

PARKINSON HASTALARINDA TAMSULOSİN TEDAVİSİNİN ALT ÜRİNER SİSTEM BELİRTİLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

EFFECT OF TAMSULOSIN THERAPY ON LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS IN PARKINSON'S DISEASE

Sadık GÖRÜR*, İsmet Murat MELEK**, Esra OKUYUCU**, Ali HELLİ*, Taşkın DUMAN**, Ahmet Namık KİPER*

* Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, HATAY

** Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, HATAY

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study is to evaluate the intensity of lower urinary tract symptoms (LUTS) in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) with and without Parkinson's disease (PD). We also investigated the efficacy of tamsulosin therapy in the management of the subjective and objective symptoms in these patients.

Materials and Methods: This study included 80 (40 patients with and 40 without PD) clinically diagnosed BPH patients treated with tamsulosin. International Prostate Symptom score (IPSS), quality of life (QoL), maximum flow rate (Qmax) and post-void residual urine volume (PVR) were determined at baseline and after the 3 months of therapy. The PD group also evaluated with Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). All patients had received tamsulosin 0.4 mg/per day for 3 months period. The relationship between PD duration and UPDRS and mean changes of IPSS, QoL, Qmax and PVR after tamsulosin therapy were also investigated in PD group.

Results: Three patients (7.5%) in PD group were discontinued the therapy due to the severe hypotension attack. Initial data of IPSS, QoL, Qmax and PVR were different between two groups ($p<0.001$). After tamsulosin treatment, LUTS improved significantly in both groups ($p<0.05$). Improvement rates of the IPSS, QoL, Qmax and PVR were significantly higher in non-PD group ($p<0.05$). When relationship were investigated between PD duration and UPDRS and mean changes of IPSS, QoL, Qmax and PVR after tamsulosin therapy, all parameters were found in correlation except PVR.

Conclusion: Tamsulosin therapy appears to useful in PD patient with BPH. But its efficacy is changed with PD duration and severity. After all, tamsulosin therapy can be given to these patients group with close follow-up.

Key words: Parkinson's Disease, BPH, Lower Urinary Tract Symptoms, Tamsulosin

ÖZET

Bu çalışmada Benin Prostat Hiperplazisi (BPH) olan Parkinson Hastalarındaki (PH) alt üriner sistem belirtilerinin (AÜSB) şiddetini değerlendirmeyi ve bu olgularda tamsulosin tedavisinin objektif ve subjektif ölçütleri üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

Bu çalışmaya BPH ile birlikte PH olan 40 ve sadece BPH'sı olan 40 olmak üzere toplam 80 olgu alındı. Tüm olgular tedavi öncesi uluslararası prostat semptom skoru (IPSS), yaşam kalitesi skoru (YK), maksimal idrar akım hızı (Qmax) ve ultrasonografi ile postvoid rezidü (PVR) tayini ile değerlendirildi. PH olan olgular ayrıca Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) ile değerlendirildi. Olgulara tamsulosin 0.4 mg/gün tedavi başladı. Tedavi başladıktan 3 ay sonra hastalar objektif ve subjektif parametrelerle tekrar değerlendirilerek tamsulosin tedavisinin etkinliği değerlendirildi.

PH grubundan üç olgu (%7.5) şiddetli hipotansif ataklardan dolayı çalışma dışı bırakıldı. Her iki gruptaki olguların demografik verileri arasında fark saptanmazken PH olgularının tedavi öncesi IPSS, YK ve Qmax değerleri kontrol grubuna göre daha düşük ve PVR değerleri ise daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Her iki gruptaki olgular tamsulosin tedavisine iyi yanıt verirken, bu yanıt PH grubunda daha düşük oranda bulundu. PH süresi, BPHDÖ skorları ile subjektif ve objektif parametreler arasındaki ilişki incelendiğinde ise, PVR dışındaki tüm parametrelerin korele olduğu gözlemlendi.

AÜSB olan PH'da tamsulosin tedavisi üriner belirtileri gidermede etkilidir. Fakat bu etki PH süresi ve şiddeti ile ters orantılı olarak azalmaktadır. Buna karşın AÜSB olan PH olgularında tamsulosin tedavisi belirtileri gidermede tedavi boyunca olguların yakın takip edilmesi koşuluyla verilebilir.

Anahtar kelimeler: Parkinson Hastalığı, Benin Prostat Hiperplazisi, Alt Üriner Sistem Belirtileri, Tamsulosin

Dergiye Geliş Tarihi: 02.07.2007

Yayına Kabul Tarihi: 05.02.2008 (Düzeltilmiş hali ile)

GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PH) beyinin substansiya nigra bölgesindeki pigmentli hücrelerin progresif olarak dejenerasyonuna bağlı olarak gelişen ekstrapiramidal sistemin nörolojik bir hastalığıdır. PH genellikle bradikinezi, eklem rijiditesi ve istirahat tremoru ile seyredir. Bu hastalarda motor belirtilere ek olarak sıklıkla alt üriner sistem belirtileri (AÜSB) de gözlenir¹.

PH'de AÜSB sıklığı %38-71 arasında değişmekle birlikte bu konuda yapılan çalışmaların çoğu multipl sistem atrofisi (MSA) tanısının olmadığı dönemde yapıldığından ve çoğunlukla üriner belirtilerle başvuran yaşlı hasta popülasyonunu içerdiğinden gerçek prevalansı yansıtmamaktadır². Fakat, son zamanlarda geçerlilik çalışmaları yapılmış anket formları ile yapılan çalışmalarda ise PH'de AÜSB sıklığının %27 ile %39 arasında olduğu bildirilmiştir¹⁻³. PH'deki en sık belirtinin ise nöktüri, frequency and urgency olduğu gözlenmiştir⁴. PH'nin çoğu AÜSB'ye yol açabilen benin prostat hiperplazisi'nin (BPH) de birlikte olabileceği ileri yaş grubundadır. Her iki hastalığın birlikte olduğu kişilerde AÜSB daha da şiddetlenebilmekte ve yaşam kalitesini ileri derecede bozabilmektedir⁴.

BPH'li hastalarda tedavinin ana amacı şikayetleri azaltmak veya tamamen ortadan kaldırmaktır⁵. Bu amaç için birçok medikal ve cerrahi tedavi yöntemleri tanımlanmıştır. Medikal tedavi genellikle hastalar ve üroloji uzmanları tarafından ilk basamak tedavi yöntemi olarak tercih edilmektedir⁶. Son zamanlarda BPH'ye bağlı AÜSB'nin medikal tedavisinde α -1 adrenerjik antagonistler ve 5 α -redüktaz inhibitörleri kullanılmaktadır⁷. α -1 adrenerjik reseptörler daha sık olarak prostat, mesane boynu ve trigonal bölgede olduğundan dolayı α -1 adrenerjik blokör ilaçlar prostat ve mesane boynunun semptomatik tonüsünü azaltarak işeme belirtilerini azaltır. Tamsulosin üroselektif bir α -1_A adrenerjik reseptör blokörü olup sistemik yan etkileri oldukça azdır⁷.

PH ve BPH yaşlı erkeklerin yaşam kalitesinde ciddi bozulmalara sebep olur. Her iki hastalık farklı mekanizmalar ile AÜSB'ye yol açar². Bilgilerimize göre, üroselektif α -1 adrenerjik reseptör blokörü ilaçların BPH'ye bağlı AÜSB olan PH'deki etkinliği daha önce incelenmemiştir. Bu sebepten dolayı, biz tamsulosinin bu spesifik olgu grubu üzerindeki etkinliğini araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Mart 2004-Ocak 2006 tarihleri arasında hastanemiz nöroloji polikliniğine PH nedeniyle başvuran olgular arasında AÜSB ile birlikte eş zamanlı olarak BPH'si de olan 40 olgu çalışmaya alındı. Aynı dönemde yine hastanemiz üroloji polikliniğine AÜSB nedeniyle başvuran, benzer yaş grubu içine olan ve BPH dışında ek bir sistemik veya nörolojik hastalığı olmayan yaş uyumlu 40 olgu kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Altmış yaş üstü, IPSS \geq 8, QoL \geq 3, Qmax \leq 15, prostat hacmi \geq 20 cm³ ve PVR $<$ 150 cc olan olgular çalışmaya alındı. Sekonder veya nörodejenatif parkinsonizmi olan, MSA (ortostatik hipotansiyon ile birlikte cerebellar veya anormal manyetik rezonans görüntüleme bulguları olan hastalar) olan ve antikolinergik ilaçlarla tedavi edilen olgular çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca, üretra darlığı olan, daha önce üretral kateterize edilen veya transüretral girişimde bulunulan, prostat kanseri tanısı alan veya bu sebepten dolayı tedavi edilen, daha önce abdomino-pelvik cerrahi geçiren veya pelvik bölgeye radyoterapi alan olgular da çalışmaya dışı bırakıldı. Fakültemiz Etik Kurulundan onay alındı ve çalışmaya katılan olgular çalışma hakkında bilgilendirildi.

PH olan olgular levodopa (levodopa+benserazid veya levodopa+karbidopa) ve dopamin agonisti (pergolide, kabergolid, pramipeksol) kombinasyonları ile tedavi ediliyordu. Tüm çalışma süreci boyunca PH tedavisine değiştirilmeden devam edildi.

Temel değerlendirme sonrası (fiziksel inceleme, parmakla rektal inceleme, kan basıncı ölçümü, serum kreatinin ve total PSA seviyesinin tayini, tam idrar tetkiki, transvezikal ultrasonografi ile prostat volümü ve postvoid rezidü tayini) tüm olgular uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) ve yaşam kalitesi (YK) formu ile değerlendirildi. Daha sonra olgulara üroflovetri yapılarak maksimum idrar akım hızı (Qmax) tayini yapıldı. Üroflovetrik değerlendirme için olguların 150 ile 450 ml arasında idrar yapması yeterli kabul edildi.

PH olan olgular Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) kullanılarak hastalığın şiddeti hakkında değerlendirildi. Bu ölçek tüm dünyada PH'yi değerlendirmede en sık kullanılan ve hastalığın şiddeti, progresyonu ve tedavinin etkinliği hakkında bilgi veren bir skaladır. Bu ölçek 42 sorudan ve 4 bölümden oluşmaktadır.

Olgularda üriner sistem enfeksiyonu olmadığından emin olunduktan sonra tamsulosin 0.4 mg/gün tedavisine başlandı. Tamsulosinin AÜSB üzerine olan etkisi plaseboya göre anlamlı derecede yüksek olduğu daha önceki çalışmalarda gösterildiği için bu çalışmada plasebo grubu oluşturulmadı⁸. Tedaviye başladıktan 3 ay sonra PH ve kontrol grubu olguları IPSS, YK, Qmax ve PVR ile tekrar değerlendirilerek tamsulosin tedavisini etkinliği ve yan etki profili yönünden değerlendirildi. Tedavi sonrası IPSS'te, YK'de, Qmax'ta ve PVR'de meydana gelen değişimler tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldı. Ayrıca PH grubunda; PH'nin süresi ve BPHDÖ skoru ile IPSS, YK, Qmax ve PVR'de meydana gelen değişimler arasındaki ilişki de incelendi. Ayrıca, tamsulosin tedavisine bağlı oluşabilecek yan etkiler de sorgulanarak kaydedildi.

Temel istatistiksel değerlendirme sonrası olguların verileri independent *t*-test ve paired *t*-test testleri kullanılarak değerlendirildi. Buna ek olarak, PH süresi ve BPHDÖ ile IPSS, YK, Qmax ve PVR'de meydana gelen değişimler arasındaki ilişki ise pearson korelasyon analizi testi ile incelendi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analiz için SPSS 11.0 programı kullanıldı.

BULGULAR

PH grubunda üç olgu (%7.5) tamsulosine bağlı şiddetli hipotansif ataklardan dolayı ilacı bıraktı ve bu olgular çalışma dışı bırakıldı. Bu yüzden PH grubundaki 37 olgunun verileri incelendi.

Her iki gruptaki olguların demografik verileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Yaş, prostat volümü, ve PSA seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Buna karşın, PH

grubunda başlangıç IPSS, YK ve Qmax değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük ve PVR değerleri ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 1).

Her iki grubun tamsulosin tedavisi sonrası objektif ve subjektif ölçütlerindeki değişimlerine bakıldığında, PH ve kontrol grubunun tamsulosin tedavisinden fayda gördüğü ve tüm ölçütlerdeki iyileşmenin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi (Tablo 2). İyileşme oranlarına bakıldığında ise, her iki grupta ciddi iyileşme oranları görülmekle birlikte bu iyileşmenin kontrol grubunda daha fazla olduğu gözlemlendi (Tablo 3). PH süresi, BPHDÖ skorları ile subjektif ve objektif ölçütler arasındaki ilişki incelendiğinde ise, PVR dışındaki tüm ölçütlerin korele olduğu gözlemlendi (Tablo 4).

PH grubunda şiddetli hipotansif ataklardan dolayı ilacı bırakan ve çalışma dışı bırakılan üç olgu dışında, 4 olguda (%10.8) tamsulosin tedavisinin erken dönemlerinde hafif yada orta derecede hipotansif ataklar görülmesine karşın tedavinin ilerleyen dönemlerinde bu atakların azaldığı veya kaybolduğu gözlemlendi. Kontrol grubunda ise 3 olguda (%7.5) tedavinin erken dönemlerinde hafif veya orta derecede hipotansif ataklar gözlemlendi. Fakat olguların hiçbirisinin ilacı bırakmasına gerek kalmadı.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, tamsulosin tedavisinin AÜSB olan PH'de subjektif ve objektif belirtileri azalttığını, fakat bu etkinin sadece AÜSB olan aynı yaş grubundaki olgulara göre daha az olduğunu saptadık. Ayrıca, tamsulosin tedavisinin etkinliğinin PH süresi ve şiddetine bağlı olarak azaldığını gözledik.

Tablo 1. Her iki grubun tedavi öncesi verileri

	PH+BPH (n:37, ortalama±SD)	BPH (n:40, ortalama±SD)	P
Yaş (yıl)	71.49±5.63	69.70±4.21	0.117
Prostat volümü (cm ³)	47.59±16.42	48.13±19.15	0.897
PSA (ng/ml)	2.09±1.21	2.17±2.59	0.876
IPSS	24.51±5.76	21.53±5.81	0.026
YK	5.03±0.90	4.63±0.84	0.046
Qmax (ml/sn)	8.03±2.44	9.94±2.37	0.001
PVR (ml)	86.43±48.29	60.88±32.27	0.007
PH süresi (yıl)	3.27±3.28 (1-15)	-	-
BPHDÖ skoru (0-147 arası)	30.41±15.88 (8-73)	-	-

Tablo 2. Her iki grubun tamsulosin tedavisi öncesi ve sonrası değerleri

	N	IPSS (ortalama±SD)*		YK (ortalama±SD)*		Qmax (ortalama±SD)*		PVR (ortalama±SD)*	
		Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra
PH+BPH	37	24.51±5.76	19.27±7.05	5.03±0.90	4.41±1.21	8.03±2.44	9.17±3.07	86.43±48.29	60.08±42.03
BPH	40	21.53±5.81	11.83±4.15	4.63±0.84	2.75±1.06	9.94±2.37	13.09±2.93	60.88±32.27	23.45±26.51

*: Her iki grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçütleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$).

Tablo 3. Her iki grupta tamsulosin tedavisi ile ölçütlerde elde edilen değişimlerin yüzdesi

	N	Ortalama değişim (%)			
		IPSS*	YK*	Qmax*	PVR*
PH + BPH	37	23.7	13.5	13.3	28.4
BPH	40	45.8	41.8	32.3	62.3

*: Her iki grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçütleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$).

Tablo 4. Tamsulosin tedavisi ile IPSS, YK, Qmax ve PVR'de sağlanan değişimler ile PH süresi ve BPHDÖ arasındaki ilişki

	IPSS		YK		Qmax		PVR	
	r	p	r	P	r	p	r	p
PH süresi	-0.697	<0.001	-0.529	0.001	0.500	0.002	-0.279	0.094*
BPHDÖ	-0.529	<0.001	-0.481	0.003	0.506	0.001	-0.159	0.346*

*: Her iki ölçüt arasında zayıf bir korelasyon olmakla birlikte bu durum istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0.05$).

PH'de üriner belirtilerin oluşma mekanizması ile ilgili birçok fikir öne sürülmüştür. Bazı araştırmacılar üriner belirtilerin üretral sfinkterin bradikinezi veya tam gevşeyememesi sonucunda oluştuğunu ve bu durumun mesane çıkım obstrüksiyonuna ve sonuçta detrusor aşırı aktivitesine yol açabileceğini savunmuşlardır^{9,10}. Bununla birlikte PH'nin sistometrik incelemesinde obstrüktif işeme paterninin düşünüldüğü kadar sık olmadığı gösterilmiştir^{11,12}. Bu bulgular PH'de AÜSB'nin oluşumunda başka etkenlerin rol oynayabileceğini düşündürmüştür.

PH'deki AÜSB'nin oluşumunda suçlanan bir diğer etken ise substansiya nigra hasarıdır. Buna göre, substansiya nigrada oluşan hasarın, bu bölgenin mesane üzerindeki inhibitör etkisinin ortadan kalkmasına yol açacağı ve buna bağlı olarak hiperrefleks mesane ile birlikte irritatif işeme belirtilerine yol açabileceği düşünülmektedir¹³. Bu konu ile ilgili yapılan bir çalışmada, üriner sistem belirtisi olan PH'nin üriner semptomu olmayan PH'ye göre striatumda [¹²³I]-2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl) tropane (β-CIT) maddesini daha az tuttuğu gösterilmiştir¹⁴. Bu bulgu üriner disfonksiyon ile nigrostriatal dopaminerjik hücre dejenerasyonu arasında bir ilişki olduğunun göstergesi olarak kabul edilebilir. Winge ve ark ise son zamanlarda yaptıkları çalışmada mesane belirtilerinin varlığının striatumdaki total dopaminerjik hücre sayısının

daki azalma ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir¹⁵. İleri dönem PH'de otonomik sinir sisteminde gözlenen Lewy cisimciklerinin bu sistemin çalışmasını bozarak detrusor kasında hiporefleksiteye neden olabileceği de bildirilmiştir¹. Bununla birlikte, bazı PH'da obstrüktif belirtilerin daha belirgin olarak görülmesi bu fikirleri desteklemektedir¹⁶. PH'de obstrüktif bulguların olması daha çok bu hastalığın ileri yaşta ortaya çıkmasına ve bu yaşlarda PH ile birlikte BPH'nda oluşmasına bağlı olduğu düşünülmektedir². PH ve BPH'nin daha çok ileri yaş grubunda ortaya çıkması, AÜSB üzerine sinerjik etki yaratarak hastaların daha fazla semptomatik olmalarına yol açabilir. Çalışmamızda da PH'nin aynı yaş grubunda olan BPH hastalarına göre AÜSB bakımından daha fazla semptomatik olduğunu saptadık (Tablo 1). Tamsulosin tedavisine verilen yanıt açısından değerlendirildiğinde ise, her iki grubun tamsulosin tedavisine iyi yanıt verdiği ve tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı iyileşmenin olduğunu gözledik (Tablo 2 ve Tablo 3). Bununla birlikte, tamsulosin ile BPH'ye bağlı dinamik komponent tedavi edildiğinden dolayı daha çok obstrüktif şikayetlerde azalma sağlanır⁷. Bu da PH grubunda tedavi sonucu subjektif ve objektif belirtilerde elde edilen iyileşme oranlarının BPH grubuna göre az olmasını kısmen açıklayabilir.

PH'nin süresi ve şiddeti ile AÜSB'nin şiddeti arasında ilişkiyi araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Araki ve ark, PH nedeniyle 1 ay boyunca nöroloji polikliniğine başvuran 203 olguyu IPSS ile değerlendirerek PH'deki AÜSB'nin gerçek prevalansınının %27 olduğunu buldular. Aynı zamanda PH'nin şiddetinin ve süresinin artması ile AÜSB'nin de arttığını ve bu hastalarda daha çok irritatif şikayetlerin ön planda olduğunu tespit ettiler. Bu hastaların YK'nin de PH'nin şiddetinin ve süresinin artması ile kötüleştiğini saptadılar¹. Sakakibara ve ark. da yaptıkları çalışmada benzer sonuçları elde ederek hastalığın derecesi ile üriner belirtiler arasında ilişki olduğunu buldular¹⁷. Çalışmamızda PH'nin süresi ve şiddeti ile tamsulosin tedavisine alınan yanıt arasında zıt ilişki saptadık (Tablo 4). Bu bulgu bize ileri dönem PH'de tamsulosin tedavisinin AÜSB'yi tedavi etmede yetersiz olduğunu düşündürmektedir. Bunun sebebi ileri dönem PH'de AÜSB'nin daha çok irritatif belirtilere bağlı olmasından dolayı olabilir².

PH'nin sistometrik ve detaylı ürodinamik incelemesinin yapılmamış olması bu çalışmamızın sınırını oluşturmaktadır. Ürodinamik inceleme invaziv olması ve uzun zaman alması nedeniyle genellikle ilk basamak tetkik olarak kullanılmamaktadır. Fakat, şiddetli üriner belirtileri olan veya uygun tedaviye karşın beklenen yanıt alınmayan olgularda sistometrik ve detaylı ürodinamik inceleme yapılmalıdır. PH'de tamsulosin tedavisinin başarısını önceden tahmin etmek veya tedaviyi etkileyen ölçütleri belirlemek için ürodinamik incelemenin yapılması başka bir çalışmanın konusu olabilir.

Sonuç olarak, AÜSB olan PH'de tamsulosin tedavisi üriner belirtileri gidermede etkili gibi gözükmeyle beraber bu etki hastalığın süresi ve şiddeti ile ters orantılı olarak azalmaktadır. Buna karşın AÜSB olan PH olgularında tamsulosin tedavisi belirtileri gidermede tedavi başında olguların yakın izlenmesi koşuluyla verilebilir. Fakat ileri dönem PH olguları veya hasta yakınları tedavinin başarısı konusunda yeterince bilgilendirilmelidir. AÜSB olan PH'de tamsulosin tedavisi ile ilgili tedaviyi etkileyen diğer ölçütlerin incelendiği ve daha ayrıntılı ürodinamik incelemelerin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- **Araki I, Kuno S:** Assessment of voiding dysfunction in Parkinson's Disease by the international prostate symptom score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 68:429-433, 2000.
- 2- **Winge K, Skau AM, Stimpel H, Nielsen KK and Werdelin L:** Prevalence of bladder dysfunction in Parkinson's Disease. *Neurol Urodyn*, 25: 116-22, 2006.
- 3- **Campos-Sousa RN, Quagliato E, da Silva BB, de Carvalho RM, Ribeiro SC and de Carvalho DFM:** Urinary symptoms in Parkinson's Disease. *Arq Neuropsiquiatr*; 61 (2-B): 359-63, 2003.
- 4- **Winge K, Fowler CJ:** Bladder dysfunction in Parkinsonism: Mechanisms, prevalence, symptoms and management. *Mov Disord*; 21: 737-45, 2006.
- 5- **Barry JB:** Evaluation of symptoms and quality of life in men with Benign Prostatic Hyperplasia. *Urology* 58 (suppl 6A): 25-32, 2001.
- 6- **Chapple CR:** Selective alpha1-adrenoceptor antagonists in benign prostatic hyperplasia: rationale and clinical experience. *Eur Urol* 29: 129-144, 1996.
- 7- **Beduschi MC, Beduschi R and Oesterling JE:** Alpha-blockade therapy for Benign Prostatic Hyperplasia: From a nonselective to a more selective alpha1A adrenergic antagonist. *Urology* 51: 861-872, 1998.
- 8- **Milani S, Djavan B:** Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: Latest update on alpha1-adrenoceptor antagonists. *BJU Int*; 95 (suppl 4):29-36, 2005.
- 9- **Galloway NT:** Urethral sphincter abnormalities in parkinsonism. *BJU*; 55: 691-3, 1983.
- 10- **Christmas TJ, Kempster PA, Chapple CR, Frankel JP, Lees AJ, Stern GM et al:** Role of subcutaneous apomorphine in parkinsonian voiding dysfunction. *Lancet*; 2: 1451-3, 1988.
- 11- **Dmochowski RR:** Female voiding dysfunction and movement disorders. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunc*; 10: 144-51, 1999.
- 12- **Araki I, Kitahara M, Oida T and Kuno S:** Voiding dysfunction and Parkinson's disease: Urodynamic abnormalities and urinary symptoms. *J Urol*;164: 1640-1643, 2000.
- 13- **Lewin RJ, Dillard GV, Porter RW:** Extrapyramidal inhibition of the urinary bladder. *Brain Res*; 4: 301-7, 1967.
- 14- **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*; 187: 55-59, 2001.
- 15- **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*; 12: 842-50, 2005.
- 16- **Andersen JT:** Disturbances of bladder and urethral function in parkinson's disease. *Int Urol Nephrol*; 17: 35-41, 1985.
- 17- **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*; 92: 76-85, 2001.