


Stężenie czynników neurotroficznych (NGF i BDNF) w moczu chorych z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego

Urinary levels of neurotrophic factors (NGF and BDNF) in patients with detrusor overactivity

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Kinga Marlena Pachowska, Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, e-mail: kinga.pachowska@interia.pl

 <https://doi.org/10.15557/PiMR.2023.0030>

ORCID iDs

1. Kinga Marlena Pachowska <https://orcid.org/0009-0004-5389-0817>

2. Katarzyna Jobs <https://orcid.org/0000-0002-8616-2347>

Streszczenie

Zespół nadreaktywnego pęcherza to zespół objawów obejmujący parcie na pęcherz z towarzyszącym częstomoczem lub moczeniem dziennym i nocnym, który należy do najczęstszych zaburzeń pracy pęcherza moczowego występujących u dzieci. Złotym standardem diagnostycznym nadczynności mięśnia wypieracza jest badanie urodynamiczne. Neurotrofiny (czynnik wzrostu nerwów – *nerve growth factor*, NGF; neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego – *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF; neurotrofina 3 – NT-3 i neurotrofina 4 – NT-4) są białkami wydzielanymi przez system nerwowy, występującymi w wielu tkankach, w tym komórkach pęcherza moczowego, zapewniającymi między innymi odpowiednie unerwienie tkanek w trakcie organogenezy. Oddziałują przez dwa rodzaje receptorów – o niskim i wysokim powinowactwie, z czego dwa z nich: receptor dla kinazy A związanej z tropomiozyną (*tropomyosin receptor kinase A*, TrkA) i receptor p75 zlokalizowane są w komórkach nabłonkowych pęcherza moczowego. Wykazano, że w odpowiedzi na rozciąganie pęcherza moczowego mięsień wypieracz pęcherza moczowego wydziela NGF. Ponadto liczne badania dowiodły wzrostu stężenia NGF i BDNF w moczu w przebiegu zespołu pęcherza nadreaktywnego oraz ich obniżenia po wprowadzeniu terapii antycholinergiczej. W związku z powyższym ocena stężenia neurotrofin NGF i BDNF w moczu wydaje się przydatna jako potencjalny biomarker zespołu nadreaktywności pęcherza w przebiegu nadczynności mięśnia wypieracza. Niestety czułość tych parametrów w rozpoznawaniu wymienianej jednostki chorobowej jest obecnie niska z uwagi na możliwe nakładanie się innych jednostek chorobowych, szczególnie zespołu bolesnego pęcherza, który dotyczy głównie osób dorosłych. Ponadto dotychczasowe badania prowadzono na niewielkich grupach chorych – potrzebne są zatem badania większej populacji. Potwierdzenie w przyszłości przydatności tych biomarkerów umożliwiłoby zastąpienie badania urodynamicznego oznaczaniem markerów w porcji moczu, co znacząco uprościłoby diagnostykę i zwiększyło komfort pacjenta.

Słowa kluczowe: BDNF, NGF, neurotrofiny, badanie urodynamiczne, nadreaktywność mięśnia wypieracza pęcherza moczowego

Abstract

Overactive bladder refers to a group of urinary symptoms involving urinary urgency accompanied by pollakiuria or day time and nocturnal enuresis. Urodynamic testing is the gold standard for diagnosing the most frequent form of overactive bladder that is detrusor overactivity. Neurotrophins (nerve growth factor – NGF, brain-derived neurotrophic factor – BDNF, neurotrophin 3 – NT-3, and neurotrophin 4 – NT-4) are proteins secreted by the nervous system, found in many tissues, including bladder cells. They are bound by two types of receptors: low- and high-affinity receptors, two of which, i.e. tropomyosin receptor kinase A (TrkA) and p75 receptor, are located in the epithelial cells of the urinary bladder. The detrusor muscle was shown to secrete NGF in response to stretching of the urinary bladder. In addition, numerous studies have shown an increase in the urinary levels of NGF and BDNF in patients with overactive bladder and their decrease after the introduction of anticholinergic therapy. Therefore, the assessment of urinary levels of neurotrophins NGF and BDNF seems to be useful as a potential biomarker of detrusor overactivity. Unfortunately, the sensitivity of these parameters in the diagnosis of detrusor overactivity is low due to the possible overlapping of other conditions, especially bladder pain syndrome, which affects mainly adults. Additionally, previous studies have been conducted in small groups of patients, therefore studies in a larger population are needed. Confirming the usefulness of these biomarkers in the future opens the opportunity to replace the urodynamic test with the analysis of urinary markers, which would significantly simplify diagnosis and increase patient's comfort.

Keywords: BDNF, NGF, neurotrophins, urodynamic testing, detrusor overactivity

WSTĘP

Biomarkery są jakościowymi lub ilościowymi wskaźnikami, korelującymi z obecnością choroby, jej nasileniem, postępem i odpowiedzią na leczenie. Optymalny biomarker powinien być łatwo dostępny, powtarzalny i zapewniać wysokie swoistość i czułość w diagnozowaniu choroby oraz ocenie skuteczności leczenia. Poszukiwanie biomarkerów ułatwiających diagnostykę – bądź weryfikujących powodzenie leczenia – jest obecnie jednym z wiodących tematów badań. Opisuje się takie próby także w zaburzeniach pracy pęcherza moczowego, między innymi w przypadku nadreaktywności mięśnia wypieracza.

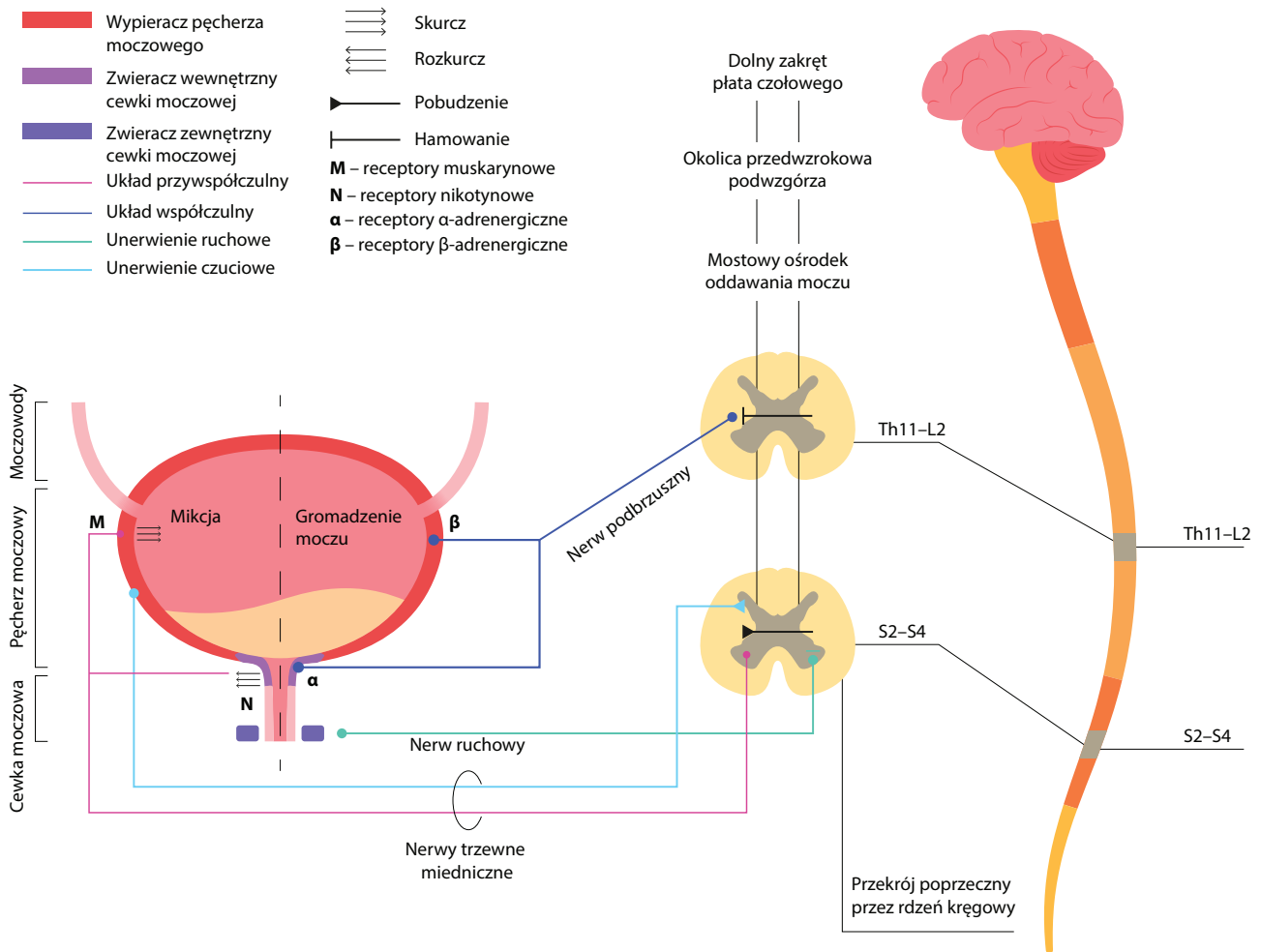
Zespół nadreaktywnego pęcherza, definiowany przez International Children's Continence Society jako zespół objawów obejmujący parcie na pęcherz z towarzyszącym częstomoczem lub moczeniem dziennym i nocnym, należy do najczęściej występujących u dzieci zaburzeń pracy pęcherza moczowego⁽¹⁾. Szacuje się, że zespół ten może dotyczyć 5–12% dzieci w wieku wczesnoszkolnym (5–10 lat) i 0,5% nastolatków (16–18 lat). U około połowy pacjentów demonstrujących objawy pęcherza nadreaktywnego stwierdza się nadczynność mięśnia wypieracza pęcherza, co stanowi podstawę do włączenia leczenia antycholinergicznego⁽²⁾. Złotym standardem diagnostycznym nadczynności mięśnia wypieracza jest badanie urodynamiczne. Służy ono do oceny czynności pęcherza w fazach wypełniania i mikcji. Jest wykonywane po założeniu dwóch cewników – dopęcherzowego i rektalnego w celu dokonania pomiaru odpowiednich ciśnień. Z tego powodu jako procedura inwazyjna i wymagająca współpracy pacjenta, a niejednokrotnie także jego rodziców, może powodować istotny dyskomfort. Poza cewnikowaniem dodatkowym stresem jest potrzeba wykonania mikcji w obecności personelu medycznego. Wiarygodny marker potwierdzający rozpoznanie i oceniający skuteczność leczenia stanowiłby duże ułatwienie zarówno dla pacjentów, jak lekarzy.

ZASADY FUNKCJONOWANIA PĘCHERZA MOCZOWEGO

Nadrzędnym ośrodkiem sterującym funkcją dolnych dróg moczowych jest ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Struktury zaangażowane w akt mikcji znajdują się zarówno w obrębie mózgowia (płaty czołowe, układ limbiczny, wzgórze, mózdzek, pień mózgu), jak i w splotach nerwowych odcinka krzyżowego kręgosłupa w segmentach S2–S4. OUN odpowiada zarówno za świadomą kontrolę układu moczowego (układ somatyczny: droga korowo-rdzeniowo-sromowa), jak i za niezależną od woli czynność pęcherza moczowego i cewki moczowej (układ autonomiczny: włókna współczulne i przywspółczulne)⁽³⁾. Korowa kontrola nad oddawaniem moczu rozwija się stopniowo i zazwyczaj ostatecznie utrwała między 3. a 5. rokiem życia⁽⁴⁾. Pobudzenie receptorów cholinergicznego układu przywspółczulnego skutkuje gromadzeniem moczu w pęcherzu, natomiast pobudzenie receptorów alfa- i beta-adrenergicznych

układu współczulnego odpowiada za opróżnienie pęcherza moczowego, tak więc działanie obu części układu autonomicznego jest względem siebie antagonistyczne⁽⁴⁾. Anatomicznie pęcherz moczowy składa się ze szczytu, trzonu, dna oraz szyi pęcherza. Trzon pęcherza moczowego tworzy mięsień wypieracz, który należy do grupy mięśni gładkich. W czasie jego skurczu dochodzi do szybkiego zmniejszenia pojemności pęcherza moczowego, co skutkuje wydalaniem moczu. Poniżej mięśnia wypieracza, w obrębie szyi pęcherza oraz cewki moczowej, znajdują się włókna mięśniowe gładkie tworzące zwieracz wewnętrzny cewki moczowej. Cewka moczowa otoczona jest włóknami poprzecznie prążkowanymi mięśnia zwieracza zewnętrznego cewki moczowej, który odgrywa główną rolę w zależnym od woli utrzymywaniu moczu w pęcherzu. Podobną funkcję dodatkowo pełnią mięśnie poprzecznie prążkowane dna miednicy. Należy pamiętać, że mięśnie gładkie, między innymi wypieracz i zwieracz wewnętrzny cewki moczowej, unerwione są przez układ autonomiczny. W wypieraczu dominują receptory układu przywspółczulnego, natomiast w zwieraczu wewnętrznym cewki moczowej dominuje unerwienie współczulne. Pobudzenie receptorów cholinergicznego w wypieraczu skutkuje jego skurczem, natomiast pobudzenie mniej licznych receptorów beta-adrenergicznych powoduje relaksację mięśnia. Stymulacja licznych receptorów alfa-adrenergicznych obecnych w szyi pęcherza oraz w części cewkowej zwieracza wewnętrznego prowadzi do ich obkurczenia i zatrzymania moczu⁽⁵⁾. Dzięki tak skomplikowanemu unerwieniu dolnych dróg moczowych możliwe jest naprzemienne gromadzenie moczu oraz jego kontrolowane oddanie. Włókna dośrodkowe unerwiające pęcherz moczowy i cewkę moczową, biegnące drogą nerwów podbrzusznego i miednicznego, przekazują informację o stanie wypełnienia pęcherza do ośrodków kontrolujących mikcję w obrębie OUN. Podczas gromadzenia moczu dominuje aktywność układu współczulnego, dzięki czemu możliwe jest utrzymanie moczu w pęcherzu. Dodatkowym zabezpieczeniem przed nieplanowanym opróżnieniem pęcherza jest zależne od woli unerwienie somatyczne zwieracza zewnętrznego cewki moczowej oraz mięśni dna miednicy. Nad świadomą kontrolą mikcji czuwa ośrodek korowy zlokalizowany w płacie czołowym. W przypadku chęci oddania moczu przekazywany jest z niego sygnał odblokowujący łuk odruchowy odpowiedzialny za akt mikcji znajdujący się na poziomie odcinka krzyżowego rdzenia kręgowego, co skutkuje pobudzeniem układu przywspółczulnego oraz skurczem wypieracza⁽⁶⁾ (ryc. 1).

Fizjologicznie informacja o wypełnieniu pęcherza jest przekazywana do rdzenia kręgowego za pomocą szybko przewodzących zmielinizowanych doprowadzających włókien Aδ, zlokalizowanych w mięśniówce pęcherza, które reagują na rozciągnięcie ściany pęcherza. Dodatkowo w błonie śluzowej i nabłonku przejściowym pęcherza znajdują się włókna C, które nie uczestniczą w fizjologicznej odpowiedzi na rozciągnięcie ściany pęcherza, ale pośredniczą w odpowiedzi na szkodliwe bodźce, takie jak podrażnienie chemiczne lub stan zapalny. Ciała komórek nerwowych włókien Aδ i C znajdują się w zwojach nerwów rdzeniowych Th10–L2 i S2–S4.



Ryc. 1. Fizjologiczna kontrola funkcjonowania układu moczowego

Komórki nabłonka przejściowego w odpowiedzi na bodźce rozciągania i chemicznego drażnienia wydzielają mediały, w tym acetylocholinę, adenosynotrifosforan i neurotrofyny, które regulują funkcję otaczającej tkanki nerwowej. Sygnały doprowadzające są przekazywane poprzez wrażliwe na pH, mechanozależne i potencjałozależne receptory i bramkowane przez kanały jonowe, między innymi TRPV1 i 4 (*transient receptor potential cation channel vallinoid subfamily*) i P2X purinoceptor 3. Różne chemokiny, w tym CXCL12, mogą modulować gradient jonów wapniowych w hodowanych komórkach zwojów korzeni grzbietowych, zwiększając ich pobudliwość⁽⁷⁾.

Kanały TRPV1 wiążą się bezpośrednio z 3-kinazą fosfoinozytydu, wzmagając jej aktywność i działanie czynnika wzrostu nerwów (*nerve growth factor*, NGF)⁽⁴⁾.

NEUROTROFINY

Neurotrofyny pierwszy raz zostały opisane w 1953 roku przez badaczy Levi-Montalcini i Hamburgera, którzy zaobserwowali, że czynnik pochodzący z mysich komórek mięsaka indukował wzrost neuronów kurzych embrionów. W roku 1959 z jadu węża (mokasyna błotnego) Cohen

wyekstrahował substancję nazwaną czynnikiem wzrostu nerwów (NGF)⁽⁸⁾. Obecnie wyróżniamy cztery różne neurotrofyny: NGF, BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), neurotrofinę 3 (NT-3) i neurotrofinę 4 (NT-4), które były wyizolowane kolejno w roku 1982, 1990 i 1991.

Czynniki neurotroficzne (w tym NGF oraz BDNF) regulują przeżycie, rozwój i funkcję tkanki nerwowej w OUN i obwodowym układzie nerwowym⁽⁹⁾. Uczestniczą również w rozwoju plastyczności neuronalnej, ułatwiają transport synaptyczny oraz chronią neurony przed różnego rodzaju uszkodzeniami, takimi jak uszkodzenie hipoksyczne, ekscytotoksyczne i hipoglikemiczne. NGF jest produkowany przez tkanki obwodowe, by zapewnić im unerwienie w trakcie organogenezy. Neurotrofyny syntetyzowane są jako białka prekursorowe, które ostatecznie są przekształcane w dojrzałe, aktywne homodimery. Dojrzały monomer BDNF składa się z 119, natomiast monomer NGF – z 118 aminokwasów. Neurotrofyny występują w OUN i obwodowym układzie nerwowym, ale również w wielu tkankach, na przykład w skórze, sercu, jajnikach, śledzionie, płucach czy pęcherzu moczowym. Stwierdzono również udział NGF w modulowaniu odpowiedzi alergicznej i immunologicznej, między innymi poprzez wzrost wydzielania komórek tucznych^(10,11).

W obrębie OUN największa ilość NGF jest wytwarzana w korze, hipokampie i przysadce mózgowej⁽¹²⁾. Mutacje w obrębie genu NGF są związane z dziedziczną autonomiczną i czuciową neuropatią typu V⁽¹³⁾. Natomiast ekspresja genu BDNF jest zmniejszona u pacjentów z chorobami Alzheimera, Parkinsona i Huntingtona⁽¹⁴⁾.

Persson i wsp. wykazali, że mięsień wypieracz pęcherza moczowego wydziela NGF w odpowiedzi na rozciąganie pęcherza. Nabłonek pęcherza także może wydzielać małe ilości NGF, a jego wydzielanie zależy od estrogenów, bradykininy, ale również niedokrwienia czy stanu zapalnego pęcherza⁽¹⁵⁾. NGF jest też obecny w włóknach czuciowych unerwiających pęcherz i w głównych neuronach zwoju miednicy⁽¹⁶⁾.

Czynniki neurotroficzne oddziałują na komórki docelowe przez dwa rodzaje receptorów: receptory o niskim powinowactwie – p75NTR (*p75 neurotrophin receptor*), należące do rodziny receptorów dla czynników martwicy guza, oraz receptory o wysokim powinowactwie – kinazy związanej z tropomiozyną – Trk (*tropomyosin-related kinase*), do których zaliczane są receptory TrkA, TrkB i TrkC. TrkA jest receptorem dla NGF, natomiast TrkB – dla BDNF. Transfosforylowane receptory Trk oddziałują na komórki docelowe poprzez aktywację fosfolipazy C, kinazy aktywowanej mitogenami (*mitogen-activated protein kinases*, MAP) i poprzez szlaki kinazy 3-fosfatydyloinozytolu.

Udowodniono, że komórki nabłonkowe pęcherza (*urothelium*) posiadają receptory dla TrkA i p75⁽¹⁶⁾. Aktywne formy BDNF i NT-3 wykryto w tkance pęcherza moczowego metodą Western Blot⁽¹⁷⁾. W błonie śluzowej pęcherza moczowego obecne są również receptory TrkB i P75NTR, jednak ich rola pozostaje nieznana.

Wiązanie NGF z receptorami TrkA obecnymi w błonie śluzowej pęcherza może bezpośrednio aktywować TRPV1 i mechanoreceptory, obecne w nabłonku przejściowym i na włóknach C, zwiększając wydzielanie mediatorów, w tym acetylocholiny i ATP. Dodatkowo kompleks TrkA–NGF jest internalizowany i transportowany wstecznie do ciał komórkowych w zwojach nerwów rdzeniowych, co pobudza transkrypcję genów kodujących TRPV1, potencjałozależnych i mechanozależnych receptorów oraz zwiększenie syntezy substancji P, CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) oraz glutaminianu. Neuroprzekazniki są następnie transportowane wzdłuż aksonu do zakończeń czuciowych neuronów, zwiększając pobudliwość nocycceptorów. Ekspresja genów substancji P i CGRP jest regulowana przez NGF⁽¹⁸⁾.

Długotrwałe zmiany w ekspresji kanałów jonowych i receptorów mogą prowadzić do nadmiernej stymulacji mięśnia wypieracza i jego nadaktywności. Clemow i wsp. potwierdzili, że w odpowiedzi na mechaniczne rozciąganie ściany pęcherza moczowego jego mięśnie gładkie wydzielają zwiększoną ilość NGF⁽¹⁹⁾.

Po wprowadzeniu NGF do ściany pęcherza szczurów za pomocą adenowirusowego wektora Lamb i wsp. stwierdzili wielokrotnie wyższe stężenie NGF w ścianie pęcherza oraz uzyskali potwierdzoną urodynamicznie zwiększoną liczbę skurczów wypieracza pęcherza i krótsze okresy pomiędzy

mikcjami⁽²⁰⁾. Również dopęcherzowa infuzja NGF powodowała wzrost masy ściany pęcherza, zmniejszoną o 60% pojemność pęcherza oraz zmniejszenie przerwy pomiędzy skurczami wypieracza⁽²¹⁾.

U transgenicznych myszy z nadmierną ekspresją NGF obserwowano statystycznie istotne powiększenie pęcherza moczowego oraz rozrost włókien nerwowych w błonie podśluzowej i mięśniu wypieracza pęcherza, wzrost gęstości włókien nerwowych C oraz zwiększenie liczby komórek tucznych⁽²²⁾. Infuzja dopęcherzowa nukleotydów skierowanych przeciwko NGF zmniejszała częstość skurczów wypieracza pęcherza u szczurów ze sztucznie indukowaną przy pomocy kwasu octowego nadczynnością mięśnia wypieracza⁽²³⁾.

Wobec opisanych powyżej rezultatów uzyskanych na modelach zwierzęcych rozpoczęto kolejny etap badań. U dorosłych z zespołem pęcherza nadreaktywnego obserwowano statystycznie istotny wzrost stężenia NGF w moczu^(24–27) oraz w surowicy krwi⁽²⁸⁾. Podwyższone stężenie NGF potwierdzono również w mięśniówce gładkiej pęcherza moczowego, w preparatach biopsyjnych pobranych w trakcie cystoskopii, u dorosłych pacjentów z nadreaktywnością mięśnia wypieracza potwierdzoną badaniem urodynamicznym⁽²⁹⁾. Nie obserwowano natomiast podwyższonego stężenia NGF w nabłonku pęcherza moczowego, co prawdopodobnie wynikało z przeciekania NGF z nabłonka bezpośrednio do moczu⁽³⁰⁾. Znacznie podwyższone stężenie NGF w moczu u osób z potwierdzoną urodynamicznie nadczynnością mięśnia wypieracza pęcherza odnotowali także Kuo i wsp.⁽³¹⁾

Liu i wsp. dodatkowo zaobserwowali obniżenie stężenia NGF u dorosłych pacjentów z zespołem nadreaktywnego pęcherza, u których terapia antycholinergiczna spowodowała ustąpienie lub złagodzenie objawów klinicznych. Jednocześnie nie obserwowano istotnych statystycznie zmian w stężeniu NGF u pacjentów, u których zastosowane leczenie nie przyniosło poprawy⁽³²⁾.

U pacjentów z nadreaktywnym pęcherzem stwierdzono również podwyższone stężenie BDNF w moczu oraz spadek stężenia tego markera po wprowadzeniu terapii antycholinergicznej. Odnotowano ponadto korelację między spadkiem stężenia BDNF w moczu a liczbą epizodów parć naglających⁽³³⁾.

Obie opisywane neurotrofiny nie wykazują jednak swoistości w stosunku do nadczynności mięśnia wypieracza pęcherza. Opisywano istotne statystycznie zwiększenie stężenia NGF w moczu u pacjentów z zespołem bolesnego pęcherza i śródmiażdżowym zapaleniem pęcherza⁽³⁴⁾, neurogennym pęcherzem nadreaktywnym⁽³⁵⁾, przeszkodą podpęcherzową⁽³⁶⁾. Liu i Kuo stwierdzili podwyższone stężenie NGF w moczu u pacjentów z przeszkodą podpęcherzową z towarzyszącą nadczynnością mięśnia wypieracza, nie odnotowali natomiast istotnych statystycznie różnic w stężeniu NGF pomiędzy pacjentami z przeszkodą podpęcherzową a osobami z przeszkodą podpęcherzową i nadczynnością wypieracza⁽³⁷⁾. Podwyższone stężenie NGF stwierdzono również u pacjentów z kamicą układu moczowego⁽³⁵⁾. Z kolei podwyższone stężenie BDNF obserwowano u pacjentek z zespołem bolesnego pęcherza i śródmiażdżowym zapaleniem pęcherza⁽³⁸⁾.

W przeglądzie systematycznym Rachaneni i wsp. wykazali trend do podwyższonego stężenia NGF u pacjentów z nadczynnością mięśnia wypieracza pęcherza, jednak wobec znacznych różnic w metodyce badań nie sformułowali ostatecznych wniosków⁽³⁹⁾. Wyniki podobnych metaanaliz Setha i wsp. oraz Shenga i wsp. wskazują na podwyższone stężenie NGF u pacjentów z pęcherzem nadreaktywnym oraz jego obniżenie po terapii antycholinergiczej, jednak kwestionowano swoistość badanego parametru, jako że porównywalne stężenia NGF obserwowano u dorosłych z zespołem bolesnego pęcherza. Autorzy sugerowali, że zwiększone stężenie NGF w moczu może wiązać się z obecnością stanu zapalnego pęcherza^(40,41). Wykazano, że stężenie NGF i BDNF w moczu wzrasta w przebiegu zespołu pęcherza nadreaktywnego. Jednakże czułość tych parametrów w rozpoznawaniu tej jednostki chorobowej jest niska w związku z możliwym nakładaniem się innych jednostek chorobowych, szczególnie zespołu bolesnego pęcherza. Zespół bolesnego pęcherza występuje u 3,7–4,3% osób dorosłych⁽⁴²⁾ i zazwyczaj rozpoznawany jest u pacjentów w wieku 40–50 lat⁽⁴³⁾. W populacji dziecięcej zespół bolesnego pęcherza to jednostka chorobowa opisywana kazuistycznie^(44,45). W populacji pediatrycznej związek neurotrofin z zespołem nadreaktywnego pęcherza był dotychczas tematem niewielu opracowań. Oktar i wsp. (grupa badana 40 osób), Fukui i wsp. (grupa badana 35 osób) i Huseynov i wsp. (grupa badana 60 osób) wykazali podwyższone stężenie NGF w moczu u dzieci z zespołem nadreaktywnego pęcherza oraz obniżenie stężenia NGF po wprowadzeniu terapii antycholinergiczej^(46–48). W piśmiennictwie polskim podobne rezultaty opisały Korzeniecka i Wasilewska (grupa badana 24 osób)⁽⁴⁹⁾. Özdemir i wsp. odnotowali podwyższone stężenie zarówno NGF, jak i BDNF w moczu u dzieci z nadaktywnością mięśnia wypieracza potwierdzoną urodynamicznie i obniżenie stężenia tych markerów po włączeniu leczenia (grupa badana 24 osób)⁽⁵⁰⁾. Celem metaanalizy, którą opublikowali Deng i wsp., była ocena stężenia NGF w moczu jako potencjalnego markera diagnozy i oceny skuteczności leczenia zespołu pęcherza nadreaktywnego w populacji dziecięcej. Analiza TSA (*trial sequential analysis*) wykazała, iż grupa badana była zbyt mała, by sformułować ostateczne wnioski⁽⁵¹⁾. Należy zwrócić uwagę, że w dotychczas przeprowadzonych w populacji pediatrycznej badaniach klinicznych jedynie Özdemir i wsp. oceniali stężenie BDNF w moczu jako możliwego biomarkera pęcherza nadreaktywnego⁽⁵⁰⁾. Telli i wsp. stwierdzili podwyższone stężenie NGF w moczu u dzieci z moczeniem nocnym. Wykazano wyższe stężenie NGF u dzieci z niemonosymptomatycznym moczeniem nocnym (grupa badana 40 osób) w porównaniu z dziećmi z monosymptomatycznym moczeniem nocnym (grupa badana 40 osób)⁽⁵²⁾, jednakże nie wykonywano badania urodynamicznego, co nie pozwala wykluczyć współistniejącej nadczynności mięśnia wypieracza pęcherza. Ece i wsp. odnotowali istotnie statystycznie podwyższone stężenia NGF i BDNF w moczu u dzieci z monosymptomatycznym moczeniem nocnym w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną (grupa badana 47 osób). W tej pracy także nie wykonywano badania urodynamicznego⁽⁵³⁾.

PODSUMOWANIE

Wydaje się, iż stężenie neurotrofin NGF i BDNF w moczu może być potencjalnym biomarkerem zespołu nadreaktywności pęcherza w przebiegu nadczynności mięśnia wypieracza. Jednak dotychczasowe badania kliniczne przeprowadzono na niewielkich grupach chorych. Potrzebne są zatem badania większej populacji. W przypadku potwierdzenia przydatności tego biomarkera możliwe byłoby zmniejszenie liczby zlecanych badań urodynamicznych. Aktualnie badanie to wykonuje się zarówno w celach diagnostycznych, jak i dla oceny skuteczności leczenia po włączeniu leczenia antycholinergicznego. Zastąpienie tej procedury oznaczaniem markera w porcji moczu znacząco uprościłoby diagnostykę i zwiększyło komfort pacjenta.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpływać na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do publikacji.

Wkład autorów

Koncepcja i projekt badania: AZ, KJ. Gromadzenie i/lub zestawianie danych: KMP, AZ. Analiza i interpretacja danych: KMP, KJ. Napisanie artykułu: KMP, AZ. Krytyczne recenzowanie artykułu: KJ. Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu: KJ.

Piśmiennictwo

- Chase J, Austin P, Hoebeke P et al.; International Children's Continence Society: The management of dysfunctional voiding in children: a report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 2010; 183: 1296–1302.
- Nevés T, von Gontard A, Hoebeke P et al.: The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the standardization committee of the International Children's Continence Society (ICCS). *Neurourol Urodyn* 2007; 26: 90–102.
- Sadowski J: Drogi moczowe i wydalanie moczu. In: Traczyk WZ, Trzebski A (eds.): *Fizjologia człowieka z elementami fizjologii klinicznej*. PZWL, Warszawa 1980: 810.
- Paruszkiewicz G, Gidian D: *Nietrzymanie moczu u dzieci i dorosłych*. Borgis, Warszawa 2003: 9–13.
- de Groat WC, Yoshimura N: Anatomy and physiology of the lower urinary tract. *Handb Clin Neurol* 2015; 130: 61–108.
- Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC: The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 453–466.
- Gonzalez EJ, Arms L, Vizzard MA: The role(s) of cytokines/chemokines in urinary bladder inflammation and dysfunction. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 120525.
- Cohen S: Purification and metabolic effects of a nerve growth-promoting protein from snake venom. *J Biol Chem* 1959; 234: 1129–1137.
- Lee R, Kermani P, Teng KK et al.: Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins. *Science* 2001; 294: 1945–1948.
- Bonini S, Lambiase A, Bonini S et al.: Nerve growth factor: an important molecule in allergic inflammation and tissue remodeling. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 118: 159–162.
- Nockher WA, Renz H: Neurotrophins in allergic diseases: from neuronal growth factors to intercellular signaling molecules. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 583–589.

12. Rocco ML, Soligo M, Manni L et al.: Nerve growth factor: early studies and recent clinical trials. *Curr Neuropharmacol* 2018; 16: 1455–1465.
13. Capsoni S: From genes to pain: nerve growth factor and hereditary sensory and autonomic neuropathy type V. *Eur J Neurosci* 2014; 39: 392–400.
14. Bathina S, Das UN: Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Arch Med Sci* 2015; 11: 1164–1178.
15. Persson K, Sando JJ, Tuttle JB et al.: Protein kinase C in cyclic stretch-induced nerve growth factor production by urinary tract smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1995; 269: C1018–C1024.
16. Coelho A, Oliveira R, Antunes-Lopes T et al.: Partners in crime: NGF and BDNF in visceral dysfunction. *Curr Neuropharmacol* 2019; 17: 1021–1038.
17. Ekman M, Zhu B, Swärd K et al.: Neurite outgrowth in cultured mouse pelvic ganglia – effects of neurotrophins and bladder tissue. *Auton Neurosci* 2017; 205: 41–49.
18. Lindsay RM, Harmar AJ: Nerve growth factor regulates expression of neuropeptide genes in adult sensory neurons. *Nature* 1989; 337: 362–364.
19. Clemow DB, Steers WD, Tuttle JB: Stretch-activated signaling of nerve growth factor secretion in bladder and vascular smooth muscle cells from hypertensive and hyperactive rats. *J Cell Physiol* 2000; 183: 289–300.
20. Lamb K, Gebhart GF, Bielefeldt K: Increased nerve growth factor expression triggers bladder overactivity. *J Pain* 2004; 5: 150–156.
21. Zvara P, Vizzard MA: Exogenous overexpression of nerve growth factor in the urinary bladder produces bladder overactivity and altered micturition circuitry in the lumbosacral spinal cord. *BMC Physiol* 2007; 7: 9.
22. Schnegelsberg B, Sun TT, Cain G et al.: Overexpression of NGF in mouse urothelium leads to neuronal hyperinnervation, pelvic sensitivity, and changes in urinary bladder function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298: R534–R547. Erratum in: *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298: R1447.
23. Kashyap M, Kawamorita N, Tyagi V et al.: Down-regulation of nerve growth factor expression in the bladder by antisense oligonucleotides as new treatment for overactive bladder. *J Urol* 2013; 190: 757–764.
24. Kim JC, Park EY, Hong SH et al.: Changes of urinary nerve growth factor and prostaglandins in male patients with overactive bladder symptom. *Int J Urol* 2005; 12: 875–880.
25. Liu HT, Kuo HC: Urinary nerve growth factor level could be a potential biomarker for diagnosis of overactive bladder. *J Urol* 2008; 179: 2270–2274.
26. Kuo HC, Liu HT, Chancellor MB: Urinary nerve growth factor is a better biomarker than detrusor wall thickness for the assessment of overactive bladder with incontinence. *Neurourol Urodyn* 2010; 29: 482–487.
27. Alkis O, Zumurbas AE, Toktas C et al.: The use of biomarkers in the diagnosis and treatment of overactive bladder: can we predict the patients who will be resistant to treatment? *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 390–393.
28. Liu HT, Lin H, Kuo HC: Increased serum nerve growth factor levels in patients with overactive bladder syndrome refractory to antimuscarinic therapy. *Neurourol Urodyn* 2011; 30: 1525–1529.
29. Tanner R, Chambers P, Khadra MH et al.: The production of nerve growth factor by human bladder smooth muscle cells *in vivo* and *in vitro*. *BJU Int* 2000; 85: 1115–1119.
30. Birder LA, Wolf-Johnston A, Griffiths D et al.: Role of urothelial nerve growth factor in human bladder function. *Neurourol Urodyn* 2007; 26: 405–409.
31. Kuo HC, Liu HT, Chancellor MB: Can urinary nerve growth factor be a biomarker for overactive bladder? *Rev Urol* 2010; 12: e69–e77.
32. Liu HT, Chancellor MB, Kuo HC: Decrease of urinary nerve growth factor levels after antimuscarinic therapy in patients with overactive bladder. *BJU Int* 2009; 103: 1668–1672.
33. Antunes-Lopes T, Pinto R, Barros SC et al.: Urinary neurotrophic factors in healthy individuals and patients with overactive bladder. *J Urol* 2013; 189: 359–365.
34. Liu HT, Kuo HC: Increased urine and serum nerve growth factor levels in interstitial cystitis suggest chronic inflammation is involved in the pathogenesis of disease. *PLoS One* 2012; 7: e44687.
35. Jacobs BL, Smaldone MC, Tyagi V et al.: Increased nerve growth factor in neurogenic overactive bladder and interstitial cystitis patients. *Can J Urol* 2010; 17: 4989–4994.
36. Yokoyama T, Kumon H, Nagai A: Correlation of urinary nerve growth factor level with pathogenesis of overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2008; 27: 417–420.
37. Liu HT, Kuo HC: Urinary nerve growth factor levels are increased in patients with bladder outlet obstruction with overactive bladder symptoms and reduced after successful medical treatment. *Urology* 2008; 72: 104–108; discussion 108.
38. Pinto R, Lopes T, Frias B et al.: Trigonal injection of botulinum toxin A in patients with refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Eur Urol* 2010; 58: 360–365.
39. Rachaneni S, Arya P, Latthe P: Urinary nerve growth factor: a biomarker of detrusor overactivity? A systematic review. *Int Urogynecol J* 2013; 24: 1603–1609.
40. Seth JH, Sahai A, Khan MS et al.: Nerve growth factor (NGF): a potential urinary biomarker for overactive bladder syndrome (OAB)? *BJU Int* 2013; 111: 372–380.
41. Sheng W, Zhang H, Ruth KH: Could urinary nerve growth factor be a biomarker for overactive bladder? A meta-analysis. *Neurourol Urodyn* 2017; 36: 1703–1710.
42. Rosenberg MT, Page S, Hazzard MA: Prevalence of interstitial cystitis in a primary care setting. *Urology* 2007; 69 (Suppl): 48–52.
43. Moutzouris DA, Falagas ME: Interstitial cystitis: an unsolved enigma. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1844–1857.
44. Walid MS, Heaton RL: Interstitial cystitis and endometriosis in a 12-year-old girl. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283 Suppl 1: 115–117.
45. Farkas A, Waisman J, Goodwin WE: Interstitial cystitis in adolescent girls. *J Urol* 1977; 118: 837–839.
46. Oktar T, Kocak T, Oner-Iyidogan Y et al.: Urinary nerve growth factor in children with overactive bladder: a promising, noninvasive and objective biomarker. *J Pediatr Urol* 2013; 9: 617–621.
47. Fukui S, Aoki K, Morizawa Y et al.: Urinary nerve growth factor can predict therapeutic efficacy in children with overactive bladder. *Urology* 2017; 103: 214–217.
48. Huseynov A, Telli O, Hacıyev P et al.: Could urinary nerve growth factor and bladder wall thickness predict the treatment outcome of children with overactive bladder? *Int Braz J Urol* 2022; 48: 553–560.
49. Korzeniecka-Kozerska A, Wasilewska A: Urinary nerve growth factor in patients with detrusor overactivity. *Ir J Med Sci* 2015; 184: 737–743.
50. Özdemir K, Dinçel N, Berdeli A et al.: Can urinary nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor be used in the diagnosis and follow-up of voiding dysfunction in children? *Urol J* 2016; 13: 2690–2696.
51. Deng C, Zhang W, Peng Q et al.: Urinary nerve growth factor: a biomarker for detrusor overactivity in children? A meta-analysis and trail sequential analysis. *Pediatr Surg Int* 2019; 35: 1027–1032.
52. Telli O, Samancı C, Sarıcı H et al.: Can urinary nerve growth factor and bladder wall thickness correlation in children have a potential role to predict the outcome of non-monosymptomatic nocturnal enuresis? *J Pediatr Urol* 2015; 11: 265.e1–265.e5.
53. Ece A, Coşkun S, Şahin C et al.: BDNF and NGF gene polymorphisms and urine BDNF–NGF levels in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Pediatr Urol* 2019; 15: 255.e1–255.e7.