

## **Objawy z dolnego odcinka dróg moczowych, nokturia oraz nadaktywność pęcherza moczowego u chorych z lękiem i depresją**

### **Lower urinary tract symptoms, nocturia and overactive bladder in patients with depression and anxiety**

Tomasz Gołąbek<sup>1</sup>, Michał Skalski<sup>2</sup>, Mikołaj Przydacz<sup>1</sup>,  
Agata Świerkosz<sup>2</sup>, Marcin Siwek<sup>3</sup>, Katarzyna Gołąbek<sup>4</sup>,  
Klaudia Stangel-Wójcikiewicz<sup>5</sup>, Dominika Dudek<sup>3</sup>, Piotr L. Chłosta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Urologii UJ CM

<sup>2</sup>Klinika Psychiatrii Dorosłych Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

<sup>3</sup>Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii UJ CM

<sup>4</sup>Poradnia Lekarza Rodzinnego w Suchej Beskidzkiej

<sup>5</sup>Oddział Kliniczny Ginekologii i Onkologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

#### **Summary**

Lower urinary tract symptoms (LUTS) remain highly prevalent worldwide, and are well known to negatively impact patients' quality of life, sleep and psychosocial wellbeing. Conversely, both depression and anxiety have been shown to have a negative effect on perception, development and prolongation of LUTS. This paper provides an overview of an association between the lower urinary tract symptoms, depression and anxiety. It also explores possible common mechanisms underlying the causes of both conditions.

There has been a large body of evidence linking LUTS with anxiety and/or depression. Studies have documented not only a significant impact of LUTS on the psychosocial wellbeing, but also showed a strong negative effect of depression and anxiety on perception, development and prolongation of LUTS. High level of psychiatric morbidity has important implications on the appropriate management in patients with LUTS, as well as LUTS may have important implications on development and management of depression and anxiety. Therefore, clinicians should be aware of the bidirectional association between LUTS and anxiety and/or depression, as some patients may require a multidisciplinary approach and a combined treatment. The precise common mechanism underlying LUTS, depression and anxiety remain largely unknown and further research is needed to elucidate the underlying pathophysiological pathways.

**Słowa kluczowe:** objawy z dolnego odcinka dróg moczowych, depresja, lęk

**Key words:** lower urinary tract symptoms, depression, anxiety

## Wstęp

Objawy z dolnego odcinka dróg moczowych (lower urinary tract symptoms – LUTS) obejmują objawy związane z gromadzeniem moczu (częstotliwość oddawania moczu, nokturia, parcie na mocz, nietrzymanie moczu), objawy związane z oddawaniem moczu (trudność z rozpoczęciem mikcji, mikcja przy użyciu tłoczni brzusznej, osłabienie strumienia moczu, przerywany strumień moczu, wykapywanie moczu pod koniec mikcji) oraz objawy pomikcyjne (uczucie niecałkowitego opróżnienia pęcherza, wykapywanie moczu po mikcji) [1]. Występowanie LUTS nie ogranicza się do konkretnych jednostek chorobowych pomimo częstego związku tych objawów z występowaniem przeszkody podpęcherzowej. LUTS mogą być wskaźnikiem dysfunkcji pęcherza moczowego i innych strukturalnych oraz/lub funkcjonalnych nieprawidłowości dróg moczowych. Mogą być one również zwiastunami wielu neurologicznych chorób [1, 2]. LUTS są szczególnie rozpowszechnione wśród dorosłej populacji. W badaniu Epidemiology of Urinary Incontinence and Comorbidities (EPIC), którym objęto w sumie 19 165 osób dorosłych z Kanady, Niemiec, Włoch, Szwecji oraz Wielkiej Brytanii, częstość LUTS wyniosła 62,5% u mężczyzn i 66,6% u kobiet w wieku  $\geq 40$  lat [3]. W analizowanej podgrupie 37,7% spośród wszystkich mężczyzn zgłosiło występowanie tylko jednego podtypu LUTS, podczas gdy 24,8% zgłosiło współwystępowanie różnych podtypów, spośród których najczęściej zgłaszane były zaburzenia gromadzenia moczu współwystępujące z zaburzeniami oddawania moczu (8,9% całkowitej badanej populacji) [4]. W badaniu przekrojowym Epidemiology of Lower Urinary Tract Symptoms (EpiLUTS), opartym na ankiecie internetowej, przeprowadzonym w Szwecji, USA i Wielkiej Brytanii, częstość występowania co najmniej jednego objawu LUTS, zgłaszanego jako występującego przynajmniej „czasami”, wyniosła odpowiednio u mężczyzn i kobiet 72,3% i 76,3% [5]. Również inne badania potwierdziły znaczne rozpowszechnienie oraz wysokie koszty leczenia LUTS na całym świecie [6].

Pomimo tego, że nie uważa się LUTS za objawy zagrażające życiu, wyniki licznych badań wskazują na ich negatywny wpływ na związaną ze zdrowiem jakością życia (health-related quality of life – HRQL), sen, jak również na zdrowie fizyczne i psychiczne [5, 7–9].

### **Związek objawów z dolnego odcinka dróg moczowych z lękiem i depresją**

Lęk i depresja są bardzo częstymi stanami chorobowymi, dotykającymi 2–16,5% ogólnej populacji [10–13]. Depresja, zgodnie z oczekiwaniami do roku 2020 mająca stać się drugą pod względem częstości przyczyną globalnego obciążenia chorobami, odgrywa ważną rolę w patogenezie licznych przewlekłych stanów chorobowych [14, 15]. Związek pomiędzy lękiem, depresją a LUTS był tematem wielu doniesień w ostatnich kilkunastu latach. Pierwsza praca na ten temat powstała w roku 1964 [16]. W ostatnim czasie powstały bardziej rozbudowane badania oceniające ten związek w sposób prospektywny. Duże badanie kohortowe, przeprowadzone w Chinach na grupie 1 980 mężczyzn w wieku od 65 do 92 lat, wykazało występowanie istotnej

statystycznie zależności między objawami LUTS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego a istotnymi klinicznie zaburzeniami depresyjnymi [17]. Co ważne, zaobserwowano związek o typie dawka – odpowiedź (dose – response) między rosnącym nasileniem LUTS a wzrostem ryzyka występowania istotnych klinicznie objawów depresji. Kolejne, potwierdzające ten związek dane pochodzą z kohortowego badania Androx Vienna Municipality Study, które badało występowanie LUTS i depresji w homogenicznej grupie 673 zdrowych mężczyzn. Wykazało ono występowanie istotnej współzależności pomiędzy tymi dwiema grupami objawów [18]. Do podobnych wniosków doszli autorzy EpiLUTS, dużego obserwacyjnego, longitudinalnego, wielośrodkowego badania, którym objęto 30 000 dorosłych osób. Potwierdzili oni negatywny wpływ objawów LUTS na związaną ze zdrowiem jakość życia i stwierdzili u badanych wysoki poziom lęku i depresji. Ponad jedna trzecia (35,9% ) badanych mężczyzn i ponad połowa (53,3% ) badanych kobiet spełniała kliniczne kryteria lęku, ocenianego na podstawie przesiewowego badania za pomocą skali Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) z wynikiem  $\geq 8$ , a 29,8% badanych mężczyzn i 37,6% badanych kobiet spełniało kliniczne kryteria depresji (HADS  $\geq 8$ ) [7]. W dalszej analizie danych z badania EpiLUTS wykazano, że mężczyźni, u których występowało nietrzymanie moczu o typie mieszanym, charakteryzowali się największą częstością występowania istotnego klinicznie lęku (42,1%) w porównaniu z innymi typami nietrzymania moczu (UI) [19]. U kobiet zaś to głównie wysiłkowe nietrzymanie moczu związane było z występowaniem lęku (49,7%) oraz depresji (34,9%). Szkodliwy wpływ LUTS na stan psychiczny został również stwierdzony w dużym, przekrojowym badaniu EPIC, przeprowadzonym w Kanadzie, Szwecji, Niemczech, Włoszech i Wielkiej Brytanii [20]. Analiza kliniczno-kontrolna potwierdziła, że występowanie LUTS wiązało się z większą częstością depresji w porównaniu z grupą kontrolną. Trzy rodzaje LUTS (nadaktywny pęcherz moczowy (OAB), objawy pomikcyjne i objawy związane z oddawaniem moczu) najbardziej zwiększały częstość depresji. Dalszych dowodów potwierdzających związek LUTS z lękiem i depresją dostarczyło badanie niedawno przeprowadzone na Tajwanie [21]. Dane pochodziły od losowo wybranej grupy spośród osób zarejestrowanych w programie National Health Insurance w latach 2001–2009, spośród których 22 980 stanowili pacjenci z LUTS, a 45 960 osób oznaczoną grupę kontrolną. Uzyskane wyniki dowodzą znacznie większej częstości występowania objawów lęku lub depresji u pacjentów z LUTS niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 11,5% i 5,7%). Po uwzględnieniu zmiennych socjodemograficznych i tych związanych z występowaniem innych chorób ilorazy szans wystąpienia lęku, depresji, lęku lub depresji oraz lęku i depresji w grupie osób z LUTS wyniosły odpowiednio: 2,05; 2,19; 2,14 oraz 2,56.

Wielu badaczy poszukiwało dowodów na rolę depresji w powstawaniu LUTS [20, 22–26]. Epidemiologiczne badanie ankietowe przeprowadzone w populacji aglomeracji bostońskiej (Boston Area Community Health – BACH) dowiodło istnienia znaczącego związku między występowaniem LUTS a depresją. Okazało się również, że depresja zwiększała ryzyko wystąpienia LUTS. Ostatnio, po opublikowaniu wyników przekrojowego badania NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), pojawiły się ciekawe doniesienia na temat związku LUTS z występowaniem myśli

samobójczych. Badanie to objęło 2 890 mężczyzn w wieku 40 lat lub starszych [27]. U badanych większa liczba LUTS związana była z większym prawdopodobieństwem wystąpienia depresji i myśli samobójczych. Ponadto badani z większym nasileniem depresji (wyniki badania Kwestionariuszem Zdrowia Pacjenta-9 (PHQ-9)  $\geq 5$  oraz  $\geq 10$  uznawano jako wartości progowe, odpowiednio dla umiarkowanego i ciężkiego epizodu depresyjnego) charakteryzowali się częstszym występowaniem LUTS. Opierając się na wynikach wyżej wymienionych badań, powinniśmy rozważyć dwukierunkowy charakter związku między występowaniem LUTS a zaburzeniami afektywnymi.

Związek między LUTS a lękiem i depresją może być oparty na kilku różnych mechanizmach. Objawy LUTS obniżają wartość HRQL, co może prowadzić do nasilenia poczucia wstydu, objawów lęku społecznego, demoralizacji i obniżonej samooceny [27]. Ponadto LUTS mogą być traktowane przez samych pacjentów, a także ich partnerów oraz rodziny, jako oznaka słabości i starzenia się [28]. Co więcej, nokturia i zaburzony sen nocny powodują senność w ciągu dnia, zaburzenia koncentracji uwagi z następczym wystąpieniem objawów lęku [29–31]. W konsekwencji znacznego emocjonalnego dyskomfortu związanego z LUTS mogą się rozwinąć zaburzenia afektywne [32]. Dodatkowo inni badacze sugerują, że stres związany z występowaniem lęku oraz/ lub depresji może być ważnym czynnikiem wpływającym na rozwój i utrzymywanie się objawów LUTS [33]. Ponadto pojawiły się sugestie, że niektóre leki przeciwdepresyjne oraz przeciwłękowe mogą być czynnikami ryzyka wystąpienia tych objawów [34]. Innym możliwym mechanizmem wyjaśniającym współwystępowanie LUTS z lękiem i depresją są zmiany stężenia serotoniny i noradrenaliny w OUN obserwowane zarówno u pacjentów z LUTS, jak też u chorych z objawami lęku i depresji [35, 36]. Sugeruje się, że wzmożona aktywność układu współczulnego oraz osi podwzgórze–przysadka mózgową pośredniczą w powstawaniu objawów depresji i LUTS [37]. Istotną rolę może tu odgrywać proces zapalny, którego wpływ uwidacznia się zarówno w patogenezie LUTS, jak też depresji [38, 39].

### Nokturia a lęk i depresja

Nokturia jest definiowana przez Międzynarodowe Towarzystwo Kontynencji (International Continence Society – ICS) jako dolegliwość, która zmusza do obudzenia się w celu oddania moczu jedno- lub wielokrotnie w ciągu nocy (z tym zastrzeżeniem, że oddanie moczu poprzedzone jest snem, który także po nim następuje) [40]. Dotyczy ona dużej części dorosłej populacji i jest jednym z najczęściej zgłaszanych objawów z dolnego odcinka dróg moczowych [1, 3]. W badaniu EPIC całkowita częstość nokturii wyniosła 54,5% u kobiet i 48,6% u mężczyzn [3]. Częstość ta wzrastała z wiekiem u obu płci. U mężczyzn i kobiet w wieku 39 lat lub młodszych wyniosła odpowiednio 34,5% i 43,9%, a u badanych w wieku 60 lat lub starszych sięgnęła odpowiednio 71,9% i 70,8%. Oparte na telefonicznej ankiecie badanie National Sleep Foundation przeprowadzono na reprezentatywnej grupie Amerykanów w wieku 55–84 lat. Uzyskano podobne wyniki: 53% badanych zgłosiło występowanie nokturii [41]. Co istotne, była ona podawana jako przyczyna zaburzeń snu ponadczterokrotnie częściej niż następny w kolejności ból. Przeprowadzone niedawno telefonicznie w pięciu eu-

ropejskich krajach przekrojowe badanie populacyjne na 22 740 osobach w wieku 15 lat lub starszych, niekorzystających ze zinstytucjonalizowanych form opieki, również wykazało, że nokturia pozostaje ważną przyczyną bezsenności [42].

Nokturia może być objawem zarówno pierwotnie urologicznych schorzeń, jak chociażby łagodnego przerostu prostaty, łagodnego powiększenia prostaty czy OAB, ale też może być związana z chorobą serca, zaburzeniami równowagi hormonalnej, zaburzeniami snu i czynnikami związanymi ze stylem życia [1]. Niezależnie od przyczyny, powtarzająca się fragmentacja snu skutkuje sennością w ciągu dnia, osłabioną koncentracją uwagi oraz lękiem, które w sposób negatywny wpływają na funkcjonowanie zawodowe, zdrowie fizyczne i psychiczne oraz na jakość życia pacjentów [29–31]. Dodatkowo nokturia może również zwiększać poczucie zawstydzenia i obniżać samoocenę [43, 44]. Następstwem tego może być zwiększenie ryzyka wystąpienia depresji. Po raz pierwszy zależność tę opisano w 2004 roku [45]. W badaniu tym, przeprowadzonym na niewyselekcjonowanej grupie 1 375 dorosłych Szwedów, występowanie depresji związane było z sześciokrotnym wzrostem częstości nokturii u mężczyzn i trzykrotnym wzrostem jej częstości u kobiet, po uwzględnieniu czynników związanych z wiekiem i stanem somatycznym badanych. W badaniu BACH, przeprowadzonym na grupie 5 203 mężczyzn i kobiet, badającym związek między nokturią a jakością życia i objawami depresyjnymi, ryzyko względne wystąpienia objawów depresji u mężczyzn z nokturią wyniosło 2,79 (95% przedział ufności (CI): 1,81–4,31), podczas gdy u badanych kobiet wyniosło 1,80 (95% CI: 1,29–2,51) [46]. Kilka innych przekrojowych badań również potwierdziło związek nokturii z depresją [30, 43, 45–51]. W opublikowanym niedawno przeglądzie systematycznym badającym związek depresji i lęku z nokturią ustalono, że nocne przebudzanie w celu oddania moczu zwiększało iloraz szans wystąpienia objawów depresji od 1,2 do 20,24 [23].

Możliwość powodowania nokturii przez depresję była tematem kilku badań, w których zgłaszano wartości ilorazu szans od 1,2 do 7,73 [23, 43]. Zgrabnie skrojone, prospektywne kohortowe badanie fińskie Tampere Aging Male Urologic Study (TAMUS) oceniało wpływ objawów depresyjnych na występowanie nokturii u 1 580 mężczyzn w wieku 50–70 lat przez okres 5 lat [44]. Wyniki pokazały, że osoby z czynnymi objawami depresyjnymi w chwili rozpoczęcia badania miały 2,8 raza większe (95% CI: 1,5–5,2) względne ryzyko wystąpienia umiarkowanej lub znacznie nasilonej nokturii w porównaniu z osobami bez czynnych objawów depresji. Co ciekawe, badając nasilenie objawów depresyjnych na początku badania i wystąpienie umiarkowanej lub ciężkiej nokturii, zaobserwowano związek między dawką a reakcją. Z drugiej strony występowanie nokturii na początku badania nie miało znaczącego wpływu na wzrost ilorazu szans wystąpienia objawów depresyjnych podczas obserwacji.

W badaniu TAMUS stosowanie leków przeciwdepresyjnych i przeciwpsychotycznych nie było związane ze wzrostem częstości wystąpienia nokturii (względne ryzyko (95% CI) wyniosło 0,7 (0,4–1,4) i 1,1 (0,4–3,0), odpowiednio dla łagodnej i umiarkowanej lub ciężkiej nokturii. Wpływ selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) pozostaje jednakże niejasny. Pomimo tego, że pewne badania nie wykazały wpływu leków przeciwdepresyjnych na stosunek ilości wytwarzanego moczu w ciągu dnia do moczu wytwarzanego w ciągu nocy [44, 52], w badaniu Asplunda

i wsp. stosowanie leków z grupy SSRI dwukrotnie zwiększało względne ryzyko wystąpienia dwóch lub więcej mikcji w ciągu nocy, zarówno u mężczyzn, jak u kobiet [53].

Związek nokturii z lękiem pozostaje znacznie słabiej zbadany od związku nokturii z depresją. Wyniki badania EpiLUTS łączyły nokturie z występowaniem klinicznie istotnych objawów lęku (wynik badania skalą HADS  $\geq 8$ ) zarówno u mężczyzn, jak u kobiet [7]. Podobne wyniki opublikowała inna grupa badaczy [54].

Wyniki wyżej wymienionych badań wskazują na istnienie dwukierunkowej zależności między nokturią a objawami lęku i depresji. Dotychczas uzyskane wyniki w najlepszym wypadku osiągają jednak drugi poziom dowodowy (według klasyfikacji Oxford Centre for Evidence-based Medicine) [55]. Aby wyjaśnić właściwą naturę tych zależności, potrzebne są dalsze, zakrojone na szeroką skalę badania.

Pomimo że dokładne mechanizmy mogące wyjaśnić związek między depresją i lękiem a nokturią pozostają nieznanne, powinniśmy rozważyć pod tym kątem kilka wspólnych dla tych zaburzeń szlaków patofizjologicznych. Pacjentów z depresją charakteryzuje wyższy całkowity poziom hormonu antydiuretycznego (ADH) niż zdrowe osoby stanowiące grupę kontrolną [56]. Nie występuje u nich jednak prawidłowy wzrost poziomu ADH. W konsekwencji utrata dobowego rytmu poziomu krążącego ADH może przyczynić się do wystąpienia nokturii [45]. Ta nieprawidłowość jest również częstym mechanizmem powstawania nocnego wielomoczu u osób dorosłych i w podeszłym wieku [57, 58].

Innym możliwym wytłumaczeniem może być niekorzystny wpływ fragmentacji snu i innych przyczyn zaburzonego snu na nocne wydalanie moczu. Wykazano, że podczas snu powstaje mniej moczu niż w trakcie czuwania [59, 60]. Co warto zauważyć, u pacjentów z depresją powszechna jest bezsenność [61]. Dlatego też wydaje się możliwe, że związane z nokturią zaburzenia snu prowadzić mogą do wystąpienia objawów depresji.

Kolejny zaproponowany mechanizm łączący zaburzenia afektywne z nokturią oparty jest na zmianach stężenia w OUN neuroprzekaźników: serotoniny i noradrenaliny [35, 36]. U szczurów obniżenie poziomu serotoniny w OUN skutkowało wystąpieniem objawów depresji i nadaktywnego pęcherza (OAB) [62, 63]. Przyjmowanie leków z grupy SSRI, a także agonistów receptora serotoninowego zmniejszało odruchowe skurcze pęcherza i zwiększało progową wartość objętości pęcherza indukującą mikcję [63].

### **Pęcherz nadaktywny a depresja i lęk**

Pęcherz nadaktywny (overactive bladder – OAB) jest definiowany przez Międzynarodowe Towarzystwo Kontynencji jako występowanie parć nagłych z towarzyszącym zwykle częstomoczem (oddawanie moczu osiem lub więcej razy na dobę) oraz nokturią, ponadto z występującym lub niewystępującym nietrzymaniem moczu, po wykluczeniu infekcji dróg moczowych i innych oczywistych patologii układu moczowego [40]. Częstość występowania OAB w populacji ogólnej waha się między 7% a 27% u mężczyzn, między 9% a 43% u kobiet i wzrasta z wiekiem [3, 64, 65]. Wyniki przeprowadzonych badań populacyjnych wykazały wpływ występowania

OAB na jakość życia chorych [65]. Również związek między OAB a zaburzeniami afektywnymi był tematem wielu prac naukowych [7, 66, 67].

Pomimo że istnieją silne dowody potwierdzające występowanie dodatniego związku między OAB a depresją, słabiej zbadano relację OAB z lękiem. W opublikowanym niedawno przeglądzie systematycznym na temat związku objawów afektywnych z OAB jedynie sześć z dziewięciu badań potwierdziło występowanie pozytywnego związku między objawami OAB a lękiem, wyniki trzech badań nie wykazały żadnego związku, a autorzy dwóch badań kliniczno-kontrolnych doszli do odwrotnych wniosków [66].

Wpływ objawów OAB na lęk i depresję zaobserwowano w badaniu EpiLUTS [7]. To przekrojowe badanie reprezentatywnej populacji przeprowadzono na 30 000 uczestników ze Stanów Zjednoczonych, Wielkiej Brytanii oraz Szwecji, którzy oceniali poziom LUTS, jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia, ogólny stan zdrowia, poziom lęku i depresji (za pomocą skali HADS). W badaniu tym występowanie objawów OAB było wyraźnie związane z wyższymi wartościami podskali lęku wg HADS. Dane zebrane w amerykańskim badaniu EpiLUTS nie tylko potwierdziły te obserwacje, lecz również wykazały, że pacjenci z dokuczliwymi objawami OAB częściej zgłaszali występowanie lęku niż pacjenci, u których objawy OAB nie były dokuczliwe [67]. Podobne wyniki otrzymano w europejskiej części badania EpiLUTS [68]. Mężczyźni i kobiety w Anglii i Szwecji z dokuczliwymi objawami OAB znacznie częściej szukali pomocy lekarskiej, zgłaszali niższe wartości HRQL, produktywności w pracy, a także wyższy poziom lęku i depresji w porównaniu z pacjentami bez objawów OAB lub z niewielkim ich nasileniem oraz z niedokuczliwymi objawami OAB. Ponadto objawy większego nasilenia parcia na mocz, nietrzymania moczu, częstomoczu, nokturii oraz lęku stanowiły silne czynniki predykcyjne dokuczliwości OAB. Te wyniki mogą sugerować występowanie dwukierunkowego związku między pęcherzem nadreaktywnym a lękiem. Aby to potwierdzić, potrzeba jednak więcej dowodów.

Związek OAB z depresją jest znacznie lepiej udokumentowany niż ten z lękiem. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań przekrojowych, kohortowych oraz randomizowanych z grupą kontrolną wydaje się prawdopodobne, że związek ten ma charakter dwukierunkowy. Badanie National Overactive Bladder Evaluation (NOBLE) Programme, oparte na telefonicznej ankiecie 5 204 mówiących po angielsku dorosłych w Stanach Zjednoczonych, przeprowadzono, aby ocenić rozpowszechnienie i znaczenie OAB [24]. U mężczyzn i kobiet z OAB występującym zarówno z, jak i bez parcia naglącego uzyskano wyższe wyniki w skali depresji CES-D (Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale) niż w grupie kontrolnej bez OAB. Subanaliza badania kliniczno-kontrolnego ograniczona do 919 osób, spośród których 171 zgłaszało parcie naglące, wysiłkowe nietrzymanie moczu lub nietrzymanie mieszane, potwierdziła obecność objawów depresji (wyniki skali CES-D > 16) we wszystkich rodzajach nietrzymania moczu. Nie stwierdzono przy tym istotnych różnic w stopniu nasilenia depresji pomiędzy badanymi z nietrzymaniem moczu [3]. Kolejnych dowodów potwierdzających występowanie związku objawów OAB z depresją dostarczyło badanie EPIC [20, 25]. W badaniu tym 1 434 pacjentów ze zdiagnozowanym OAB porównano z dopasowaną pod względem wieku, płci i kraju pochodzenia, tak samo liczną grupą kontrolną. Analiza kliniczno-kontrolna wykazała, że depresja z wynikiem

badania skalą CES-D  $\geq 21$  występowała statystycznie częściej u badanych z OAB (niezależnie od współwystępującego nietrzymania moczu) niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 148 i 46 osób,  $p < 0,001$ ) [25]. Dalszych dowodów na potwierdzenie występowania pozytywnego związku między objawami OAB a depresją dostarczyły wyniki badania EpiLUTS. Badani, u których występowały dokuczliwe objawy OAB, częściej zgłaszali występowanie depresji niż ci, u których takie objawy nie występowały [19, 66, 68]. Co ciekawe, u badanych z OAB występował wyższy poziom lęku (31%) i objawów depresyjnych (27%) w porównaniu z danymi uzyskanymi w innych badaniach przekrojowych [19, 24, 25, 69].

Również wielu innych badaczy łączyło występowanie depresji z OAB [69–72]. Doniesienia z badań NOBLE, EPIC i EpiLUTS mówią jednakże o współwystępowaniu OAB z depresją, podczas gdy w czterech badaniach zaobserwowano nowe zachorowania na OAB u kobiet i mężczyzn z depresją [20, 24, 50, 73–75], a w jeszcze innych badaniach opisano nowe zachorowania na depresję u pacjentów z OAB [73, 74]. Dlatego też dwukierunkowy charakter tej relacji wydaje się bardzo prawdopodobny.

Ważne dane na temat związanej z leczeniem OAB modulacji objawów depresyjnych pochodzą z wielośrodkowego badania z randomizacją na grupie mężczyzn z OAB przeprowadzonego przez Staskina i wsp. [76]. W badaniu tym wszyscy uczestnicy leczenia byli z powodu objawów pęcherza nadreaktywnego za pomocą plastrów z oksybutyniną. Odsetek mężczyzn z wynikami powyżej 12 punktów w Skali Depresji Becka (BDI-II), wskazującymi na występowanie depresji, uległ zmniejszeniu w ciągu sześciomiesięcznego leczenia oksybutyniną z 23,9% do 17,9% ( $p = 0,0055$ ).

Związek między OAB a występowaniem depresji i lęku może być oparty na kilku mechanizmach. Po pierwsze, pacjenci z dokuczliwymi objawami OAB mają niski poziom związanej ze stanem zdrowia jakości życia [20, 76]. Po drugie – objawy OAB mogą znacznie wpływać na codzienną aktywność i pogarszać samoocenę chorych, co może prowadzić do wystąpienia lęku i depresji [20, 77]. OAB może również pośrednio wpływać na nastrój przez pogorszenie jakości snu [75, 78]. Co więcej, stres związany z lękiem oraz/lub depresją może być czynnikiem wpływającym na postrzeganie przez pacjentów oraz rozwijanie się objawów OAB [33]. Związek między OAB i lękiem lub depresją można też wyjaśnić faktem, że zaburzenia te dzielą wspólne szlaki biologiczne. Niektóre badania wskazują na to, że serotonina i noradrenalina są zaangażowane w patofizjologię lęku i depresji [35, 36]. W przeprowadzonych na zwierzętach badaniach eksperymentalnych obniżenie poziomu serotoniny w OUN skutkowało zarówno nadaktywnością pęcherza, jak też wystąpieniem objawów depresji [62, 63]. Podawanie fluoksetyny, leku z grupy SSRI, powodowało jednakże ustępowanie objawów urologicznych [79]. Podobnie u ludzi podawanie duloksetyny, leku przeciwdepresyjnego z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), powodowało znaczącą poprawę objawową u dorosłych kobiet z OAB w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [80].

Można doszukiwać się neuroendokrynnego wyjaśnienia związku objawów OAB z depresją i lękiem w zaburzonej regulacji osi podwzgórze–przysadka mózgowa–nadnercza, grającej ważną rolę w zaburzeniach depresyjnych i lękowych [81]. Dodatkowo kortykoliberyna (CRF), neuropeptyd działający zarówno w mózgu, jak też obwodowo,



koordynując odpowiedź organizmu na stres, okazała się mieć hamujący wpływ na szlak mostowo-rdzeniowy, zmniejszając próg mikcyjny i objętość moczu w modelu zwierzęcym [82, 83].

Inne możliwe wyjaśnienie związku OAB z lękiem i depresją odnosi się do niekorzystnych zmian zachodzących w układzie limbicznym. Przednia część kory obręczy (ACC) zaangażowana jest w autonomiczne pobudzenie emocjonalne i ruchowe oraz jego monitorowanie [84]. Ponadto okolice prawego przedniego zakrętu obręczy oraz prawego zakrętu czołowego dolnego uczestniczą w zależnym od woli oddawaniu moczu u zdrowych mężczyzn [85]. Wykazano, że nieprawidłowe funkcjonowanie układu limbicznego oraz hipoperfuzja, zwłaszcza okolicy przedniej kory obręczy, mogą mieć związek z depresją u kobiet w starszym wieku [86]. Dodatkowo występowanie nagłego parcia z obniżonym poczuciem wypełnienia pęcherza jest związane z globalnym obniżeniem perfuzji okolic czołowych u pacjentów geriatrycznych [85], a obniżonej aktywności kory okolicy przedniego zakrętu obręczy towarzyszy brak hamowania nadaktywności mięśnia wypieracza pęcherza moczowego [87].

### Wnioski

Istnieje duża ilość dowodów łącząca LUTS z lękiem oraz/lub depresją. Przeprowadzone do tej pory badania wykazały nie tylko występowanie znaczącego wpływu LUTS na dobrostan psychospołeczny, lecz także silnego negatywnego wpływu depresji oraz lęku na doświadczanie, rozwój oraz utrzymywanie się LUTS. Wysoki odsetek pacjentów ze współwystępującymi depresją oraz lękiem ma duże znaczenie we właściwym leczeniu LUTS, podobnie jak występujące LUTS odgrywają istotną rolę w pojawianiu się i leczeniu depresji oraz lęku. Dlatego klinicyści powinni być świadomi istnienia dwukierunkowego związku między LUTS a lękiem oraz/lub depresją. Niektórzy pacjenci mogą wymagać multidyscyplinarnego podejścia oraz skojarzonego leczenia. Dokładny mechanizm łączący występowanie LUTS z depresją i lękiem pozostaje w dużej mierze nieznanym. Aby wyodrębnić leżące u podstaw tego zjawiska procesy patofizjologiczne, potrzebne są dalsze badania.

### Piśmiennictwo

1. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C. i wsp. *EAU guidelines on the assessment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction*. Eur. Urol. 2015; 67(6): 1099–1109.
2. Gołąbek T, Kiely E, O'Reilly B. *Detrusor overactivity in diabetic and non-diabetic patients: is there a difference?* Int. Braz. J. Urol. 2012; 38(5): 652–659.
3. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S. i wsp. *Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study*. Eur. Urol. 2006; 50(6): 1306–1314.

4. Irwin DE, Milsom I, Kopp Z, Abrams P, Artibani W, Herschorn S. *Prevalence, severity, and symptom bother of lower urinary tract symptoms among men in the EPIC study: impact of overactive bladder*. Eur. Urol. 2009; 56(1): 14–20.
5. Coyne KS, Sexton CC, Thompson CL, Milsom I, Irwin D, Kopp ZS. i wsp. *The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study*. BJU Int. 2009; 104(3): 352–360.
6. Martin SA, Haren MT, Marshall VR, Lange K, Wittert GA, Members of the Florey Adelaide Male Ageing Study. *Prevalence and factors associated with uncomplicated storage and voiding lower urinary tract symptoms in community-dwelling Australian men*. World J. Urol. 2011; 29(2): 179–184.
7. Coyne KS, Wein AJ, Tubaro A, Sexton CC, Thompson CL, Kopp ZS. i wsp. *The burden of lower urinary tract symptoms: evaluating the effect of LUTS on health-related quality of life, anxiety and depression: EpiLUTS*. BJU Int. 2009; 103(supl. 3): 4–11.
8. Fourcade RO, Lacoïn F, Rouprêt M, Slama A, Le Fur C, Michel E. i wsp. *Outcomes and general health-related quality of life among patients medically treated in general daily practice for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia*. World J. Urol. 2012; 30(3): 419–426.
9. Malmsten UG, Molander U, Peeker R, Irwin DE, Milsom I. *Urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms: a longitudinal population-based survey in men aged 45–103 years*. Eur. Urol. 2010; 58(1): 149–156.
10. Ayuso-Mateos JL, Vázquez-Barquero JL, Dowrick C, Lehtinen V, Dalgard OS, Casey P. i wsp. *Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study*. Br. J. Psychiatry 2001; 179: 308–316.
11. Rutter M, Maughan B. *Psychosocial adversities in childhood and adult psychopathology*. J. Pers. Disord. 1997; 11(1): 4–18.
12. Jarema M, Dudek D, Czernikiewicz A. *Dysfunkcje poznawcze w depresji – niedoszacowany objaw czy nowy wymiar?* Psychiatr. Pol. 2014; 48(6): 1105–1116.
13. Pietrzyk E, Górczyca-Michta I, Michta K, Nowakowska M, Woźakowska-Kapłon B. *Depresja u chorych po pomostowaniu aortalno-wieńcowym*. Psychiatr. Pol. 2014; 48(5): 987–996.
14. Michaud CM, Murray CJ, Bloom BR. *Burden of disease – implications for future research*. JAMA 2001; 285(5): 535–539.
15. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. *Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys*. Lancet 2007; 370(9590): 851–858.
16. Engel WJ. *Uropsychiatry*. J. Mich. State Med. Soc. 1964; 63: 273–277.
17. Wong SY, Hong A, Leung J, Kwok T, Leung PC, Woo J. *Lower urinary tract symptoms and depressive symptoms in elderly men*. J. Affect. Disord. 2006; 96(1–2): 83–88.
18. Rom M, Schatzl G, Swietek N, Rücklinger E, Kratzik C. *Lower urinary tract symptoms and depression*. BJU Int. 2012; 110(11 Pt C): E918–E921.
19. Coyne KS, Kvasz M, Ireland AM, Milsom I, Kopp ZS, Chapple CR. *Urinary incontinence and its relationship to mental health and health-related quality of life in men and women in Sweden, the United Kingdom, and the United States*. Eur. Urol. 2012; 61(1): 88–95.
20. Coyne KS, Sexton CC, Irwin DE, Kopp ZS, Kelleher CJ, Milsom I. *The impact of overactive bladder, incontinence and other lower urinary tract symptoms on quality of life, work productivity, sexuality and emotional well-being in men and women: results from the EPIC study*. BJU Int. 2008; 101(11): 1388–1395.

21. Lung-Cheng Huang C, Ho CH, Weng SF, Hsu YW, Wang JJ, Wu MP. *The association of health-care seeking behavior for anxiety and depression among patients with lower urinary tract symptoms: a nationwide population-based study*. Psychiatry Res. 2015; 226(1): 247–251.
22. Fitzgerald MP, Link CL, Litman HJ, Trivison TG, McKinlay JB. *Beyond the lower urinary tract: the association of urologic and sexual symptoms with common illnesses*. Eur. Urol. 2007; 52(2): 407–415.
23. Breyer BN, Shindel AW, Erickson BA, Blaschko SD, Steers WD, Rosen RC. *The association of depression, anxiety and nocturia: a systematic review*. J. Urol. 2013; 190(3): 953–957.
24. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R. i wsp. *Prevalence and burden of overactive bladder in the United States*. World J. Urol. 2003; 20(6): 327–336.
25. Coyne KS, Zhou Z, Thompson C, Versi E. *The impact on health-related quality of life of stress, urge and mixed urinary incontinence*. BJU Int. 2003; 92(7): 731–735.
26. Koh JS, Ko HJ, Wang SM, Cho KJ, Kim JC, Lee SJ. i wsp. *The relationship between depression, anxiety, somatization, personality and symptoms of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia*. Psychiatry Investig. 2015; 12(2): 268–273.
27. Breyer BN, Kenfield SA, Blaschko SD, Erickson BA. *The association of lower urinary tract symptoms, depression and suicidal ideation: data from the 2005–2006 and 2007–2008 National Health and Nutrition Examination Survey*. J. Urol. 2014; 191(5): 1333–1339.
28. Wong SY, Woo J, Leung JC, Leung PC. *Depressive symptoms and lifestyle factors as risk factors of lower urinary tract symptoms in Southern Chinese men: a prospective study*. Aging Male 2010; 13(2): 113–119.
29. Appell RA, Sand PK. *Nocturia: etiology, diagnosis, and treatment*. NeuroUrol. Urodyn. 2008; 27(1): 34–39.
30. Johnson TV, Abbasi A, Ehrlich SS, Kleris RS, Raison CL, Master VA. *Nocturia associated with depressive symptoms*. Urology 2011; 77(1): 183–186.
31. Ancoli-Israel S, Bliwise DL, Nørgaard JP. *The effect of nocturia on sleep*. Sleep Med. Rev. 2011; 15(2): 91–97.
32. Molinuevo B, Batista-Miranda JE. *Under the tip of the iceberg: psychological factors in incontinence*. NeuroUrol. Urodyn. 2012; 31(5): 669–671.
33. Cortes E, Sahai A, Pontari M, Kelleher C. *The psychology of LUTS: ICI-RS 2011*. NeuroUrol. Urodyn. 2012; 31(3): 340–343.
34. Wuerstle MC, Van Den Eeden SK, Poon KT, Quinn VP, Hollingsworth JM, Loo RK. i wsp. *Contribution of common medications to lower urinary tract symptoms in men*. Arch. Intern. Med. 2011; 171(18): 1680–1682.
35. Holmes A. *Genetic variation in cortico-amygdala serotonin function and risk for stress-related disease*. Neurosci. Biobehav. Rev. 2008; 32(7): 1293–1314.
36. Hirayama A, Torimoto K, Mastusita C, Okamoto N, Morikawa M, Tanaka N. i wsp. *Risk factors for new-onset overactive bladder in older subjects: results of the Fujiwara-kyo study*. Urology 2012; 80(1): 71–76.
37. Laumann EO, Kang JH, Glasser DB, Rosen RC, Carson CC. *Lower urinary tract symptoms are associated with depressive symptoms in white, black and Hispanic men in the United States*. J. Urol. 2008; 180(1): 233–240.
38. Johnson TV, Abbasi A, Ehrlich SS, Kleris RS, Chirumamilla SL, Schoenberg ED. i wsp. *Major depression drives severity of American Urological Association Symptom Index*. Urology 2010; 76(6): 1317–1320.

39. Miller AH, Maletic V, Raison CL. *Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression*. Biol. Psychiatry 2009; 65(9): 732–741.
40. van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D, Donovan J, Fonda D, Jackson S. i wsp. *The standardisation of terminology in nocturia: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society*. Neurourol. Urodyn. 2002; 21(2): 179–183.
41. Bliwise DL, Foley DJ, Vitiello MV, Ansari FP, Ancoli-Israel S, Walsh JK. *Nocturia and disturbed sleep in the elderly*. Sleep Med. 2009; 10(5): 540–548.
42. Ohayon MM. *Nocturnal awakenings and difficulty resuming sleep: their burden in the European general population*. J. Psychosom. Res. 2010; 69(6): 565–571.
43. Tikkinen KA, Auvinen A, Johnson TM 2nd, Weiss JP, Keränen T, Tiitinen A. i wsp. *A systematic evaluation of factors associated with nocturia – the population-based FINNO study*. Am. J. Epidemiol. 2009; 170(3): 361–368.
44. Häkkinen JT, Shiri R, Koskimäki J, Tammela TL, Auvinen A, Hakama M. *Depressive symptoms increase the incidence of nocturia: Tampere Aging Male Urologic Study (TAMUS)*. J. Urol. 2008; 179(5): 1897–1901.
45. Asplund R, Henriksson S, Johansson S, Isacson G. *Nocturia and depression*. BJU Int. 2004; 93(9): 1253–1256.
46. Kupelian V, Wei JT, O’Leary MP, Norgaard JP, Rosen RC, McKinlay JB. *Nocturia and quality of life: results from the Boston area community health survey*. Eur. Urol. 2012; 61(1): 78–84.
47. Kupelian V, McVary KT, Barry MJ, Link CL, Rosen RC, Aiyer LP. i wsp. *Association of C-reactive protein and lower urinary tract symptoms in men and women: results from Boston Area Community Health (BACH) Survey*. Urology 2009; 73(5): 950–957.
48. Gourova LW, van de Beek C, Spigt MG, Nieman FH, van Kerrebroeck PE. *Predictive factors for nocturia in elderly men: a cross-sectional study in 21 general practices*. BJU Int. 2006; 97(3): 528–532.
49. Markland AD, Vaughan CP, Johnson TM 2nd, Goode PS, Redden DT, Burgio KL. *Prevalence of nocturia in United States men: results from the National Health and Nutrition Examination Survey*. J. Urol. 2011; 185(3): 998–1002.
50. van der Vaart CH, Roovers JP, de Leeuw JR, Heintz AP. *Association between urogenital symptoms and depression in community-dwelling women aged 20 to 70 years*. Urology 2007; 69(4): 691–696.
51. Hsu A, Nakagawa S, Walter LC, Van Den Eeden SK, Brown JS, Thom DH. i wsp. *The burden of nocturia among middle-aged and older women*. Obstet. Gynecol. 2015; 125(1): 35–43.
52. Blanker MH, Bernsen RM, Ruud Bosch JL, Thomas S, Groeneveld FP, Prins A. i wsp. *Normal values and determinants of circadian urine production in older men: a population based study*. J. Urol. 2002; 168(4 Pt 1): 1453–1457.
53. Asplund R, Johansson S, Henriksson S, Isacson G. *Nocturia, depression and antidepressant medication*. BJU Int. 2005; 95(6): 820–823.
54. Hashim H, Coyne K, Chapple C, Milsom I, Kopp Z. *Nocturia: risk factors and associated comorbid conditions findings from an international cross-sectional study: EpiLUTS*. BJU Int. Suppl. 2009: 103: 4.
55. Centre for Evidence-Based Medicine. *Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009)*. <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/> [dostęp: 06.07.2015].

56. van Londen L, Goekoop JG, van Kempen GM, Frankhuijzen-Sierevogel AC, Wiegant VM, van der Velde EA. i wsp. *Plasma levels of arginine vasopressin elevated in patients with major depression*. *Neuropsychopharmacology* 1997; 17(4): 284–292.
57. Goessaert AS, Krott L, Hoebeke P, Vande Walle J, Everaert K. *Diagnosing the pathophysiologic mechanisms of nocturnal polyuria*. *Eur. Urol.* 2015; 67(2): 283–288.
58. Sands JM. *Urine concentrating and diluting ability during aging*. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2012; 67(12): 1352–1357.
59. Asplund R. *The nocturnal polyuria syndrome (NPS)*. *Gen. Pharmacol.* 1995; 26(6): 1203–1209.
60. Brandenberger G, Charloux A, Gronfier C, Otzenberger H. *Ultradian rhythms in hydromineral hormones*. *Horm. Res.* 1998; 49(3–4): 131–135.
61. Murphy MJ, Peterson MJ. *Sleep disturbances in depression*. *Sleep Med. Clin.* 2015; 10(1): 17–23.
62. Steers W. *Potential targets in the treatment of urinary incontinence*. *Rev. Urol.* 2001; 3(supl. 1): S19–S26.
63. de Groat WC. *Influence of central serotonergic mechanisms on lower urinary tract function*. *Urology* 2002; 59(5 supl. 1): 30–36.
64. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J. i wsp. *An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction*. *Neurourol. Urodyn.* 2010; 29(1): 4–20.
65. Coyne KS, Sexton CC, Vats V, Thompson C, Kopp ZS, Milsom I. *National community prevalence of overactive bladder in the United States stratified by sex and age*. *Urology* 2011; 77(5): 1081–1087.
66. Vrijens D, Drossaerts J, van Koeveringe G, Van Kerrebroeck P, van Os J, Leue C. *Affective symptoms and the overactive bladder – a systematic review*. *J. Psychosom. Res.* 2015; 78(2): 95–108.
67. Milsom I, Kaplan SA, Coyne KS, Sexton CC, Kopp ZS. *Effect of bothersome overactive bladder symptoms on health-related quality of life, anxiety, depression, and treatment seeking in the United States: results from EpiLUTS*. *Urology* 2012; 80(1): 90–96.
68. Coyne KS, Sexton CC, Kopp ZS, Ebel-Bitoun C, Milsom I, Chapple C. *The impact of overactive bladder on mental health, work productivity and health-related quality of life in the UK and Sweden: results from EpiLUTS*. *BJU Int.* 2011; 108(9): 1459–1471.
69. Ikeda Y, Nakagawa H, Ohmori-Matsuda K, Hozawa A, Masamune Y, Nishino Y. i wsp. *Risk factors for overactive bladder in the elderly population: a community-based study with face-to-face interview*. *Int. J. Urol.* 2011; 18(3): 212–218.
70. Melville JL, Walker E, Katon W, Lentz G, Miller J, Fenner D. *Prevalence of comorbid psychiatric illness and its impact on symptom perception, quality of life, and functional status in women with urinary incontinence*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 187(1): 80–87.
71. Sung VW, West DS, Hernandez AL, Wheeler TL 2nd, Myers DL, Subak LL. i wsp. *Association between urinary incontinence and depressive symptoms in overweight and obese women*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009; 200(5): 557.
72. Felde G, Bjelland I, Hunskaar S. *Anxiety and depression associated with incontinence in middle-aged women: a large Norwegian cross-sectional study*. *Int. Urogynecol. J.* 2012; 23(3): 299–306.
73. Perry S, McGrother CW, Turner K, Leicestershire MRC Incontinence Study Group. *An investigation of the relationship between anxiety and depression and urge incontinence in women: development of a psychological model*. *Br. J. Health Psychol.* 2006; 11(3): 463–482.

74. van de Pol G, van Brummen HJ, Bruinse HW, Heintz AP, van der Vaart CH. *Is there an association between depressive and urinary symptoms during and after pregnancy.* Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. 2007; 18(12): 1409–1415.
75. Nuotio M, Luukkaala T, Tammela TL, Jylhä M. *Six-year follow-up and predictors of urgency-associated urinary incontinence and bowel symptoms among the oldest old: a population-based study.* Arch. Gerontol. Geriatr. 2009; 49(2): e85–e90.
76. Staskin DR, Rosenberg MT, Dahl NV, Polishuk PV, Zinner NR. *Effects of oxybutynin transdermal system on health-related quality of life and safety in men with overactive bladder and prostate conditions.* Int. J. Clin. Pract. 2008; 62(1): 27–38.
77. Nicolson P, Kopp Z, Chapple CR, Kelleher C. *It's just the worry about not being able to control it! A qualitative study of living with overactive bladder.* Br. J. Health Psychol. 2008; 13(2): 343–359.
78. Krystal AD, Preud'homme XA, Amundsen CL, Webster GD. *Detrusor overactivity persisting at night and preceding nocturia in patients with overactive bladder syndrome: a nocturnal cystometrogram and polysomnogram study.* J. Urol. 2010; 184(2): 623–628.
79. Lee KS, Na YG, Dean-McKinney T, Klausner AP, Tuttle JB, Steers WD. *Alterations in voiding frequency and cystometry in the clomipramine induced model of endogenous depression and reversal with fluoxetine.* J. Urol. 2003; 170(5): 2067–2071.
80. Steers WD, Herschorn S, Kreder KJ, Moore K, Strohhahn K, Yalcin I. i wsp. *Duloxetine compared with placebo for treating women with symptoms of overactive bladder.* BJU Int. 2007; 100(2): 337–345.
81. Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. *The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders.* J. Endocrinol. 1999; 160(1): 1–12.
82. Klausner AP, Steers WD. *Corticotropin releasing factor: a mediator of emotional influences on bladder function.* J. Urol. 2004; 172(6 Pt 2): 2570–2573.
83. Klausner AP1, Streng T, Na YG, Raju J, Batts TW, Tuttle JB. i wsp. *The role of corticotropin releasing factor and its antagonist, astressin, on micturition in the rat.* Auton. Neurosci. 2005; 123(1–2): 26–35.
84. Botvinick MM, Cohen JD, Carter CS. *Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update.* Trends Cogn. Sci. 2004; 8(12): 539–546.
85. Awata S, Ito H, Konno M, Ono S, Kawashima R, Fukuda H. i wsp. *Regional cerebral blood flow abnormalities in late-life depression: relation to refractoriness and chronification.* Psychiatry Clin. Neurosci. 1998; 52(1): 97–105.
86. Griffiths D. *Clinical studies of cerebral and urinary tract function in elderly people with urinary incontinence.* Behav. Brain Res. 1998; 92(2): 151–155.
87. Blok BF, Willemsen AT, Holstege G. *A PET study on brain control of micturition in humans.* Brain 1997; 120(1): 111–121.

Adres: Tomasz Gołąbek  
Katedra i Klinika Urologii UJ CM  
31-531 Kraków, ul. Grzegorzewska 18

Otrzymano: 31.07.2015  
Zrecenzowano: 20.08.2015  
Przyjęto do druku: 20.08.2015