

DISFUNZIONI URINARIE: APPROCCIO CLINICO E TERAPEUTICO

Serena Solfrini, Paolo Busacchi, Domenico de Aloysio

U.O. di Ginecologia e Ostetricia e Fisiopatologia della Terza Età

Indirizzo per corrispondenza: Prof. Paolo Busacchi

Azienda Ospedaliera Universitaria di Bologna. Policlinico S. Orsola-Malpighi

Via Massarenti 13, 40138 Bologna (BO) Italia

tel: +39 051 6364385; fax: +39 051 6364385; e-mail: paolo.busacchi@unibo.it

ABSTRACT

Oestrogen receptors are well represented both in the bladder, the urethra and the vagina, and in the muscle and connective tissues of the pelvic floor. Hypoestrogenism and ageing cause anatomical and functional changes in these structures. Urge urinary incontinence, stress incontinence, low urinary tract irritative symptoms, recurrent urinary infections and genital prolapse are very common in the postmenopausal years. The guidelines about therapy of these diseases recommend pharmacological, surgical and rehabilitative treatments. Oestrogen therapy does not prevent urogynaecological disfunctions in menopause, but may improve subjective symptoms due to urogenital atrophy.

Key words: *female urinary incontinence; genital prolapse; hormonal therapy*

RIASSUNTO

Con l'avanzare dell'età e con il deficit estrogenico menopausale la vagina, la vescica e l'uretra, molto ricche di recettori per gli estrogeni, così come il tessuto connettivale ed i muscoli del pavimento pelvico, vanno incontro a modificazioni morfo-funzionali, che possono contribuire a slatentizzare disturbi della minzione ed alterazioni della statica pelvica. L'incontinenza urinaria, la sintomatologia irritativa del basso tratto urinario (disuria, pollachiuria, urgenza minzionale), le infezioni urinarie ricorrenti ed il prolasso genitale sono disturbi piuttosto frequenti nel periodo perimenopausale, e spesso coesistono nella stessa donna. La diagnosi dei disturbi uro-ginecologici si basa sulla valutazione obiettiva dell'incontinenza urinaria e sulla stadiazione anatomica del prolasso dei diversi comparti del pavimento pelvico, cui si associa eventualmente l'indagine strumentale urodinamica, che permette una valutazione funzionale. Le opzioni terapeutiche possono essere di tipo riabilitativo-comportamentale, farmacologico e chirurgico, a seconda del tipo e della gravità del disturbo e delle condizioni della paziente. La terapia estrogenica non sembra prevenire le disfunzioni uroginecologiche della menopausa ma determina un miglioramento dei sintomi soggettivi ad esse correlati, mediante un miglioramento del trofismo dei tessuti.

Parole chiave: *incontinenza urinaria femminile; prolasso genitale; terapia ormonale*

INTRODUZIONE

I problemi di natura uroginecologica, prolasso ed incontinenza urinaria, stanno guadagnando uno spazio sempre più esteso nella programmazione sanitaria moderna, e l'approccio ad essi negli ultimi anni è andato via via modificandosi. Con l'aumento dell'età media e l'esigenza di una sempre maggiore qualità di vita infatti, la popolazione femminile non vive più questi disturbi come processi fisiologici legati all'età e non li accetta più con rassegnazione, richiedendo sempre più frequentemente consulto specialistici. Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che la sintomatologia riferibile al basso tratto urinario aumenta progressivamente con l'età, il 23-50% delle donne in post-menopausa lamenta disturbi della sfera urogenitale, di cui quello maggiormente rappresentato è l'incontinenza urinaria nel 16-30% dei casi (1-3). Per quanto riguarda il rapporto tra l'esordio dei sintomi e le varie fasi del climaterio, le evidenze scientifiche non sono concordanti nel correlare l'inizio dei disturbi urinari con l'insorgenza della menopausa, tuttavia il deficit estrogenico post-menopausale sembra giocare un ruolo non marginale (4).

A causa dell'origine embriologica dal seno urogenitale che accomuna tratto genitale e basso tratto urinario, questi due compartimenti sono infatti entrambi fortemente influenzati dall'azione esercitata dagli estrogeni. Molti studi hanno dimostrato la presenza di recettori per gli estrogeni e progesterone nelle diverse strutture del basso tratto urinario, soprattutto a livello del trigono vescicale, dell'uretra e del muscolo elevatore dell'ano (5-7). Gli estrogeni esercitano un effetto diretto a livello della mucosa uretrale e del trigono vescicale, aumentandone l'indice di maturazione epiteliale ed esercitando un effetto vasodilatatore della circolazione uretrale sottomucosa e sfinteriale. Inoltre, gli estrogeni stimolano il metabolismo dei tessuti connettivo-muscolari del pavimento pelvico (vaginale, periuretrale, fasciale, legamenti, muscolo elevatore dell'ano), mediante la modulazione dell'attività delle collagenasi e la modulazione del turnover del collagene di tipo I e III (8). Oltre all'effetto diretto è dimostrato anche che gli estrogeni esercitano un'azione indiretta, plastica e facilitante sui recettori adrenergici che regolano la funzionalità della muscolatura del trigono e dell'uretra, e una down-regulation dei recettori muscarinici vescicali (7).

La vagina, il trigono e l'uretra, molto ricchi di recettori estrogenici, dopo la menopausa vanno incontro a graduali modificazioni morfo-funzionali, così come il tessuto connettivale e i muscoli del pavimento pelvico. Il deficit estrogenico determina infatti una ridotta vascolarizzazione uretrale ed una minore efficienza della muscolatura liscia e scheletrica, e di conseguenza una bassa pressione uretrale a riposo ed un'insufficiente risposta allo sforzo. Inoltre le alterazioni indotte dall'età e dal deficit estrogenico sul collagene della fascia endopelvica consentono lo sviluppo dell'iper mobilità dell'uretra e una diminuzione del tono uretrale, fattori che insieme facilitano la perdita involontaria di urina. Inoltre, la perdita di fibre elastiche e collagene che si riscontra frequentemente dopo la menopausa, contribuisce all'involutione della muscolatura e dei legamenti del pavimento pelvico, che svolgono un'importante funzione di sostegno. L'assottigliamento atrofico degli strati di rivestimento della mucosa del trigono, del corpo vescicale e dell'uretra determina un maggiore contatto con l'urina, meccanismo che contribuisce alla maggiore prevalenza di sintomi di natura irritativa e alle infezioni urinarie ricorrenti (4, 7, 9, 10).

Non è ben noto in che misura i fisiologici processi d'invecchiamento e le conseguenze di un deficit estrogenico prevenibile si intersechino nel determinare le modificazioni anatomico-funzionali che si verificano dopo la menopausa. Oltre all'età e alla menopausa si aggiungono altri fattori che contribuiscono all'insorgenza dei disturbi minzionali: l'obesità, la tosse e la stipsi cronica, i parti distocici o di feti macrosomici, il prolasso genitale, le patologie neurologiche e la polifarmacoterapia (11).

Tra le disfunzioni urologiche che si riscontrano con maggiore frequenza in menopausa ricordiamo l'incontinenza urinaria da sforzo, l'incontinenza urinaria da urgenza, un vasto spettro di sintomi di natura irritativa (disuria, pollachiuria notturna e diurna, urgenza minzionale) e infine, le infezioni urinarie ricorrenti (UTI).

Incontinenza urinaria

Secondo Thomas, dopo i trentacinque anni d'età, senza una specifica variazione con l'insorgere della sintomatologia menopausale, si verifica un graduale aumento della prevalenza dell'incontinenza urinaria, fino al 30-50% intorno ai 55 anni, percentuale che resta invariata fino ai 70 anni, per aumentare ulteriormente oltre questa età (1-3). Il fatto che l'incontinenza urinaria sia più frequente con l'avanzare dell'età è da mettere in relazione con numerosi fattori di rischio. Oltre agli effetti negativi correlati all'invecchiamento sulla vescica e sull'apparato urinario, sono da menzionare i danni correlati al parto, alla carenza ormonale, alla maggiore frequenza di infezioni urinarie, all'aumento cronico di pressione endoaddominale (obesità, tosse cronica, stipsi) e alla compresenza di problemi medici, chirurgici e neurologici (11, 12).

Dal punto di vista clinico l'incontinenza urinaria viene classificata come: incontinenza urinaria da urgenza, da sforzo e mista.

L'incontinenza da urgenza si manifesta con perdite involontarie d'urina associate ad uno stimolo impellente alla minzione. La paziente riferisce di perdere urina per necessità minzionale imperiosa con incapacità di frenare la fuga d'urina. Nelle donne la prevalenza dell'incontinenza da urgenza aumenta con l'età dal 2 al 9% con un netto incremento dopo i 44 anni d'età (1-3). Dal punto di vista funzionale, nella maggior parte dei casi l'incontinenza da urgenza è espressione della presenza di contrazioni detrusoriali involontarie e non inibite durante la fase di riempimento vescicale (instabilità detrusoriale); questa forma può essere secondaria a patologia infettiva, calcolosi, carcinoma vescicale, ostruzioni cervico-uretrali

o idiopatica. L'iperattività del detrusore può essere dovuta anche a cause neurologiche (sclerosi multipla, lesioni midollari, Parkinson...), che determinano una eccessiva azione riflessa del detrusore, con una conseguente sensazione di minzione impellente già a bassi riempimenti vescicali e in assenza di attività contrattile detrusoriale (iperreflessia detrusoriale). Merita un cenno la sindrome da vescica iperattiva (sindrome urgenza-frequenza), entità clinica caratterizzata da urgenza minzionale con o senza incontinenza da urgenza, associata a pollachiuria diurna e nicturia. La combinazione di questi sintomi è suggestiva di una iperattività detrusoriale urodinamicamente dimostrabile, ma può essere dovuta anche ad altre forme di disfunzione vescico-uretrale; è sempre necessario escludere un'infezione urinaria o patologie organiche note.

L'incontinenza urinaria da sforzo si manifesta invece con perdite involontarie d'urina in corrispondenza degli aumenti della pressione intra-addominale (tosse, starnuti, variazioni posturali, corsa...), ed è la forma a più alta prevalenza, fino al 50% secondo alcuni studi, percentuale che tende a calare con l'avanzare dell'età, quando diviene più frequente la forma da urgenza (13). Nell'incontinenza da sforzo la perdita involontaria d'urina si manifesta quando la pressione vescicale supera quella uretrale in assenza di contrazione del detrusore. Dal punto di vista funzionale, l'incontinenza urinaria da sforzo può essere causata da un difetto di trasmissione della pressione addominale all'uretra (iper mobilità dell'uretra) oppure da un ipotono sfinterico intrinseco (insufficienza sfinterica). Nel caso dell'incontinenza da sforzo dovuta ad iper mobilità dell'uretra, l'alterazione di base è individuabile nel difetto di trasmissione della pressione addominale all'uretra a seguito di alterazioni della statica pelvica, con deficit delle strutture di sostegno. In caso di aumento della pressione intra-addominale si verifica abbassamento del collo vescicale e dell'uretra vescicale, con conseguente perdita d'urina sotto sforzo. In circa la metà dei casi l'incontinenza da sforzo si associa a prolasso del compartimento anteriore pelvico, in quanto i meccanismi di sostegno perineale che stanno alla base del prolasso degli organi pelvici, quando lesionati o indeboliti, determinano anche una variazione dell'angolo cisto-uretrale, compromettendo la fissità dell'uretra ed il meccanismo della continenza, secondo la teoria integrale di Petros (14).

Prolasso genitale

Il prolasso degli organi pelvici si può verificare quando i normali meccanismi di supporto sono soggetti ad aumenti cronici della pressione endoaddominale o quando, in presenza di una pressione normale, siano difettosi i meccanismi di supporto degli organi genitali. La patogenesi del prolasso urogenitale va ricercata in numerosi fattori causali che nella maggior parte dei quadri clinici interagiscono tra loro contribuendo a definire la condizione disfunzionale finale. Un ruolo molto importante viene rivestito dalle strutture muscolo-fasciali di sostegno: ripetuti stress a carico del pavimento pelvico contribuiscono a determinare lesioni periferiche dell'innervazione muscolare, con conseguente miopatia neurogena e insufficienza dinamica. La distrofia tissutale, le lesioni delle strutture di sospensione, l'inefficienza dei sistemi muscolo-fasciali di supporto insieme al deficit primario o secondario dell'innervazione muscolare pelvica, favoriscono in misura variabile la comparsa del prolasso urogenitale. I fattori responsabili di tali disordini possono essere di tipo generale come l'obesità, la stipsi ostinata, la bronchite cronica caratterizzata da tosse persistente e tutte quelle condizioni che determinano prolungati e ripetuti incrementi della pressione endoaddominale. Altri fattori causali che contribuiscono al prolasso degli organi pelvici sono legati ad alterazioni biochimiche delle fibre collagene che possono causarne

una lassità congenita. Fattori legati a precedenti ostetrici hanno un ruolo rilevante nell'insorgenza dei problemi uroginecologici, sia in fase precoce che tardiva. Anche il deficit estrogenico tipico della menopausa, favorendo un indebolimento del tessuto connettivo dei mezzi di sostegno e di sospensione dell'apparato urogenitale, deve essere considerato un fattore di rischio di prolasso. In seguito all'alterazione del collagene si determina, in condizioni di aumento della pressione addominale (per esempio colpo di tosse), un cedimento del supporto degli organi pelvici con comparsa di prolasso genitale. Questo deficit ormonale può aggravare o slantentizzare sia l'incontinenza che il prolasso genitale. Oltre alla carenza ormonale, il passare degli anni, la minore attività fisica, prolungati periodi di allattamento, le carenze vitaminiche sono responsabili della riduzione del numero e dell'ipotrofia delle fibre muscolari del complesso apparato muscolare che costituisce il pavimento pelvico, favorendo così il descensus genitale.

Infezioni urinarie ricorrenti

In menopausa si presentano con maggiore frequenza una serie di sintomi irritativi urinari come pollachiuria diurna e notturna, enuresi e urgenza menzionale, spiegabili dalle modificazioni atrofiche a livello dell'epitelio di rivestimento che ne incrementano il contatto con l'urina (4, 7). La maggior parte dei sintomi irritativi e da urgenza sono infatti dovuti a cisto-uretriti atrofiche con coltura urinaria sterile (15). A ciò si aggiunge il fatto che il deficit estrogenico comporta un'alterazione del metabolismo del glicogeno con incremento del Ph e maggiore suscettibilità alla colonizzazione da parte di enterobatteri. Poiché le infezioni urinarie ricorrenti si manifestano nel 12-17% delle donne in menopausa, è fondamentale l'esecuzione di una urinocoltura con antibiogramma in caso di sintomi irritativi del basso tratto urinario, allo scopo di escludere o trattare in maniera mirata un'eventuale cisto-uretrite (16). E' stato ampiamente dimostrato che la terapia estrogenica sostitutiva favorisce la colonizzazione del lactobacilli, riducendo il ph vaginale e la proliferazione dei gram negativi e degli uropatogeni fecali, riducendo l'incidenza delle infezioni ricorrenti del basso tratto urinario.

Percorso diagnostico

Come in tutti i processi diagnostici della pratica clinica, anche nell'approccio alla paziente con problematiche uroginecologiche è necessaria una strategia diagnostica razionale che percorra determinate fasi: in primo luogo la raccolta dei dati anamnestici (parità, modalità di parto, peso dei neonati, sintomi da concomitanti patologie ginecologiche, stato ormonale della paziente), successivamente l'esecuzione di semplici esami di laboratorio (esame urine ed urinocoltura), in ultimo la compilazione di un diario minzionale e la valutazione del residuo urinario post-minzionale. Seguirà poi la fase dell'esame obiettivo uroginecologico al termine del quale si potrà talvolta già porre una diagnosi preliminare ed impostare una terapia che eviterà alla paziente il disagio di eseguire indagini invasive. Durante questa fase si procede all'esame obiettivo ginecologico, valutando la presenza o meno di prolasso degli organi pelvici, che viene stadiato mediante il sistema standardizza-

to POP-Q (17,18) (Figura 1).

In aggiunta all'esame obiettivo ginecologico viene eseguita una valutazione della mobilità giunzionale uretro-vescicale (l'ipermobilità di tale giunzione è alla base dell'incontinenza urinaria ad sforzo) e lo stress test, che permette di valutare la continenza vescico-uretrale. In queste prime fasi è importante tener presente che la sintomatologia del tratto urinario inferiore può essere associata a patologie sistemiche; il sintomo della poliuria, ad esempio, può essere determinato dal diabete mellito o da una pielonefrite cronica, la ritenzione urinaria può essere associata all'utilizzo di farmaci anticolinergici e l'incontinenza urinaria può essere il primo sintomo di una patologia neurologica come il Parkinson o la sclerosi multipla.

Se tali fasi non sono state sufficienti a formulare la diagnosi completa della patologia è necessario ricorrere ad indagini strumentali ed invasive quali le prove urodinamiche. L'esame urodinamico comprende classicamente l'uoflussimetria, la cistomanometria, lo studio pressione-flusso, il profilo pressorio uretrale statico e dinamico. Tale esame richiede la collaborazione attiva della paziente e viene effettuato con l'utilizzo di cateteri vescicali e di una sonda endorettale. Gli obiettivi sono quelli di riprodurre i sintomi riferiti e confermare la diagnosi clinica (IU da Sforzo, IU da Urgenza) avere informazioni sul funzionamento della vescica e dell'uretra, dare indicazioni predittive sui risultati del trattamento deciso oppure fornire la conferma funzionale dell'efficacia del trattamento eseguito o trarre indicazioni sulle cause di un eventuale fallimento.

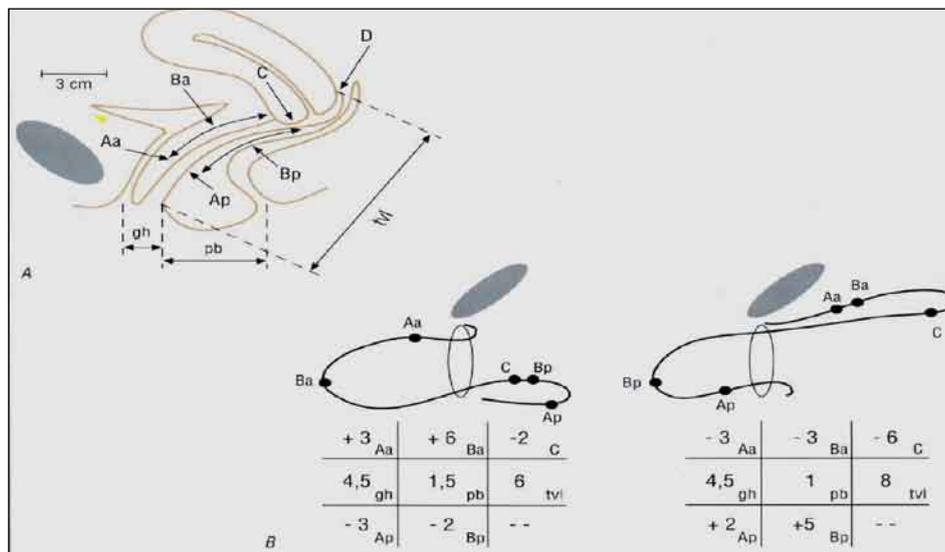
Percorso terapeutico

La terapia delle disfunzioni urinarie si sviluppa sul piano riabilitativo-comportamentale, farmacologico e chirurgico. La scelta è condizionata da diversi fattori: anamnesi ed età della paziente, gravità dei sintomi soggettivi, obiettività uroginecologica ed esami clinico-strumentali. La terapia dell'incontinenza da urgenza è prevalentemente farmacologica, quella per l'incontinenza da sforzo si avvale soprattutto della chirurgia, mentre la riabilitazione del pavimento pelvico trova impiego in entrambe le forme.

Negli ultimi anni vi è stato un aumento di interesse nelle terapie conservative: controllo comportamentale, terapia riabilitativa del pavimento pelvico e farmacologica.

Poiché l'incontinenza urinaria è una patologia di natura multifat-

Fig 1. Stadiazione del prolasso genitale secondo il sistema standardizzato POP-Q



toriale è necessario individuare i fattori modificabili che contribuiscono alla sua manifestazione e correggerli a scopo terapeutico e preventivo. La riduzione di peso, la correzione della stipsi e della tosse cronica, il controllo dell'introduzione dei liquidi e una riduzione degli sforzi che gravano sulla pelvi possono tutti contribuire ad un miglioramento dell'incontinenza urinaria da sforzo. Inoltre è importante correggere condizioni reversibili che possono peggiorare la condizione: infezioni delle vie urinarie, atrofia vaginale e uretrale e assunzione di farmaci antiipertensivi, antidepressivi e diuretici.

La riabilitazione del pavimento pelvico si pone l'obiettivo di far recuperare il controllo dell'attività della muscolatura del piano perineale e dello sfintere striato dell'uretra. Le tecniche riabilitative utilizzate sono tre: la chinesiterapia pelviperineale (CPP), il biofeedback (BFB) e la stimolazione elettrica funzionale (SEF); è dimostrata una maggiore efficacia nell'associazione di due o più tecniche. Le linee guida sul trattamento dell'incontinenza femminile propongono la riabilitazione del pavimento pelvico come prima scelta per la forma da sforzo.

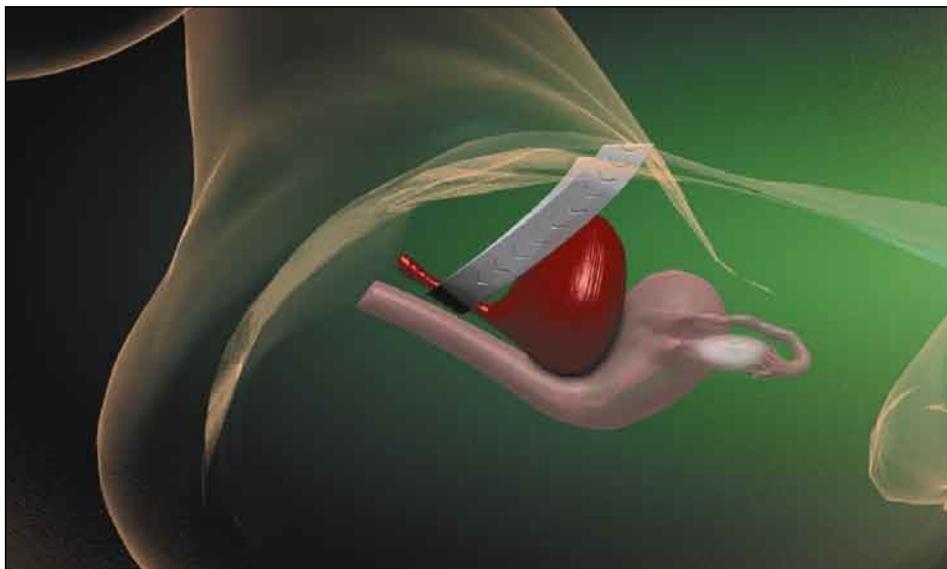
Il razionale si basa sul fatto che l'aumento della forza di contrazione e della coordinazione dei muscoli perineali determina anche un aumento della pressione di chiusura uretrale, inoltre la contrazione di muscoli perineali previene la fuga involontaria d'urina, mediante la compressione dell'uretra contro la sinfisi pubica (19, 20).

La terapia riabilitativa nell'incontinenza urinaria da sforzo ha percentuali di guarigione del 73% e miglioramento del 97%, riducendo gli episodi di incontinenza e aumentando la forza di contrazione muscolare (21, 22). Per quanto riguarda il razionale terapeutico della rieducazione perineale nell'incontinenza da urgenza, sembra che ripetute contrazioni dei muscoli perineale attivino il riflesso inibitorio della contrazione detrusoriale. Il bladder retraining (minzione ad orari stabiliti) e la cinesiterapia pelvi perineale, associate anche alla SEF, sono le metodiche maggiormente utilizzate. I risultati soggettivi a lungo termine sono variabili e sembra che la maggior efficacia si abbia per associazioni tra terapia comportamentale e farmacologia (23). In generale, la riabilitazione del pavimento pelvico rappresenta una forma di trattamento non invasiva e in grado di migliorare la qualità della vita delle pazienti con incontinenza da urgenza, inoltre incrementa la possibilità di successo di un'eventuale intervento chirurgico per l'incontinenza da sforzo, rinforzando le componenti muscolari di sostegno.

Il trattamento dell'incontinenza urinaria da urgenza associata o meno pollachiuria e urgenza minzionale è prevalentemente farmacologico. Il principale punto di attacco della terapia farmacologica sono i siti recettoriali colinergici muscarinici (M2 e M3) dei quali il sistema parasimpatico si serve per mediare la contrazione del detrusore vescicale. Bloccare questi siti con farmaci anticolinergici significa inibire l'azione del parasimpatico e ridurre la contrazione del detrusore. Uno degli ultimi anticolinergici proposti è la Solifenacina Succinato, un antimuscarinico maggiormente selettivo per i recettori M3 vescicali, con elevata efficacia sui sintomi di urgenza, frequenza ed incontinenza e tollerabilità (23, 24).

L'efficacia della terapia estrogenica nell'incontinenza urinaria è un

Fig 2. Sling suburetrale tension-free per via transotturatoria



dato controverso in letteratura. Gli estrogeni, somministrati per via orale o vaginale, sono attualmente considerati una terapia aggiuntiva nelle donne in post-menopausa con incontinenza da sforzo. Sembra che essi agiscano prevalentemente sull'uretra, determinando un aumento della vascolarizzazione e dello spessore della sottomucosa uretrale, fenomeno che all'indagine urodinamica è correlato ad un aumento medio della PMCU (Pressione Massima di Chiusura Uretrale) tra il 4 e il 7%.

Per quanto riguarda l'incontinenza da urgenza, gli estrogeni non hanno nessun effetto terapeutico, ma possono ridurre i sintomi correlati all'urgenza minzionale, mediante un'azione trofica sui tessuti uretrali. Si può affermare che l'estrogenoterapia topica e sistemica non previene le disfunzioni urinarie in menopausa ma determina miglioramento dei sintomi soggettivi ad esse correlati, e può essere utile nel periodo pre-operatorio per le donne che dovranno sottoporsi ad interventi chirurgici per la risoluzione del prolasso vaginale (30).

La chirurgia è da sempre considerata la terapia d'elezione per l'incontinenza urinaria da sforzo femminile. La scelta dell'intervento è condizionata da molteplici fattori: le caratteristiche urodinamiche dell'incontinenza, la compresenza di prolasso degli organi pelvici, l'anamnesi della paziente e le sue motivazioni. La terapia chirurgica della IUS da ipermobilità uretrale ha come scopo la creazione di un supporto a livello del collo vescicale o dell'uretra media in modo da eliminare l'ipermobilità uretrale ed aumentare la resistenza a livello dell'uretra media (31, 32). La chirurgia mini-invasiva, che utilizza sling sottouretrali tension-free, rappresenta oggi il gold standard nel trattamento dell'incontinenza urinaria femminile; in particolare, la più recente via d'accesso transotturatoria (TOT), oltre a garantire buoni risultati, mostra una minore morbilità intraoperatoria con riduzione dei tempi operatori e dei ricoveri ospedalieri oltre che scarse complicanze post-operatorie (33-35) (Figura 2).

Nel caso di incontinenza urinaria causata da deficit sfinterico intrinseco, oltre alla riabilitazione del pavimento pelvico, può essere indicato un intervento mini-invasivo, che consiste nell'iniezione di agenti volumizzanti (bulking agents, quali Teflon, silicone, collagene ed altri) a livello della sottomucosa uretrale, con buoni risultati immediati, ma con efficacia che si riduce nel tempo (36-38).

BIBLIOGRAFIA

1. Thomas TM, Plymat KR, Blannin J, et al. Prevalence of urinary incontinence. *Br Med J* 1980; 281:1243-5.
2. Josif CS, Bekassy Z. Prevalence of genito-urinary symptoms in the late menopause. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63:257-60.
3. Diokno AC, Brock BM, Brown MB, et al. Prevalence of urinary incontinence and other urological symptoms in the noninstitutionalized elderly. *J Urol* 1986; 136:1022-5.
4. Cardozo L, Hextall A. The menopause and lower urinary tract dysfunction. *Int Urogynecol J* 1997; 3:103-7.
5. Josif CS, Batra S. Estrogen receptors in the human female lower urinary tract. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141:817-20.
6. Blakeman PJ, Hilton P, Bulmer JN. Mapping oestrogen and progesterone receptors throughout the female lower urinary tract. *Neurol Urodyn* 1996; 15:324-5.
7. Hextall A. Oestrogens and lower urinary tract function. *Maturitas* 2000; 36(2):83-92.
8. Jackson S, James M, Abrams P. The effect of oestradiol on vaginal collagen metabolism in postmenopausal woman with genuine stress incontinence. *BJOG* 2002; 109(3):339-44.
9. Blakeman PJ, Hilton P, Bulmer JN. Cellular Proliferation in the female urinary tract with reference to oestrogen status. *BJOG* 2001; 108(8):813-6.
10. Robinson D, Cardozo L. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. *Urol* 2003; 62(4):45-51.
11. Milsom I, Ekelund P, Molander U, et al. The influence of age, parity, oral contraception, hysterectomy and menopause on the prevalence of urinary incontinence in women. *J Urol* 1993; 5:149-59.
12. Samuelsson E, Victor A, Svardsudd K. Determinants of urinary incontinence in a population of young and middle-aged women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79(3):208-15.
13. Gray M. Stress urinary incontinence in women. *J Am Acad Nurse Pract* 2004; 16(5):188-90.
14. Petros P, Ulmsten U. An integral theory and its method for the diagnosis and management of female urinary incontinence. *Scand J Urol Nephrol* 1993; 8:153:1-93.
15. Dwyer PL, O'Reilly M. Recurrent urinary tract infection in the female. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14:537-43.
16. Cardozo L. Postmenopausal cystitis. *BMJ* 1996; 6:133-29.
17. Schussler B, Peschers U. Standardisation of terminology of female genital prolapse according to the new ICS criteria: inter-examiner reproducibility. *Neurology Urodyn* 1995; 14:437-8.
18. Bump RC, Mattiasson A, Brubaker LP, et al. The standardization of terminology of female organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:10-7.
19. Bo K. Adherence to pelvic floor muscle exercise and long-term effect on stress urinary incontinence. A five-year follow-up study. *Scand J Med Sci Sports* 1995; 5(1):36-9.
20. Bo K. Pelvic floor muscle training is effective in treatment of female stress urinary incontinence, but how does it work? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2004; 15:76-84.
21. Neumann PB, Grimmer KA, Deenadayalan Y. Pelvic floor muscle training and Adjunctive therapies for the treatment of stress urinary incontinence in women: a systematic review. *BMC Women's Health* 2006; 6: 11.
22. Morkved S, Bo K, Fjortoft T. Effect of adding biofeedback to pelvic floor muscle training to treat urodynamic stress incontinence. *Obstet Gynaecol* 2002; 100:730-9.
23. Burgio KL. Current perspectives on management of urgency using bladder and behavioural training. *J Am Acad Nurse Pract* 2004; 16(10): 4-7.
24. Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, et al. A comparison of the efficacy and tolerability of Solifenacin Succinate and extended release Tolterodine at treating overactive bladder syndrome: result of the STAR trial. *Eur Urol* 2005; 48:464-70.
25. Cardozo L, Lisee M, Millard R, et al. Randomized double blind placebo controlled trial of once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patient with overactive bladder. *J Urol* 2004; 172:1919-24.
26. Cardozo L. Pharmacotherapy in stress and mixed incontinence. *Eur Urol* 2006; 5(16):854-9.
27. Cardozo L, Lose G, McClish D, et al. A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83(10):892-7.
28. Robinson D, Cardozo L. Urogenital effects of hormone therapy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 17:91-104.
29. Fantl JA, Cardozo L, McClish DK and the Hormones and Urogenital Therapy Committee. Oestrogen therapy in the management of incontinence in postmenopausal women: a meta-analysis. First report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynaecol* 1994; 83:12-8.
30. Cardozo D, Drutz HP, Baygani SK, et al. Pharmacological treatment of women awaiting surgery for stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2004; 104:51-519.
31. Bidmead J, Cardozo L. Sling techniques in the treatment of genuine stress incontinence in women. *BJOG* 2000; 107: 147-56.
32. Smith T, Daneshgari F, Dmochowski RR, et al. Surgical treatment of incontinence in women. In Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. *Incontinence*. 2nd Ed. Plymouth: Plymbridge Distributors Ltd, 2002; 23-63.
33. Delorme E. Transobturator urethral suspension: mini-invasive procedure in the treatment of stress urinary incontinence in women. *Prog Urol* 2001; 11(6):1306-13
34. Delorme E. Surgery for female stress urinary incontinence with transobturator tape. *Ann Urol (Paris)* 2005; 39(1):10-5.
35. Costa P, Grise P, Droupy S, et al. Surgical treatment of female stress urinary incontinence with a trans-obturator-tape (T.O.T.) Uratape: short term results of a prospective multicentric study. *Eur Urol* 2004; 46(1):102-6.
36. Pickard R, Reaper J, Wyness L, et al. Periurethral injection therapy for urinary incontinence in women (Cochrane review). *Cochrane Database Sys Rev* 2003; (2):CD003881.
37. Lightner DJ. Review of the available urethral bulking agents. *Curr Opin Urol* 2002; 12:333-8.
38. Berghams LC, Hendriks HJ, De Bie RA, et al. Conservative treatment of urge urinary incontinence in women. A systematic review of randomised clinical trials. *Brit J Urol* 2000; 85:254-63.