

흰쥐의 비마취하 요역동학검사에서 Prostaglandin E₂를 이용한 과민성 방광 모델의 가치

The Value and Limitations of Intravesical Prostaglandin E₂ (PGE₂)-induced Bladder Hyperactivity as an Overactive Bladder Model in Normal, Conscious Sprague-Dawley Rats

Oh Hyun Kim, Long Hu Jin, Sang Min Yoon, Tack Lee

From the Department of Urology, Inha University College of Medicine by BK21 Project, Incheon, Korea

Purpose: Establishing an appropriate animal model is essential for investigating the yet unknown mechanisms of overactive bladder (OAB). Prostanoids are an already well known intrinsic cause of overactive bladder in both animal and human. Awake animal models with prostanoids are already being used as an OAB model, but there is no standardization of methods, and especially for the concentration of the administered prostanoids. So in this study, we tried to objectively establish the standardized concentration of prostanoids and its effect on urination through urodynamic studies with using non-anesthetized Dawley rats.

Materials and Methods: We divided 18 female rats (215-280g) into 3 groups of six rats each and we injected 30 μ M, 50 μ M or 100 μ M of PGE₂, respectively. A catheter was placed inside the bladder through an incision in the abdominal wall. After three days, cystometry was performed with the rats in an awake state. During cystometry, we administered saline into the bladder to identify the usual voiding status of the rat. In comparison, the saline with PGE₂ at 3 different concentrations (30, 50, 100 μ M) was administered into the bladder (10ml/h).

Results: Each group of the 30, 50, 100 μ M PGE₂ administered rats showed an increased level of the basal pressure, the threshold pressure and the maximal pressure compared to the state before administration of PGE₂. Also, the bladder capacity, voided volume and micturition interval decreased by a statistically acceptable amount, like was seen in the OAB model. There was a trend that showed a greater increase in the pressure parameters and a greater decrease in the volume parameters in the 50 μ M PGE₂ group compared to the 30 μ M PGE₂ group, but there were no differences between the 50 μ M and 100 μ M groups.

Conclusions: In the normal awake rats, PGE₂ induced overactive bladder to a statistically significant amount for all concentrations (30, 50, 100 μ M). Among these groups, the concentration of 50 μ M provoked OAB most effectively, and the higher concentration of PGE₂ (100 μ M) did not provoke a more efficient OAB, which might have been due to the characteristics of the intrinsic material in the bladders. Thus, we recommend PGE₂ 50 μ M for efficient induction of OAB. (Korean J Urol 2008;49:526-532)

Key Words: Overactive bladder; Prostaglandins; Models, animal

대한비뇨기과학회지
제 49 권 제 6 호 2008

인하대학교 의과대학 비뇨기과학교실

김오현 · 김룡호 · 윤상민 · 이택

접수일자 : 2008년 2월 19일
채택일자 : 2008년 4월 21일

교신저자: 이택
인하대학교병원 비뇨기과
인천시 중구 신흥동 3가 7-206
☎ 400-711
전화: 032-890-2360
Fax: 032-890-2363
E-mail: lt11@inha.ac.kr

이 논문은 2007년도 과학기술부의 재원으로 한국과학재단의 지원을 받아 수행된 연구임 (No. R01-2006-000-10850-0).

서론

과민성 방광의 초기 표준 치료로 현재 항무스카린 제제

가 널리 사용되고 있지만, 아직까지 효과를 확실히 입증할 만한 국제적으로 통제된 임상 시험 (controlled clinical trial) 은 없으며,¹ 약제들이 가지고 있는 항콜린 성질 때문에 구갈, 변비, 눈부심 (blurred vision), 급성 요폐 등의 부작용들

이 발생할 수 있다고 알려져 있다.² 이런 이유로 과민성 방광에서 새로운 대안적인 약물의 개발이 지속적으로 요구되고 있다. 항무스카린 제제의 작용기전은 배뇨반사의 원심성 신경전달 (efferent neurotransmission) 부분을 억제하는 것으로, 과민성 방광의 최초 원인인 배뇨반사의 구심성 (afferent) 즉, 감각성 기전의 과활성을 억제하지 못하기 때문에, 현재 이러한 과민성 방광의 감각성 기전을 억제할 수 있는 약물 개발 연구들이 활발하게 진행되고 있다.³

배뇨장애의 진단은 환자가 느끼는 증상에 기초하여 이루어지기 때문에, 방광과 신경계의 지배 외에도 정신적인 요인 또한 중요한 역할을 하는 것을 알 수 있는데,⁴ 과민성 방광의 약제 개발이나 기전연구를 위한 동물 연구에서도 비마취하에서 배뇨상태를 관찰하는 것이 중요하게 여겨진다. 이에 근거한 대표적인 실험 방법으로 쥐의 비마취하 요역동학검사가 많이 사용되고 있는데, 약제 개발 시 전임상 (preclinical) 연구의 필수항목일 뿐 아니라, 배뇨기전에 관한 연구에 있어서도 매우 중요하게 사용되고 있다. 과민성 방광의 연구에서 방광의 구심성 감각체계를 활성화시켜 과민성 방광을 유발한다고 알려진 내재성 신경전달 물질들로는 adenosine triphosphate (ATP), 프로스타노이드 (prostanoid), 캡사이신 (capsaicin), 트롬복산 (thromboxane) 등이 있으며,⁵ 이런 물질들에 기초한 연구들을 통하여 과민성 방광의 약제 개발이나 기전연구들이 이루어지고 있다. 이 중 비마취하 실험동물에서 과민성 방광을 유발하는 모델로 가장 활발하게 사용되고 있는 것이 방광내 프로스타노이드 주입을 이용한 동물 모델이다. 그러나 아직 과민성 방광을 유발하는 프로스타노이드의 농도나 투여량이 명확히 제시된 경우는 없으며, 다만 투여량과 농도에 영향을 받는다고 보고되고 있다.^{6,7} 그러나 이 물질은 방광의 내재성 물질로서, 농도가 증가한 만큼 과민성 방광의 유발정도가 산술적으로 증가하는 것은 아니기 때문에, 향후 프로스타노이드를 이용한 과민성 방광 모델에서 여러 치료 약제의 효능을 관찰하기 위하여는 좀 더 정확하고 객관적인 동물 모델의 확립이 필요하며, 이를 위해 과민성 방광을 유발하는 프로스타노이드의 적정 농도의 설정과 객관적인 방법의 방광내압검사 (cystometry)가 필요한 시점이다.

이에 본 연구자들은 흰쥐를 대상으로 비마취하 요역동학 검사를 통하여, 과민성 방광을 유발하는 프로스타노이드의 적정 농도와 프로스타노이드가 배뇨에 미치는 영향 등을 관찰하여 과민성 방광 유발 모델로서의 유용성과 한계를 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 실험동물

215-280g 사이의 암컷 Sprague Dawley 쥐 18마리를 사용하였다. 실험 프로토콜은 인하대학교의 동물 윤리위원회의 승인을 받았다. 쥐는 밤과 낮의 시간 비율을 12시간씩 조절하였으며 음식물을 자유롭게 먹을 수 있도록 공급하였다.

2. 방광 내 관 삽입

정상 쥐에서 ketamine (75mg/kg-복강 내 주입)과 xylazine (15mg/kg-복강 내 주입)을 이용하여 쥐를 마취한 후 복벽절개술을 통해서 cuff가 있는 polyethylene catheter를 bladder dome에 위치시킨 후 썸지 봉합법 (purse-string suture)로 고정하였다. 관은 피하조직을 통과해 등쪽 피부에 silk를 이용하여 고정 후 끝부분을 막아 두었다.

3. 방광 내압 측정

방광 내압 측정은 쥐들에게 관 삽입 3일 후 시행하였으며 마취 없이 우리 (cage) 안에서 자유롭게 움직이는 상태에서 시행하였다. 비마취하의 쥐를 물질대사 우리에 넣은 후 방광내 삽입관 (bladder catheter)을 T-자 관 (t-tube)을 통해 압력 측정계 (pressure transducer) (P23 DC; Statham Instruments Inc., USA)와 microinjection pump (CMA 100; Carnegie Medicine AB, Solna, Sweden)에 연결하였다. 배뇨량은 force displacement transducer (FT 03 D, Biopac System, USA)에 연결된 fluid collector에 의해 기록되었다. 삽입된 관을 통하여 방광 내부에 실온의 식염수를 10ml/h의 속도로 주입하였다. 방광 내압과 배뇨량은 Acq Knowledge 3.8.1 software와 MP150 data acquisition system (Biopac Syst. Inc. Santa Barbara, USA)을 이용하여 기록하였다.

방광내압 측정 검사에서 측정하는 배뇨 변수들은 크게 두 가지로 압력과 방광용적 변수를 측정하였고, 압력변수에는 기저압 (basal pressure; 방광내압검사에서 가장 낮은 압력), 임계압 (threshold pressure; 방광의 수축 직전의 임계압), 배뇨압 (micturition pressure; 배뇨 시 최대방광압)을 측정하였으며, 방광용적 변수들로는 방광의 최대용적 (total volume measured; 배뇨량과 잔뇨량의 합으로 방광의 최대 저장용적), 실제 배뇨량 (micturition volume: force displacement transducer로 측정된 배뇨량), 잔뇨량 (residual volume; 쥐의 배뇨직후 방광에 삽입된 관을 일정시간 동안 쥐보다 하부로 배출시켜 얻은 식염수의 무게값), 배뇨 간격 (micturition interval; 배뇨주기에서 배뇨압과 다음 주기의 배뇨압 사이의 시간 간격에서 잔뇨를 측정할 시간을 빼 값) 등을

측정하였다.

정상 쥐에서 약물을 투여하기 전 여러 차례의 배뇨주기를 30분 동안 측정하였고, 여기서 가장 대표되는 3개의 연속된 주기를 선택하여 각 변수의 평균값들을 측정하였고, 이 자료를 바탕으로 하여 prostaglandin E₂ (PGE₂) 주입 후 30분간의 기록 중 가장 대표되는 3개의 연속된 주기에서의 변수들의 평균값들과 비교 분석하였다.

4. 약물의 주입

PGE₂는 사용 당일 고체의 PGE₂ (Sigma Chemical Co., St Louis, USA)를 에탄올에 녹여 0.01M로 만든 후, 생리식염수를 이용하여 30 μM, 50 μM, 100 μM로 희석하였다. PGE₂는 정상상태의 배뇨상태를 생리식염수를 주입하여 3-5 cycle을 측정 한 후, PGE₂를 함유한 주사기를 주입관을 바꾸어 28분간 방광 내 주입하며, 배뇨상태를 3-5 cycle을 관찰하였다.

5. 통계 및 분석

결과는 평균값±표준오차로 표시하였으며, 정규분포는 Shapiro-Wilks' W test를 이용하였다. 통계적 의의는 Student's t-test와 Bonferroni correction을 이용하였고 p값이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

총 18마리의 흰쥐를 각 6마리씩 3군으로 나누어 생리식염수로 평상시 배뇨상태를 관찰한 후 30 μM, 50 μM, 100 μM의 PGE₂를 방광 내 주입하면서 배뇨를 관찰하였다.

1. 약물 주입 전후 배뇨 변수들의 변화

30 μM PGE₂를 투여한 군에서 PGE₂ 투여 전에 비하여 투여 후 압력 변수들인 기저압 (p<0.05), 임계압 (p<0.01), 배뇨압 (p<0.01)들이 통계적으로 모두 유의하게 증가하였으며, 용적 변수들인 방광용량, 배뇨량, 배뇨간격들은 약물 투여 후 유의하게 감소하였다 (p<0.01). 50 μM PGE₂를 투여한 군에서 약물 투여 전에 비하여 투여 후 압력 변수들인 기저압, 임계압, 배뇨압들이 모두 유의하게 증가하였으며 (p<0.01), 용적 변수들인 방광용량, 배뇨량, 배뇨간격들은 약물 투여 후 유의하게 감소하였다 (p<0.01). 100 μM PGE₂를 투여한 군에서도 압력 변수들인 기저압, 임계압, 배뇨압들이 모두 유의하게 증가하였으며 (p<0.01), 용적 변수들인 방광용량, 배뇨량, 배뇨간격들은 약물 투여 후 유의하게 감소하였다 (p<0.01). 각 군에서 잔뇨량은 약물 주입전후 변화는 관찰되지 않았다 (Table 1) (Fig. 1, 2).

2. 약물의 각 농도별로 약물 주입 전후의 배뇨 변수들의 변화율 비교

약물 투입 전후의 기저압의 증가율은 30 μM을 투여한 군 (38.0%)에 비해 50 μM을 투여한 군 (42.2%)에서 증가되었으나, 50 μM을 투여한 군에 비해 100 μM을 투여한 군 (27.9%)에서는 감소하였다 (Fig. 2A). 약물 투입 전후의 임계압의 증가율은 30 μM을 투여한 군 (34.9%)에 비해 50 μM을 투여한 군 (27.9%)에서 감소되었고, 100 μM을 투여한 군 (19.7%)에서도 감소하였다 (Fig. 2A). 약물 투입 전후의 배뇨압의 증가율은 30 μM을 투여한 군 (84.9%)에 비해 50 μM을 투여

Table 1. The effects of an intravesical infusion of PGE₂ in normal, conscious rats according to the concentration of PGE₂

	BP (cmH ₂ O)	TP (cmH ₂ O)	MP (cmH ₂ O)	BC (ml)	MV (ml)	RV (ml)	MI (min)
Total baseline (n=18)	8.90±0.42	23.36±0.90	60.89±3.41	1.27±0.07	1.24±0.07	0.02±0.01	7.35±0.40
30 μM PGE ₂ intravesical administration (n=6)							
Before	8.07±0.32	23.13±0.91	60.29±4.37	1.40±0.06	1.37±0.06	0.04±0.01	8.53±0.37
After	11.14±0.32*	31.18±0.53 [†]	111.30±3.67 [†]	1.02±0.05 [†]	1.02±0.05 [†]	0.01±0.00	6.55±0.30 [†]
50 μM PGE ₂ intravesical administration (n=6)							
Before	8.20±0.46	22.40±1.32	58.48±2.35	1.26±0.04	1.25±0.04	0.01±0.00	7.88±0.29
After	11.66±0.25 [†]	28.66±1.47 [†]	110.19±0.96 [†]	0.73±0.03 [†]	0.72±0.03 [†]	0.00±0.00	4.53±0.20 [†]
100 μM PGE ₂ intravesical administration (n=6)							
Before	10.44±0.28	24.54±0.26	63.81±3.75	1.15±0.09	1.12±0.09	0.03±0.00	5.75±0.28
After	13.35±0.27 [†]	29.38±0.32 [†]	99.00±4.20 [†]	0.80±0.07 [†]	0.78±0.07 [†]	0.02±0.01	4.28±0.25 [†]

PGE₂: prostaglandin E₂, BP: basal pressure, TP: threshold pressure, MP: micturition pressure, BC: bladder capacity, MV: micturition volume, RV: residual volume, MI: micturition interval. Results are expressed as mean±standard error of the mean. Comparisons are made before and after drug administration in each group: *, p<0.05, [†]: p<0.01 Student's t-test (paired)

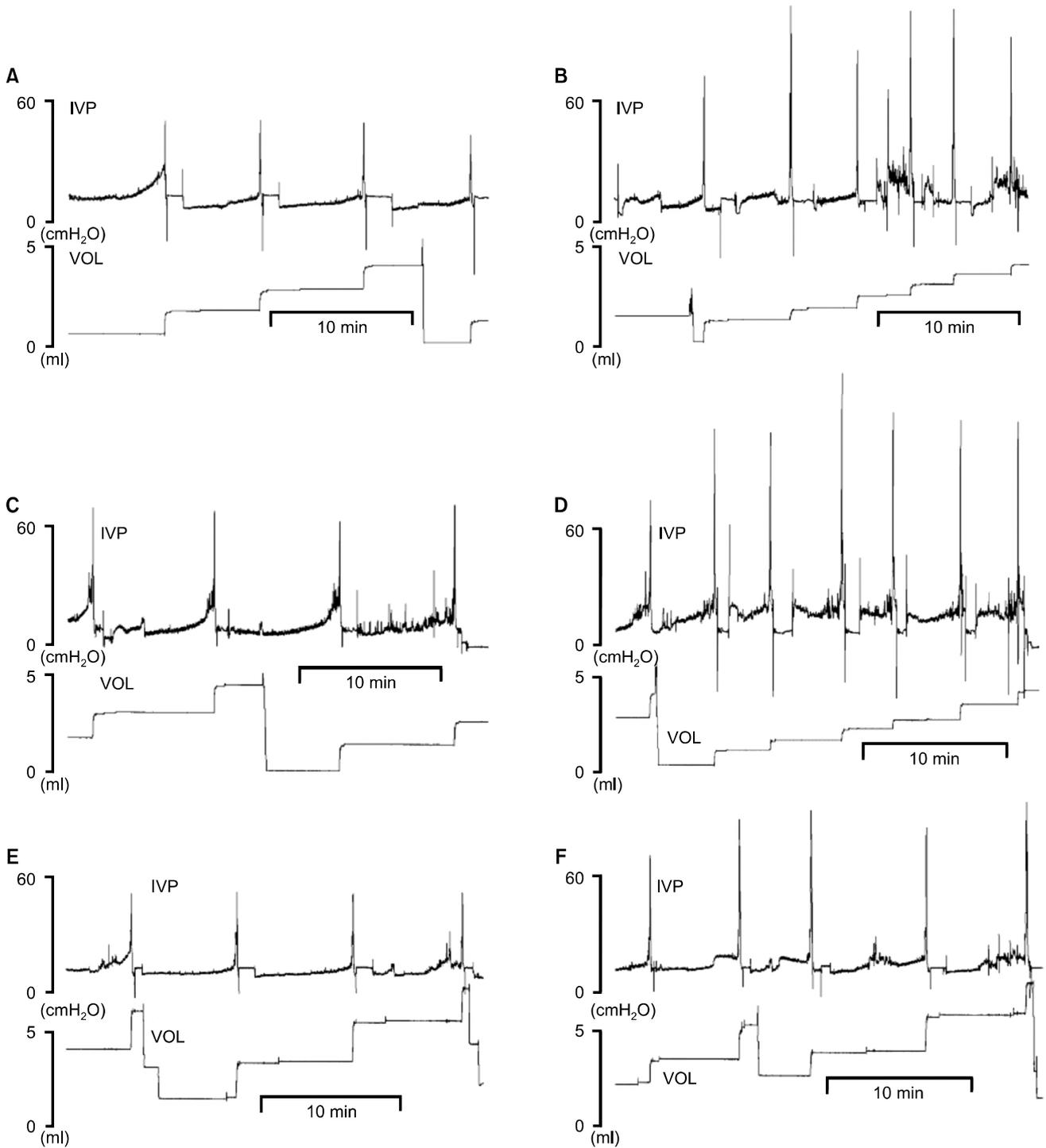


Fig. 1. Representative cystograms of the rats before and after intravesical administration of prostaglandin E₂ (PGE₂) at varying concentrations. (A) Before 30 μ M PGE₂ intravesical administration. (B) After 30 μ M PGE₂ intravesical administration. (C) Before 50 μ M PGE₂ intravesical administration. (D) After 50 μ M PGE₂ intravesical administration. (E) Before 50 μ M PGE₂ intravesical administration. (F) After 50 μ M PGE₂ intravesical administration.

한 군 (88.4%)에서 향상되었으나, 50 μ M을 투여한 군에 비해 100 μ M을 투여한 군 (55.1%)에서는 감소하였다 (Fig. 2A). 약물 투입 전후의 방광용량의 감소율은 30 μ M을 투여한

군 (27.1%)에 비해 50 μ M을 투여한 군 (42.1%)에서 더 증가되었고, 50 μ M을 투여한 군에 비해 100 μ M을 투여한 군 (30.4%)에서 감소하였다 (Fig. 2B). 약물 투입 전후의 배뇨량

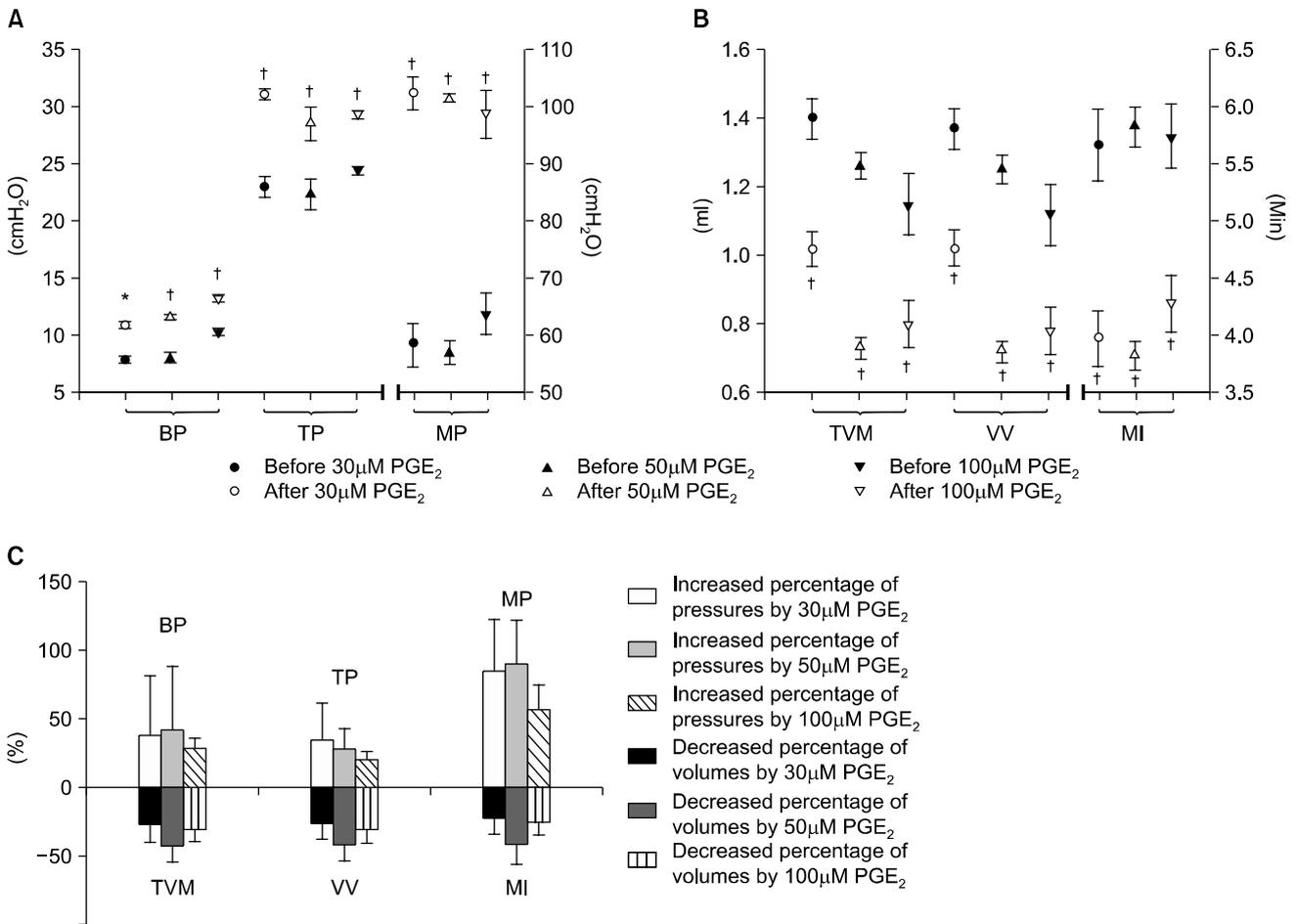


Fig. 2. Multiple scatter plots with error bars, showing the pressure (A) and volume (B) parameters before and after various concentrations of intravesical PGE₂. (C) The vertical bar chart with error bar showing the increased percentage of the pressure parameters and the decreased percentage of the volume parameters between before and after various concentrations of intravesical PGE₂. BP: basal pressure, TP: threshold pressure, MP: maximal pressure, TVM: total volume measured, VV: voided volume, MI: micturation interval. The data is expressed as mean±SEM. The comparisons are made versus before drug administration in each group: *: p<0.05, †: p<0.01 Student's t-test (paired).

의 감소율은 30 µM을 투여한 군 (25.5%)에 비해 50 µM을 투여한 군 (42.4%)에서 증가되었고, 50 µM을 투여한 군에 비해 100 µM을 투여한 군 (30.4%)에서 감소하였다 (Fig. 2B). 약물 투입 전후의 배뇨간격의 감소율은 30 µM을 투여한 군 (23.2%)에 비해 50 µM을 투여한 군 (42.5%)에서 증가하였고, 50 µM을 투여한 군에 비해 100 µM을 투여한 군 (25.6%)에서 감소하였다 (Fig. 2B).

고 찰

과민성 방광을 일으키는 기전으로는 매우 다양한 원인들이 있지만, 이중 많은 원인들이 방광의 배뇨 반사내 감각성 기전을 활성화시키는 기전을 이용한다.³ 소변 내 화학성분의 변화나 방광 내피세포에서 분비되는 특정 화학물질 (e.g.

NO, 프로스타노이드, ATP)들이 방광 내 구심성 신경전달에 영향을 주어 과민성 방광을 유발하는 것으로 알려져 있다.^{6,8} 프로스타노이드는 사람과 쥐의 방광에서 모두 추출되는 내인성 물질로, 과민성 방광과 같은 병태적 상황에서 동물뿐만 아니라 사람의 방광 내에서도 정상보다 분비가 크게 증가되는 것으로 알려져 있다.^{2,9,10} 또한, PGE₂로 동물에서 뿐만 아니라 사람의 신체 내에서도 방광의 과활동성, 요질박과 방광 용적의 감소를 인위적으로 유발한다는 것을 발견하게 되었는데,^{7,11} 이런 사실에 기초하여 PGE₂를 이용한 과민성 방광에 대한 동물실험들을 통하여 여러 과민성 방광의 밝혀지지 않았던 기전들에 대한 연구와 새로 개발되는 과민성 방광 약물들의 전임상 연구의 기초자료로 활용되고 있다. 특히 과민성 방광에서 중요한 쥐의 in vivo 실험인 비마취하 요역동학검사 (awake cystometry)에서 PGE₂

를 방광내로 주입하여 과민성 방광을 유발하는 실험은 매우 중요한 연구방법으로 사용되고 있다.

동물, 특히 쥐의 비마취하 요역동학 검사는 마취하 요역동학 검사와 함께 배뇨장애의 진단에서 매우 중요한 역할을 하는데, 이는 의식에 지배를 받는 배뇨의 마지막 단계의 검사방법이다. 역사적으로 1989년에 Morikawa 등¹²은 배뇨의 특성을 고려하여 마취를 하지 않은 상태의 의식이 있는 쥐를 이용한 방광내압검사 모델을 처음 개발하였는데, 마취를 하고 관찰한 쥐에 비하여 방광용적과 배뇨량, 배뇨압 등이 상당한 차이를 보인다는 사실을 관찰하여, 보다 정확한 배뇨에 대한 연구를 위해선 마취하지 않은 상태의 동물에서의 방광내압검사 모델이 필요하다고 역설하였다. 또한 Pandita 등¹³은 2000년에 마취 없이 자유롭게 움직이는 상태의 mice에서 방광내압 측정을 성공하여, 유전자 조작이 가능한 mice에서의 비마취하 요역동학 검사를 통하여 복잡한 배뇨의 신경전달물질의 상호작용 및 수용체 등에 관한 많은 정보를 제공하였다. 또한 이 모델을 바탕으로 하여 Schroder 등⁸은 비마취하에서 자유롭게 움직이는 흰쥐에서 방광 내 20 μ M의 PGE₂를 주입하여 과민성 방광을 유발하였는데, 이후 과민성 방광에 대한 기전연구나 새로운 과민성 방광 약제의 전임상 연구에 PGE₂ 방광 내 주입법이 사용되어져 왔다. 그러나 이에 대한 약물 농도나 정확한 변수관찰 방법에 대한 객관적인 관찰이 없었다. 본 연구에서는 PGE₂ 방광 내 주입법이 30, 50, 100 μ M 전 농도에서 모든 압력변수들은 증가시키고, 모든 방광용적 변수들은 감소시켜 과민성 방광을 적절하게 통계적으로 유의하게 유발한 결과를 보여주어 과민성 방광의 기전연구나 새로운 약제의 약물 효과에 대한 검증에 사용될 수 있는 좋은 방법이라는 것을 보여주었다. 그러나 PGE₂ 방광 내 주입법을 사용시 PGE₂가 방광 내 내인성 물질이기 때문에, 약물의 농도별 관찰을 할 때에 PGE₂의 농도를 올려도 그 효과가 농도의존적으로 올라가지 않는다는 사실을 직접 관찰하였는데, 이는 PGE₂를 이용한 과민성 방광의 실험계획을 세울 때에 매우 중요한 이정표가 될 가능성이 높다.

방광 내 프로스타노이드는 capsaicin-sensitive afferent neuron을 자극하여 구심성 신경전달을 증가시켜 방광을 활성화시키는데, 증가된 프로스타노이드들이 tachykinin의 분비를 증가시켜 구심성 신경의 역치를 낮추고, 배뇨를 유발한다.¹¹ 이는 비마취하 의식있는 상태에서의 방광내압 측정에서 방광 내 PGE₂의 주입이 과민성 방광을 유발하고 이러한 반응들은 NK1, NK2 수용체 선택적 길항제들에 의해서 감소되는 것으로 확인되어 PGE₂에 의한 과민성 방광 모델에서 NK1 & NK2 수용체들이 기여하는 것으로 밝혀져 있다.^{11,14,15}

현재까지 과민성 방광의 주된 치료로 항콜린성 제제들이 많이 사용돼 왔으나, 항콜린성 제제들은 주로 척추에서 방광으로 가는 원시성 신경전달에 작용하는 약제이며, 구갈이나 급성 요폐 등의 부작용과 일부 환자에게서 약물의 중단 시 증상의 재발이라는 단점들이 있었다. 이에 새로운 약제의 개발에 대한 필요가 요구되고 그 노력의 일환으로 프로스타노이드를 이용한 과민성 방광의 감각성 기전에 작용하는 약제들에 대한 연구들도 활발하게 진행되고 있다. 현재까지 PGE₂의 작용에 관여하는 NK1,2 수용체의 선택적 길항제인 RP 67,580와 SR 48,968들이 개발되어 동물 실험에 사용되었으며, 그외 여러가지 약물 ZD 6169, SC-19220, PF-2907617-02, ONO-8711 등이 개발되어 왔다.^{8,14,16,17} EP1 수용체 선택적 길항제인 SC-19220이 정상 쥐에서 방광 용적을 증가시키고, ONO-8711이 척수손상으로 유도된 과활동성 방광 흰쥐 모델에서 배뇨근과활동성을 감소시키며, mixed EP1-EP2 수용체 길항제인 AH 6809가 PGF_{2a}와 PGE₂에 의해 유도된 방광 수축을 저해한다는 것이 밝혀져 있다.¹¹ 이렇듯 새로운 기전의 과민성 방광 약제 개발이 추구하는 방향에 PGE₂의 역할이 매우 중요한 것으로 밝혀지고 있으며, 이를 이용한 과민성 방광의 유발방법인 PGE₂ 방광 내 주입법이 향후 중요한 모델로 사용될 가능성이 높다.

결 론

과민성 방광의 주요기전인 감각성 신경활성에 프로스타노이드가 중요한 작용을 하고 있으며 이를 대상으로 한 새로운 약물 개발을 위해서는 적절한 동물 모델의 확립이 필요하다. 비마취하 흰쥐를 대상으로 방광내 프로스타노이드를 주입한 모델에서는 30 μ M, 50 μ M, 100 μ M 농도의 PGE₂ 모두에서 효과적인 과민성 방광을 유도할 수 있었으나, 농도별 효과를 관찰한 결과 50 μ M의 농도로 방광 내 주입하는 것이 과민성 방광 모델로 가장 효과적이며, 향후 이와 같은 PGE₂를 이용한 적절한 모델의 설정이 과민성 방광치료의 새로운 방향인 감각성 기전에 대한 연구에 중요한 기초가 될 것으로 생각한다.

REFERENCES

- Andersson KE. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol* 2004;3:46-53
- Andersson KE, Appell R, Awad SA, Chapple C, Druts H, Finkbeiner A, et al. Pharmacological treatment of urinary incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, editors. *Incontinence*. Plymouth: Health Publication Ltd.; 2002; 481-91

3. Andersson KE. Overactive bladder-pharmacological aspects. *Scand J Urol Nephrol* 2002;210(Suppl):72-81
4. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-78
5. Schröder A, Uvelius B, Newgreen D, Andersson KE. Bladder overactivity in mice after 1 week of outlet obstruction. Mainly afferent dysfunction? *J Urol* 2003;170:1017-21
6. Takeda H, Yamazaki Y, Igawa Y, Kaidoh K, Akahane S, Miyata H, et al. Effect of β 3-adrenoceptor stimulation on prostaglandin (E2)-induced bladder hyperactivity and on the cardiovascular system in conscious rats. *Neurourol Urodyn* 2002;21:558-65
7. Meini S, Lecci A, Cucchi P, Catalioto RM, Criscuoli M, Maggi CA. Inflammation modifies the role of cyclooxygenases in the contractile response of the rat detrusor smooth muscle to kinin agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;287:137-43
8. Schröder A, Newgreen D, Andersson KE. Detrusor responses to prostaglandin E2 and bladder outlet obstruction in wild-type and EP1 receptor knockout mice. *J Urol* 2004;172:1166-70
9. Pinna C, Zanardo R, Puglisi L. Prostaglandin-release impairment in the bladder epithelium of streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 2000;388:267-73
10. Wheeler MA, Hausladen DA, Yoon JH, Weiss RM. Prostaglandin E2 production and cyclooxygenase-2 induction in human urinary tract infections and bladder cancer. *J Urol* 2002;168:1568-72
11. Palea S, Toson G, Pietra C, Trist DG, Artibani W, Romano O, et al. Pharmacological characterization of thromboxane and prostanoïd receptors in human isolated urinary bladder. *Br J Pharmacol* 1998;124:865-72
12. Morikawa K, Ichihashi M, Kakiuchi M, Yamauchi T, Kato H, Ito Y, et al. Effects of various drugs on bladder function in conscious rats. *Jpn J Pharmacol* 1989;50:369-76
13. Pandita RK, Fujiwara M, Alm P, Andersson KE. Cystometric evaluation of bladder function in non-anesthetized mice with and without bladder outlet obstruction. *J Urol* 2000;164:1385-9
14. Pandita RK, Andersson KE. Intravesical adenosine triphosphate stimulates the micturation reflex in awake, freely moving rats. *J Urol* 2002;168:1230-4
15. Gu BJ, Ishizuka O, Igawa Y, Nishizawa O, Andersson KE. Role of supraspinal tachykinins for micturition in conscious rats with and without bladder outlet obstruction. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2000;361:543-8
16. Ishizuka O, Mattiasson A, Andersson KE. Prostaglandin E2-induced bladder hyperactivity in normal, conscious rats: involvement of tachykinins? *J Urol* 1995;153:2034-8
17. Lee T, Hedlund P, Newgreen D, Andersson KE. Urodynamic effects of a novel EP (1) receptor antagonist in normal rats and rats with bladder outlet obstruction. *J Urol* 2007;177:1562-7