

## 방광 발달과정에서 Nerve Growth Factor의 발현

한림대학교 의과대학 소아과학교실, 비뇨기과학교실\*, 진단검사의학교실†

이경은 · 홍창희\* · 강희정† · 김덕하

### Expression of Nerve Growth Factor during Urinary Bladder Development

Kyoung Eun Lee, M.D., Chang Hee Hong, M.D.\*  
Hee Jung Kang, M.D.† and Dug Ha Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Urology\* and Laboratory Medicine†,  
College of Medicine, Hallym University, Chuncheon, Korea

**Purpose :** This study was performed to determine the developmental expression pattern of nerve growth factor(NGF) in the urine of healthy children. It was hypothesized that NGF may contribute to the development of the spinobulbospinal micturition reflex that represents the adult micturition pattern.

**Methods :** Voided urine was collected in 60 healthy children during the first 5 years of life(0-1 month, n=10; 1 month-1 year, n=10; 2 years, n=10; 3 years, n=10; 4 years, n=10). The urinary NGF was analyzed by using an enzyme linked immunosorbent assay. Results were normalized based on creatinine or total protein in urine.

**Results :** NGF was significantly greater among neonates compared to other age groups( $P<0.05$ ). NGF levels declined during 1 month to 1 year and increased by age 2 years. NGF levels at age 3 years were less than in neonates examined. When comparing the NGF levels according to continence in children over 1 year old, NGF levels were significantly lower in children with continence than in children with incontinence( $P<0.05$ ).

**Conclusion :** These data suggest that NGF is involved in the achievement of continence and in mechanisms of bladder nerve growth and in the reorganization of bladder reflex pathway. (**Korean J Pediatr 2005;48:411-415**)

**Key Words :** Nerve growth factor, Development, Urinary bladder

### 서 론

소아에서 방광의 발달과정은 척수배뇨반사(spinal micturition reflex)에서 척수연수척수반사(spinobulbospinal reflex)로의 전환을 특징으로 한다고 알려져 왔다. 즉 방광의 발달은 수의적 배뇨조절로의 과정이 주된 내용이고 척수, 뇌줄기, 뇌피질 간의 복잡한 상호작용을 통해 형성된다. 갓 태어난 쥐나 고양이의 경우는 회음부의 자극에 의해 활성화되는 척수반사경로를 통해 배뇨가 일어나고<sup>1)</sup> 시간이 지나면서 성장한 동물의 배뇨에서 관찰되는 척수연수척수반사로 대체된다<sup>2)</sup>. 인간에서의 배뇨성숙은 빈

뇨의 형태로 배뇨하다가 방광충만감에 대한 인식이 형성되고 수의적인 배뇨억제가 가능하게 되면서 요자제(urinary continence)가 이루어지고 성인의 배뇨형태로 발전하게 된다.

배뇨와 관련된 신경계의 성숙에는 substance P<sup>3)</sup>, serotonin<sup>4)</sup>, enkephalins<sup>5)</sup>, corticotrophin releasing factor<sup>6)</sup>, somatostatin<sup>7)</sup>, NADPH-diaphorase, neuronal nitric oxide synthase<sup>8)</sup> 등이 관여하는 것으로 알려져 있다. 최근에는 향신경인자(neurotrophic factor)가 배아시기와 출생 후 방광에서 관찰이 되면서 방광 발달과정의 향신경인자의 역할에 대해 주목하고 있다<sup>9)</sup>. 신경성장인자(nerve growth factor, NGF) 등으로 대표되는 향신경인자는 말초 및 중추신경계의 생존과 분화에 밀접한 관계를 가지고 있는 것으로 알려져 있다<sup>10)</sup>. Vizzard 등<sup>11)</sup>은 출생 후 흰쥐의 방광에서 향신경인자를 측정하여 척수배뇨반사가 지배하는 시기에는 향신경인자가 증가하였다가 척수연수척수반사가 지배하는 시기에는 감소하는 것을 관찰하여 향신경인자가 방광의 발

접수 : 2004년 9월 17일, 승인 : 2004년 12월 3일  
책임저자 : 김덕하, 한림대학교 의과대학 소아과학교실  
Correspondence : Dug Ha Kim, M.D.  
Tel : 031)380-3732 Fax : 031)380-1900  
E-mail : dougkim@hallym.or.kr

달과정에 관여함을 보고하였다.

하지만, 향신경인자가 방광의 발달과정에 관여한다는 동물연구에도 불구하고 인간의 방광 발달과정에도 향신경인자가 역할을 하는지에 관한 연구는 없다. 이에 저자들은 인간의 방광 성숙과정에도 향신경인자가 관여할 것이라는 가정 하에 방광 발달과정에 있는 나이의 소아를 대상으로 소변의 NGF 발현의 변화를 관찰하여 인간의 방광 발달에서 향신경인자의 역할을 살펴보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

비뇨생식기의 선천적인 이상을 동반하지 않은 5세 미만의 지원자 60명을 대상으로 하였다. 모든 지원자에서 병력청취, 소변 검사, 배뇨일기 검사를 시행하여 배뇨이상 및 요로감염의 증거가 없음을 확인하였다. 지원자는 출생 후 한달 미만의 신생아, 1년 미만의 유아, 1세, 2세, 3세, 4세의 소아로 분류하였고 각각 10명씩 소변을 채취하였다. 또한 지원자의 요자제 유무와 방광 용적을 구별하였다. 요자제가 없는 소아의 방광 용적은 4시간 동안 배뇨관찰을 통해 기저귀의 무게로 측정하였고 요자제가 있는 소아는 3일 동안의 배뇨일지를 작성하여 최대방광용적을 구하였다.

### 2. 방법

모든 대상 지원자에서 자가 배뇨한 소변을 채취하여 2시간 이내에 5,000 rpm에서 10분간 원심분리한 다음 상층액을 튜브에 분주하여 -70℃ 냉장고에 보관하였다. 채취된 소변 내에 포함된 NGF의 양은 Emax ImmunoAssay System(Promega, Madison, WI, USA)을 이용하여 측정하였다. 먼저 96 well 용기에 항체를 코팅하기 위하여 10 µL의 anti-NGF pAb와 10 mL의 carbonate coating buffer(pH 9.7)를 잘 섞은 후 용기에 각각 100 µL씩을 분주한 후 4℃에서 밤새 배양하였다. TBST wash buffer로 1회 세척한 후 비특이적 반응을 막기 위하여 Block & Sample 1×buffer를 200 µL씩 분주하여 1시간 동안 상온에서 반응시켰다. NGF를 농도별로 희석시킨 standard와 각군의 소변들을 100 µL씩 넣고 6시간 동안 상온에서 배양하였으며, 5회 세척한 후 2차 항체(2.5 µL Anti-NGF mAb+10 mL Block & Sample 1×buffer)를 100 µL씩 분주하여 4℃에서 밤새 배양하였다. 5회 세척 후 Anti-Rat IgG, HRP Conjugate (100 µL Anti-Rat IgG, HRP Conjugate+9.9 mL Block & Sample 1×buffer)를 100 µL씩 분주하고 상온에서 2시간 30분 동안 반응시킨 다음 다시 5회 세척 후 TMB One 용액을 100 µL씩 분주하여 상온에서 10분간 반응시켰다. 반응을 정지시키기 위하여 1 N hydrochloric acid를 100 µL씩 넣은 후 ELISA Reader(SpectraMax 250, Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA)를 이용하여 NGF의 양을 측정하였다.

측정된 소변의 NGF 값은 NGF/Creatinine(ng/mg)과 NGF/

total protein(ng/mg)으로 표시하였다. Creatinine 농도는 Roche/Hitachi MOD P analyzer(Rochea Diagnostics Corp., IN, USA)를 이용하여 측정하였고 단백질의 농도는 BCA kit(Pierce, Rockford, IL, USA)을 사용하여 측정하였다.

### 3. 통계분석

통계적 검정은 SPSS 10.0 프로그램을 사용하여 Student t-test, repeated measures analysis of variance, Pearson's correlation 검사를 이용하였다. 모든 측정치들은 평균±표준편차로 나타내었고 P값이 0.05 미만인 경우에 통계적 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

## 결과

### 1. 연령에 따른 NGF의 변화

신생아에서 소변의 NGF/Cr은 3.49±1.36 ng/mL로 다른 나이군과 비교하였을 때 유의하게 높았다(P<0.05). 3세의 NGF는 0.17±0.11 ng/mL로 1세 미만의 유아기(0.36±0.31 ng/mL), 1세(0.49±0.29 ng/mL), 2세(0.50±0.27 ng/mL)와 비교할 때 낮았으나 통계학적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다(Fig. 1). NGF/total protein 값 또한 NGF/Cr과 비슷한 양상으로 관찰이 되었다. 신생아시기에 높았던 NGF는 1세 미만의 유아기에 감소하였다가 2세까지는 증가하였고 3세 이후에는 감소하였다(Fig. 2).

### 2. 요자제에 따른 NGF의 변화

1세 미만의 유아 10명 모두에서는 요자제가 없었고 3세 이상에서는 모두 자발적 배뇨조절이 가능한 요자제가 있었다. 1세와 2세에서는 자발적 배뇨조절이 가능한 소아는 8명이었고 요자제가 없는 소아는 12명으로 혼합되어 있었다(Fig. 3). 1세 이상의 소아에서 요자제 유무에 따른 NGF/Cr은 요자제가 있는 소아에

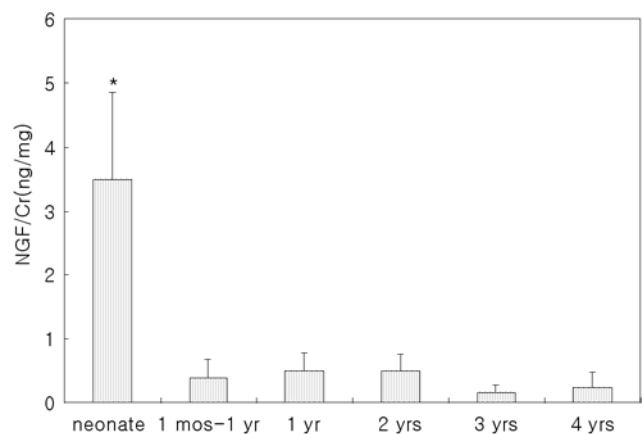


Fig. 1. Average urine NGF levels as measured by ELISA. All data points were normalized using creatinine concentration (\*P<0.05, ANOVA, compared to other age groups).

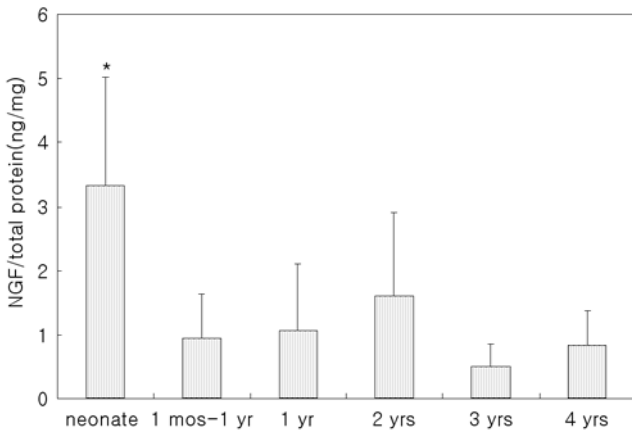


Fig. 2. Average urine NGF/total protein levels according to age(\* $P < 0.05$ , ANOVA, compared to other age groups).

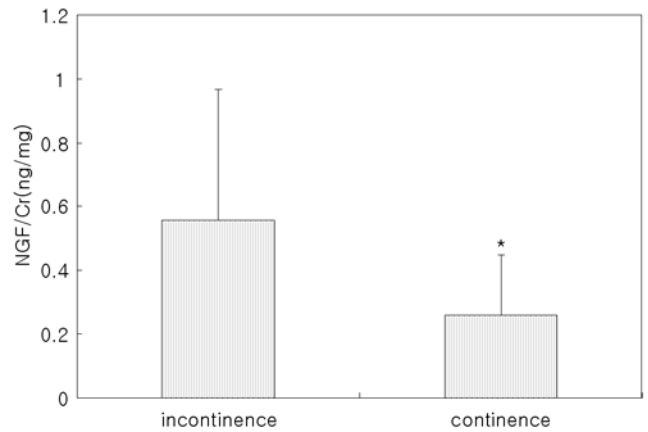


Fig. 4. Average urine NGF levels according to voluntary micturition control in children over 1 year old(\* $P < 0.05$ , Student t-test, compared to children without continence).

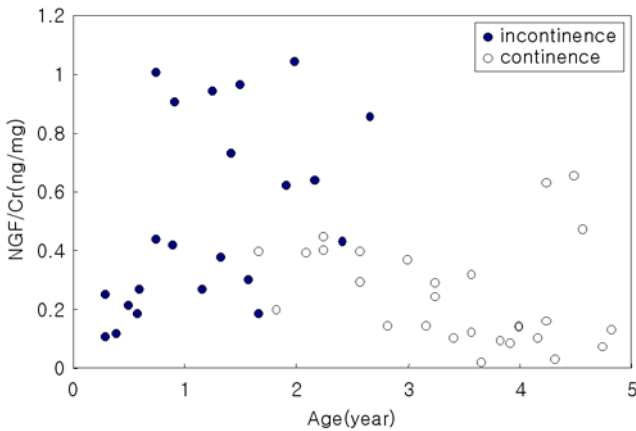


Fig. 3. Distribution of urine NGF levels according to age(●, incontinent child; ○, continent child).

서  $0.24 \pm 0.17$  ng/mL로 요자제가 없는 소아( $0.61 \pm 0.29$  ng/mL)에 비해 통계학적으로 유의하게 감소하였다( $P < 0.05$ )(Fig. 4).

### 3. 방광 용적에 따른 NGF의 변화

나이에 따라 방광 용적은 신생아에서부터 4세까지 연령별로  $45.0 \pm 12.1$ ,  $63.3 \pm 21.6$ ,  $93.6 \pm 26.6$ ,  $110.6 \pm 52.3$ ,  $141.7 \pm 42.4$ ,  $203.7 \pm 78.9$  mL로 연령이 증가하면서 방광 용적도 증가하였다. 방광 용적은 연령과 유의한 상관관계를 보였고( $P < 0.01$ ,  $r = 0.733$ ) 방광 용적과 소변의 NGF/Cr 또한 유의한 상관관계를 보였다( $P < 0.01$ ,  $r = -0.503$ ).

## 고 찰

본 연구는 방광의 발달과정에 있는 소아에서 소변의 NGF 변화를 관찰함으로써 수의적 배뇨조절이 가능한 요자제의 형성에 향신경인자가 관여하는지를 살펴보았다. 신생아시기에 증가되었던 NGF는 유아기에는 감소하였고 이후 2세까지는 증가양상으로

관찰되다가 3세 이후에는 감소하는 양상을 보였다. 요자제 이전의 NGF는 요자제 이후에는 통계학적으로 유의하게 감소하였다.

NGF는 brain-derived neurotrophic factor(BDNF), neurotrophin-3(NT-3), neurotrophin-4/5(NT-4/5) 등과 더불어 향신경인자를 구성하고 있는 대표적인 신경조절자(neuromodulator)이다. NGF는 말초교감신경과 신경릉(neural crest)에서 기원한 감각신경계가 분포된 조직에서 생성되며 방광, 정관, 피부, 그리고 비만세포, 임파구, 평활근, 상피세포 및 섬유모세포 등에서 발현된다. 이와 같이 형성된 NGF는 신경세포의 성장 및 생존에 역할을 수행하고 있으며 통각과민(hyperalgesia)을 일으키고 구심성 감각신경의 활성화에 기여하게 된다<sup>12)</sup>. NGF는 배뇨 이상과 밀접한 관계가 있다. 방광염증<sup>13)</sup>, 척수손상<sup>14)</sup>, 하부요로 폐쇄<sup>15)</sup> 등과 같은 병적 방광에서 하부요로의 신경생리학적 변화에 관여하는 것으로 알려져 있다. 이러한 병적 상태에서 표적기관인 방광에서 NGF mRNA와 NGF의 증가가 일어나고 이것이 축삭수송을 통해 후근신경절에 도달하여 후근신경절의 신경세포 비대를 일으킨다<sup>16)</sup>. 이것이 다시 방광의 신경생리학적 변화를 초래한다는 것이다.

향신경인자가 방광의 발달과정에도 관여한다는 증거는 몇몇 동물실험연구에서 확인할 수 있다. Wakabayashi 등<sup>17, 18)</sup>은 배아 16일의 방광에서 향신경인자 수용체(Trk와 p75) 양성 섬유를 관찰하였고 방광의 NGF mRNA 또한 배아 16일에 발현되고 배아 18일에 최고치에 도달한다고 보고하였다. 출생 후 방광의 향신경인자의 변화에 대한 Vizzard 등<sup>11)</sup>의 보고에 의하면, 향신경인자의 mRNA와 protein 수치는 출생 후 점차 증가하여 출생 후 15일에 최고치에 이르고 이후 감소하여 출생 후 5일째보다 낮은 수치로 떨어진다고 보고하였다. 흰쥐는 출생 후 척수반사에 의해 배뇨하다가 출생 후 15일 이후에는 척수반사가 척수연수척수반사로 대체되면서 성숙한 배뇨형태로 발전하게 된다. 이러한 동물실험 결과는 출생 이후 성숙한 배뇨의 형성에 있어서 방광의 향신경인자가 관여함을 시사한다고 볼 수 있다.

향신경인자가 방광의 발달과정에 관여한다는 여러 연구에도 불구하고 인간의 방광 발달과정에도 향신경인자가 역할을 하는지에 관한 연구는 없는 실정이다. 일반적으로 신생아기와 유아기에는 간헐적 빈뇨의 형태로 배뇨하다가 1세와 2세 사이에 방광충만감을 인지하고 배뇨를 억제할 수 있는 중추성 억제가 출현하고 3세와 4세 이후에는 화장실에 갈 때까지 배뇨를 지연할 수 있는 성인의 배뇨형태가 완성이 된다. 결국, 방광충만감의 인식과 외요도괄약근의 성숙에 의해 배뇨반사의 시작 및 억제를 수의적으로 조절하게 됨으로써 방광성숙이 완성되는 것이다. 본 연구에서 3세 이상의 지원자들은 모두 요자제를 유지하고 있었고 소변의 NGF 수치 또한 낮은 상태를 유지하고 있었다. 즉, 방광의 발달과정에서 향신경인자의 역할은 출생 이후 2세까지의 과정에 있을 것으로 생각한다. 출생 후 2세까지의 배뇨양상은 요자제를 유지한 3세 이후와는 다른 것으로 보고하고 있다. 대표적인 특징은 정상요로를 가진 소아에서 단절배뇨(interrupted voiding)를 보인다는 것이다. 생후 3개월에는 약 33%에서, 생후 12개월에는 약 25%에서 단절배뇨를 관찰할 수 있다<sup>19)</sup>. 국내 보고에서도 2세 미만의 대상자 중 42%(10/24명)에서 단절배뇨를 관찰할 수 있었다고 하였다<sup>20)</sup>. 또한 남아인 경우 배뇨 시 방광압력(118 cmH<sub>2</sub>O)이 성인보다 높은 것으로 보고하고 있다<sup>21)</sup>. 이런 배뇨양상은 배뇨과정에서의 괄약근 수축에 의한 배뇨근-괄약근 협동장애로 많게는 70%까지 보고하고 있다<sup>22)</sup>. 출생 후 2세까지의 이러한 특징적인 배뇨양상은 정상요로를 가진 소아에서 관찰되는 것으로 생리적이고 성숙과정의 한 부분으로 인식되고 있다. 저자들은 이 과정에서 방광조직의 향신경인자 생성이 증가하는 것으로 추정하고 있다. 배뇨근-괄약근 협동장애를 특징으로 하는 척수절단 동물실험에서 방광조직의 NGF가 증가하는 것으로 보고하고 있기 때문이다<sup>14)</sup>. 방광성숙 과정의 배뇨근-괄약근 협동장애에 의해 증가된 방광의 향신경인자는 역방향으로 축삭수송이 이루어지고 척수신경세포의 연접 변화를 통해 척수반사를 소멸시키고 척수연수척수반사를 성숙시킨다고 볼 수 있다<sup>23)</sup>. 이러한 중추신경의 성숙은 방광충만감의 인식과 배뇨근-괄약근의 성숙을 유도하고 배뇨의 시작과 억제를 조절할 수 있는 성인형태의 배뇨를 완성시킨다고 볼 수 있다.

저자들의 결과에서 소변의 NGF 수치는 신생아 시기를 지나서 2세까지는 증가양상으로 관찰되다가 3세 이후에는 감소하는 양상을 보였다. 신생아 시기를 제외한 군에서 2세에서의 NGF가 다른 군에 비해서 증가한 것으로 관찰이 되었으나 통계학적으로 유의한 증가는 아니었다. 이는 1세와 2세의 대상자에서 요자제를 유지한 소아와 아직 요자제를 유지하지 못한 소아가 혼합되어 있기 때문으로 생각한다. 1세 이상의 대상자에서 요자제에 따른 NGF의 변화를 보면 요자제를 유지한 군에서 그렇지 못한 군보다 통계학적으로 유의하게 감소하는 것으로 확인할 수가 있기 때문이다. 즉 단절배뇨와 배뇨근-괄약근 협동장애를 보이는 시기에는 NGF가 증가하고 요자제를 유지하고 난 이후에는 NGF가 감소함을 확인할 수 있다. 이는 인간에서도 향신경인자가 방

광신경 성장과 배뇨반사의 재구성에 관여함을 시사하는 내용이라고 볼 수 있다.

본 연구는 소변에서의 NGF 변화를 관찰함으로써 방광의 발달과정에서 향신경인자의 역할을 규명하였다. 소변내의 NGF는 요로계의 향신경인자를 대변한다고 볼 수 있지만 방광조직을 대변한다고는 볼 수 없다. 하지만 Lommatzsch 등<sup>24)</sup>의 연구에 따르면 신장의 세관에 향신경인자가 검출이 되지만 방광조직에 비하면 미비한 정도이다. 방광조직의 BDNF(80 ng/g)는 뇌조직과 신장조직(6 ng/g)의 15배 이상 검출될 정도로 내기관인 향신경인자 중 가장 많이 검출되는 기관이다. 또한 최근 들어 방광 내에서 일어나는 변화를 소변을 통해 알아보려 하는 노력이 이루어지고 있다. Kim 등<sup>25)</sup>은 흰쥐에서 방광출구폐색 후 방광기능에 따라 소변 내 성장인자의 변화를 관찰하였고 Okragly 등<sup>26)</sup>은 간질성 방광염 환자에서 소변 내 NGF, tryptase, NT-3, glial cell line-derived neurotrophic factor의 증가를 보고하였다. 방광조직 내에 증가된 NGF가 소변내로 확산(diffusion)되기 때문에 소변 내의 NGF의 측정을 통해 방광조직의 NGF의 변화를 관찰할 수가 있다. 따라서 저자들이 시행한 소변 내의 NGF 측정은 방광조직의 NGF 변화를 관찰할 수 있는 방법이라고 생각한다.

결론적으로 정상 하부요로 기능을 가지고 있는 소아 중 단절배뇨와 높은 방광압력을 특징으로 하는 배뇨근-괄약근 협동장애를 보이는 3세 미만의 소아에서 소변의 NGF의 증가를 관찰할 수 있었다. 증가된 NGF는 요자제를 유지한 다음에는 감소하는 것을 확인할 수 있었다. 이는 배뇨근-괄약근 협동장애로 인해 증가된 방광조직의 NGF가 역행성 축삭수송을 통해 중추신경계에서 척수반사를 척수연수척수반사로 성숙시키고 이것이 다시 배뇨근-괄약근 성숙을 통해 요자제를 형성하였다고 생각한다. 이는 인간의 방광 발달과정에도 향신경인자가 방광신경 성장과 배뇨반사의 재구성에 관여함을 시사한다고 생각한다.

## 요 약

**목적 :** 방광의 발달과정은 척수배뇨반사에서 척수연수척수반사로의 전환을 특징으로 한다고 알려져 왔다. 향신경인자가 이러한 방광의 발달과정에 관여한다는 동물연구에도 불구하고 인간의 방광 발달과정에도 향신경인자가 역할을 하는지에 관한 연구는 없는 실정이다. 본 연구는 인간의 방광 발달과정에서 향신경인자가 관여할 것이라는 가정 하에 방광 발달과정에서 소변의 nerve growth factor(NGF) 변화를 관찰하였다.

**방법 :** 배뇨생식기의 선천적 이상을 동반하지 않고 배뇨이상, 요로감염의 증거가 없는 지원자 60명을 대상으로 하였다. 지원자는 출생 후 한달 미만의 신생아, 1년 미만의 유아, 1세, 2세, 3세, 4세의 소아로 분류하였고 각각 10명씩 소변을 채취하였다. 소변의 NGF의 정량은 ELISA 방법을 이용하였고 소아의 연령, 요자제 유무에 따른 NGF의 변화를 NGF/Cr, NGF/total pro-

tein 값으로 비교하였다.

**결 과 :** 연령별로 NGF/Cr은 신생아에서 증가하였다가 유아에 감소하고 1세, 2세에 증가하였다가 3세 때부터 감소하였다. 신생아에서 다른 군과 비교하였을 때 의미있는 증가가 관찰이 되었고( $P<0.05$ ) 다른 군에서는 의미있는 차이를 보이지는 않았다. NGF/total protein도 NGF/Cr과 비슷한 양상으로 관찰이 되었다. 자발적 배뇨조절이 가능한 소아는 1세에 2명, 2세에 8명, 3세와 4세에는 10명씩이었다. 1세 이상에서 요자제 유무에 따른 NGF/Cr을 비교하였을 때 요자제가 있는 소아에서 의미있게 감소하였다( $P<0.05$ ).

**결 론 :** 단절배뇨와 높은 방광압력을 특징으로 하는 요자제 이전에 NGF가 증가하였다가 요자제 이후에는 감소하는 것을 확인하였다. 이는 배뇨근-괄약근 협동장애로 인해 증가된 방광 조직의 NGF가 역행성 축삭수송을 통해 중추신경계에서 척수반사를 척수연수척수반사로 성숙시키고 이것이 다시 배뇨근-괄약근 성숙을 통해 요자제를 형성하였다고 추정할 수 있다. 이는 인간의 방광 발달과정에도 향신경인자가 방광신경 성장과 배뇨반사의 재구성에 관여함을 시사한다고 생각한다.

References

- 1) de Groat WC, Nadelhaft I, Miline RJ, Booth AM, Morgan C, Thor K. Organization of the sacral parasympathetic reflex pathways to the urinary bladder and large intestine. *J Auton Nerv Syst* 1981;3:135-60.
- 2) Thor KB, Blais DP, de Groat WC. Behavioral analysis of the postnatal development of micturition in kittens. *Brain Res Dev Brain Res* 1989;46:137-44.
- 3) Maggi CA, Santicoli P, Geppeti S, Frilli MG, Spillantini MG, Nediani C, et al. Biochemical, anatomical and functional correlates of postnatal development of the capsaicin-sensitive innervation of the rat urinary bladder. *Brain Res* 1988;471:183-90.
- 4) Bregman BS. Development of serotonin immunoreactivity in the rat spinal cord and its plasticity after neonatal spinal cord lesions. *Brain Res* 1987;431:245-63.
- 5) Fitzgerald M. Development of pain mechanisms. *Br Med Bull* 1991;47:667-75.
- 6) Kruse MN, Tanowitz M, Chent C, de Groat WC. Postnatal development of the sensory innervation of the urinary bladder in the rat. *Soc Neurosci* 1990;16:1064.
- 7) Marti E, Gibson SJ, Polak JM, Facer P, Springall DR, Van Aswegen G, et al. Ontogeny of peptide and amine containing neurones in motor, sensory, and autonomic regions of rat and human spinal cord, dorsal root ganglia and rat skin. *J Comp Neurol* 1987;266:332-59.
- 8) Vizzard MA, Erdman SL, Forstermann U, de Groat WC. Ontogeny of nitric oxide synthase in the lumbosacral spinal cord of the neonatal rat. *Brain Res Dev Brain Res* 1994; 81:201-17.
- 9) Kawakami T, Wakabayashi Y, Aimi Y, Isono T, Okada Y. Developmental expression of glial cell-line derived neurotrophic factor, neurturin, and their receptor mRNA in the

- rat urinary bladder. *NeuroUrol Urodyn* 2003;22:83-8.
- 10) Lewin GR, Barde YA. Physiology of the neurotrophins. *Annu Rev Neurosci* 1996;19:289-317.
- 11) Vizzard MA, Wu KH, Jewett IT. Developmental expression of urinary bladder neurotrophic factor mRNA and protein in the neonatal rat. *Brain Res Dev Brain Res* 2000;119:217-24.
- 12) Dines KC, Powell HC. Mast cell interactions with the nervous system: relationship to mechanisms of disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:627-40.
- 13) Oddiah D, Anand P, McMahon SB, Rattray M. Rapid increase of NGF, BDNF and NT-3 mRNAs in inflamed bladder. *Neuroreport* 1998;9:1455-8.
- 14) Vizzard MA. Changes in urinary bladder neurotrophic factor mRNA and NGF protein following urinary bladder dysfunction. *Exp Neurol* 2000;161:273-84.
- 15) Steers WD, Kolbeck S, Creedon D, Tuttle JB. Nerve growth factor in the urinary bladder of the adult regulates neuronal form and function. *J Clin Invest* 1991;88:1709-15.
- 16) Dupont MC, Persson K, Spitsbergen J, Tuttle JB, Steers WD. The neuronal response to bladder outlet obstruction, a role for NGF. *Adv Exp Med Biol* 1995;385:41-54.
- 17) Wakabayashi Y, Kawakami T, Aimi Y, Okada Y. Development of growth-associated protein-43 and neurotrophin receptor immunoreactivities in the rat urinary bladder. *Anat Embryol* 2002;205:255-61.
- 18) Kawakami T, Wakabayashi Y, Isono T, Aimi Y, Okada Y. Expression of neurotrophin messenger RNAs during rat urinary bladder development. *Neurosci Lett* 2002;329:77-80.
- 19) Jansson UB, Hanson M, Hanson E, Hellstrom AL, Sillen U. Voiding pattern in healthy children 0 to 3 years old: a longitudinal study. *J Urol* 2000;164:2050-4.
- 20) Lee KW, Kim JH, Kim YJ, Lee CH, Jeon YS, Lee NK. Voiding patterns in healthy Korean children below 3 years old. *Korean J Urol* 2004;45:209-14.
- 21) Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, Duffy PG, Ransley PG. Urodynamic patterns in infants with normal lower urinary tracts or primary vesico-ureteric reflux. *Br J Urol* 1998;81:461-7.
- 22) Bachelard M, Sillen U, Hansson S, Hermansson G, Jodal U, Jacobsson B. Urodynamic pattern in asymptomatic infants: siblings of children with vesicoureteral reflux. *J Urol* 1999;162:1733-8.
- 23) de Groat WC. Plasticity of bladder reflex pathways during postnatal development. *Physiol Behav* 2002;77:689-92.
- 24) Lommatzsch M, Braun A, Mannsfeldt A, Botchkarev VA, Botchkareva NV, Paus R, et al. Abundant production of brain-derived neurotrophic factor by adult visceral epithelia: implication for paracrine and target-derived neurotrophic functions. *Am J Pathol* 1999;155:1183-93.
- 25) Kim JC, Seo SI, Park YH, Hwang TK. Changes in detrusor and urinary growth factors according to detrusor function after partial bladder obstruction in the rat. *Urology* 2001;57:371-5.
- 26) Okragly AJ, Niles AL, Saban R, Schmidt D, Hoffman RL, Warner TF, et al. Elevated tryptase, nerve growth factor, neurotrophin-3 and glial cell line-derived neurotrophic factor levels in the urine of interstitial cystitis and bladder cancer patients. *J Urol* 1999;161:438-41.