Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus Stimulation. *Lancet* 1995; 345:91-95
- 134 Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Benazzouz A, Le Bas JF et al: Opposite Motor effects of Pallidal Stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 43:180-192
- 135 Hattori T, Yasuda K, Kita K, Hirayama K: Voiding dysfunction in Parkinson's disease. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1992 Mar;46(1):181-6
- 136 Aranda B, Perrigot M, Mazieres L, Pierrot-Deseilligny E: Bladder sphincter disorders in Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)* 1983;139(4):283-8.
- 137 Pavlakis AJ, Siroky MB, Goldstein I, Krane RJ: Neuroulogic findings in Parkinson's disease. *J Urol* 1983 Jan;129(1):80-3.
- 138 Berger Y, Blaivas JG, DeLaRocha ER, Salinas JM: Urodynamic findings in Parkinson's disease. *J Urol* 1987 Oct;138(4):836-8.
- 139 Araki I, Kitahara M, Oida T et al: Voiding dysfunction and Parkinson's disease: urodynamic abnormalities and urinary symptoms. *J Urol.* 2000 Nov;164(5):1640-3.

- 140 Stocchi F.: Bladder dysfunction in Parkinson's disease and multiple system atrophy. Corso di perfezionamento neuro-urologia e neuroandrogologia. Firenze, 27-29 Gennaio 2003.
- 141 Fowler C: Urinary disorders in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Funct Neurol*. 2001 Jul-Sep;16(3):277-82.
- 142 Stocchi F, Carbone A, Inghilleri M et al: Urodynamic and neurophysiological evaluation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. 1997 *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62: 507-511.
- 143 Tang PC, Ruch TC: Localization of brainstem and diencephalic area controlling the micturition reflex. *J Comp Neurol* 1956; 206(z): 213.
- 144 Sakakibara R, Fowler CJ, Hattori T. Voiding and MRI analysis of the brain. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 1999;10(3):192-9
- 145 Lewin RJ, Dillard GV, Porter RW: Extrapyramidal inhibition of the urinary bladder. *Brain Res*. 1967 Apr;4(4):301-7.
- 146 Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, Yoshiyama M, Hattori T, Yamanishi T: SPECT imaging of the dopamine transporter with [(123)I]-beta-CIT reveals marked decline of nigrostriatal dopaminergic function in Parkinson's disease with urinary dysfunction. *J Neurol Sci*. 2001 Jun 15;187(1-2):55-9
- 147 Seki S, Igawa Y, Kaidoh K, Ishizuka O, Nishizawa O, Andersson KE: Role of dopamine D1 and D2 receptors in the micturition reflex in conscious rats. *Neurourol Urodyn*. 2001;20(1):105-13.

- 148 Limousin P, Greene J, Pollak P, Rothwell J, Benabid AL, Frackowiak R: Changes in cerebral activity pattern due to subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1997 Sep;42(3):283-91.
- 149 Sakakibara R, Hattori T, Yasuda K, Yamanishi T: Micturitional disturbance after acute hemispheric stroke: analysis of the lesion site by CT and MRI. *J Neurol Sci.* 1996 Apr;137(1):47-56.
- 150 Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Yamanishi T: Videourodynamic and sphincter motor unit potential analyses in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001 Nov;71(5):600-6.
- 151 Aranda B, Cramer P. Effects of apomorphine and L-dopa on the parkinsonian bladder. *Neurourol Urodyn* 1993;12(3):203-9
- 152 Christmas TJ, Kempster PA, Chapple CR, Frankel JP, Lees AJ, Stern GM, Milroy EJ: Role of subcutaneous apomorphine in parkinsonian voiding dysfunction. *Lancet* 1988 Dec 24-31;2(8626-8627):1451-3.
- 153 Finazzi Agrò E., Peppe A., Petta F., D'Amico A., Pratesi L., Vespasiani G. and Caltagirone C.: Effect of l-DOPA on lower urinary tract behavior in Parkinson's disease patients. *Urodynamic*, 2001, 11: 87-88.
- 154 Finazzi Agrò E., Peppe A., D'Amico A., Petta F., Mazzone P., Stanzione P., Vespasiani G., Caltagirone C.: Effects of subthalamic nucleus stimulation on urodynamic findings in Parkinson's disease. *Neurourol Urodyn* 2001 Sep; 20 (4):520-521.

155 Brusa L, Petta F, Pisani A, Miano R, Stanzione P, Moschella V, Galati S, Finazzi Agro E. Central acute D2 stimulation worsens bladder function in patients with mild Parkinson's disease. *J Urol.* 2006 Jan;175(1):202-6; discussion 206-7.