

30 Alfa-Adrenoseptörlerin Mesane ve Prostattaki Rolü

Ahmet Karakeçi

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

ÖZET

Adrenoseptörler, yedi transmembran parçalı yapıda olan reseptör ailesine aittirler. Bunlar G-regülatör proteinler ile bir çift oluştururlar. Prostat dokusunda, $\alpha 1A$, $\alpha 1B$ ve $\alpha 1D$ olarak adlandırılan 3 farklı $\alpha 1$ adrenoseptör izoformu mevcuttur ve insan prostat dokusunda $\alpha 1A$ baskın olarak bulunan tiptir. Mesanede Western Blot yöntemi kullanılarak yapılan değerlendirmede her üç adrenoseptör tipine de rastlanmıştır. İnsan mesanesinde $\alpha 1$ -adrenoseptör alt tiplerinden $\alpha 1D$ reseptörlerinin başta detrusör ve mesane düz kasında olmak üzere baskın olan grup olduğu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Adrenoseptör, prostat, mesane

GİRİŞ

Adrenoseptörler, yedi transmembran parçalı yapıda olan reseptör ailesine aittirler. Bunlar G-regülatör proteinler ile bir çift oluştururlar. İlk kez 1948 yılında Raymond Perry Ahlquist tarafından α ve β reseptörler olarak 2 gruba ayrılmıştır (1). Adrenerjik reseptörler $\alpha 1$, $\alpha 2$ ve β olmak üzere 3 alt gruba ayrılırlar. $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ reseptörlerde kendi aralarında dört alt gruba ayrılır. Bunlar A-D arasında isimlendirilirler. Alfa-1 adrenoseptörler G-protein ile eşleşmiş protein ailesindedir. Endojen katekolaminler olan adrenalin ve özellikle noradrenalinin etkilerine aracılık ederler.

Prostatta Bulunan $\alpha 1$ - Adrenoseptör Alt Tipleri

Prostat dokusunda, $\alpha 1A$, $\alpha 1B$ ve $\alpha 1D$ olarak adlandırılan 3 farklı $\alpha 1$ adrenoseptör izoformu mevcuttur ve insan prostat dokusunda $\alpha 1A$ baskın olarak bulunan tiptir (2). İnsan prostat dokusunun mRNA içeriği analiz edildiğinde, hiperplastik olan ve olmayan prostat dokusunun $\alpha 1$ adrenoseptör içeriklerinin farklı olduğu gözlenmiştir. Hiperplastik prostat dokusunda $\alpha 1A$, $\alpha 1B$ ve $\alpha 1D$ reseptörlerinin oranı sırası ile 85:1:14 bulunurken, bu oran hiperplastik olmayan prostat dokusunda sırası ile 63:6:31 olarak tespit edilmiştir (2,3,4). İnsan prostat dokusundaki $\alpha 1A$ adrenoseptörler prostattaki tüm $\alpha 1$ adrenoseptörlerin %70'ini oluşturmaktadır (3). $\alpha 1A$ reseptörler prostat dokusunun stromasında daha

baskın olarak bulunurken, $\alpha 1D$ reseptörlerine intraprostatik kan damarlarında, $\alpha 1B$ reseptörlerine ise glandüler epitelde rastlanmaktadır. Yine $\alpha 1A$ reseptörleri prostatin periüretral, taban, apeks ve lateral lob bölgesinde daha baskın olarak bulunmaktadır (5,6). $\alpha 1$ adrenoseptör alt tiplerinin fonksiyonları ile ilgili değişik agonist ve antagonistler ile yapılan organ banyosu çalışmalarının neticesinde prostattaki $\alpha 1$ adrenerjik düz kas kasılmalarından $\alpha 1A$ reseptör alt tipinin sorumlu olduğu ortaya çıkmıştır (2,4).

Son dönemlerde $\alpha 1A$, $\alpha 1B$ ve $\alpha 1D$ reseptörlerine ek olarak ve farmakolojik olarak bu reseptörlerden farklı olarak yeni bir $\alpha 1$ adrenoseptör keşfedilmiştir. Bu reseptör prazosine belirgin olarak daha az affinite göstermekte olup, $\alpha 1L$ (Low affinity for prazosin) olarak adlandırılmıştır (7). Yapılan çalışmalar neticesinde bu reseptörün $\alpha 1$ adrenoseptörün başka bir alt tipi olmadığı, $\alpha 1A$ geninin ekspresyonuna bağlı olarak ortaya çıkan bir $\alpha 1A$ fenotipi olduğu anlaşılmıştır (8). Dolayısıyla $\alpha 1A$ ve $\alpha 1L$ aynı gen tarafından kodlanmaktadır. Bu genin hangi reseptörü hangi etkiye dayanarak sentezlediği hala bilinmemektedir (7). Şu ana kadar yapılan klinik çalışmaların neticesinde artmış $\alpha 1A$ adrenoseptör seviyesine bağlı olarak artmış prostat düz kas tonusunun, benign prostat obstrüksiyonuna (BPO) ve alt üriner sistem semptomlarına (AÜSS) neden olduğu görülmüştür.

Prostattaki A1- Adrenoseptörlerin Kasılma Mekanizması

Sempatik nöronlar tarafından salınan noradrenalin, prostat stromasında bulunan düz kas hücrelerindeki postsinaptik $\alpha 1A$ adrenoseptörleri uyarır. Bu uyarı sonucu reseptör ile bağlantılı G proteinleri aktive olur. Bu G proteinleri büyük oranda $G\alpha$ ($G\alpha_q/11$) ve daha az oranda da $G\beta$ ve $G\gamma$ alt ünitelerini içerir (9-11). Reseptör aktivasyonundan sonra G proteini reseptörlerinden ve daha sonra $G\alpha$ alt ünitesi de $G\beta$ ve $G\gamma$ alt ünitelerinden ayrılır (Şekil 1) (8). Serbest kalan $G\alpha$ alt ünitesi kasılmaya aracılık eden Fosfolipaz C (PLC) ve RhoA'yı aktive eder. Fosfolipaz C aktive olduktan sonra hücre membranında bulunan Fosfatidilinositol-4, 5 bifosfatı (PIP2) ikincil haberci olarak çalışan inositol -1,4,5 trifosfat (IP3) ve diasilgliserole (DAG) dönüştürür (Şekil 1) (9-11).

IP3 sarkoplazmik retikulumdaki Ca kanallarının açılmasına, hücre içi Ca seviyesinin artmasına ve membran potansiyelinde değişime neden olur. Sonuç olarak hücre membranında voltaj bağımlı Ca kanalları açılır ve hücre dışındaki Ca hücre içine dolar. Bu da Ca bağımlı kalmodulin ve miyozin hafif zincir (MLC) kinazı aktive eder. Bu enzim ortamda ATP olması durumunda myozin hafif zincirlerini fosforilize etmektedir. Fosforilasyon sonrası myozin başları ile aktin filamentleri arasında karşılıklı köprüler oluşur ve düz kas kasılması sağlanmış olur (Şekil 1). Bu olaylara paralel olarak DAG protein kinaz C (PKC) aktive etmek yolu ile MLC fosfatazi inhibe eder. Bu inhibisyon MLC fosforilizasyonuna ve kontraksiyona yol açar (9,10,11) (Şekil 1). α adrenerjik reseptör antagonistleri, α adrenerjik reseptörler üzerindeki norepinefrin bağlanma alanlarını yarışmalı olarak inhibe eder. α adrenerjik antagonistleri bu bağlanma alanlarını kapladığında PLC aktivasyonu ve bunu takip eden olaylar neticesinde beklenen düz kas kasılması gerçekleşmez.

Prostattaki A2- Adrenoseptörler

$\alpha 2$ adrenoseptörler G_i heterotrimerik G-proteini ile ilişkili, G-protein kenetli bir reseptör ailesidir. $\alpha 2A$, $\alpha 2B$, ve $\alpha 2C$ olmak üzere 3 alt tipi mevcuttur. Daha çok kan damarlarında, daha az oranda da prostat epitelinde bulunmakta olup baskın olan alt tip $\alpha 2A$ 'dır (12). Yapılan deneysel çalışmalarda $\alpha 2$ adrenoseptörlerin prostat dokusunda kasılmaya belirgin bir katkılarının olmadığı anlaşılmıştır (13). Presinaptik aralıkta yer alan bu reseptörler negatif feedback mekanizması ile norepinefrinin salınmasını azaltılması yönünde düzenleyici rol oynamaktadır.

Prostat Düz Kas Kasılmalarında Yeni Aracilar

Benign prostat obstrüksiyonuna bağlı semptomların azaltılmasında $\alpha 1$ reseptör blokörü tedavisinin istenen başarıyı yakalaya-

maması, bakışların prostat düz kas kasılmasını sağlayan diğer medyatörlere çevrilmesine neden olmuştur. İnsan prostatında endotelinin, endotelin reseptör A ve B (ETA, ETB) aracılığı ile düz kas kontraksiyonu yaptıkları tespit edilmiştir (14). Yine benzer şekilde dopamin, histamin ve serotoninin de prostat dokusunda kontraksiyona yol açtıkları bilinmektedir (15). Son dönemde prostat düz kasının kasılmasını sağlayan hücre içi non adrenerjik medyatörler tanımlanmıştır.

c-jun N-Terminal Kinaz (JNK): Mitojen tarafından aktiflenmiş protein kinaz (MAPKs) ailesinin bir üyesi olup hemen hemen tüm hücre ve organlarda merkezi hücresel fonksiyonlarda rol oynar. $\alpha 1$ adrenoseptörleri ile bağlanmıştır. Prostat dokusunda noradrenalin ve adrenalin sonrası JNK aktivasyonunda artış gözlenmiştir (16). Deneysel olarak JNK inhibitörleri kullanıldığında noradrenalin ve adrenalin sonrası artmış prostat kasılmalarının azaldığı gözlenmiştir (16). JNK'in aynı zamanda mesanede hipertrofi, prostat dokusunda ise hiperplaziye neden olduğu tespit edilmiştir (Şekil 2) (16).

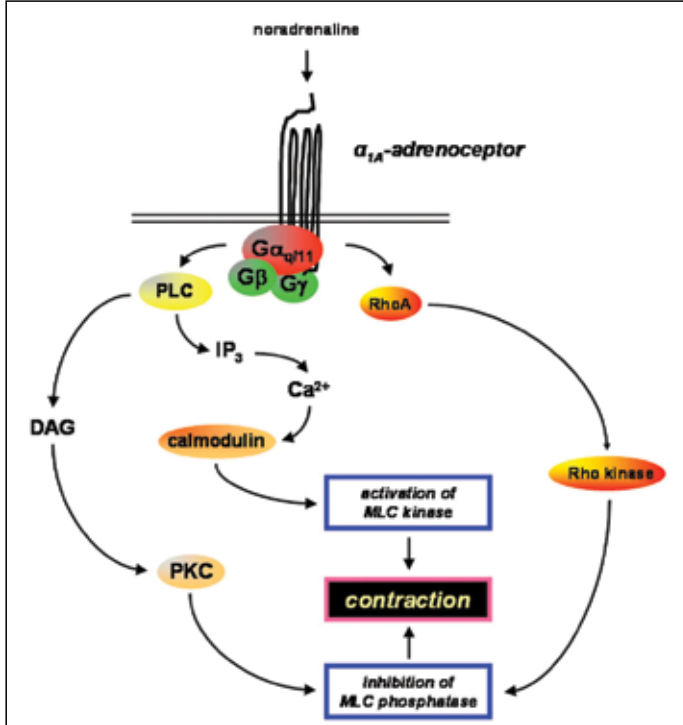
Kaldezmon: Değişik organlardaki düz kas kasılmasını sağlayan önemli bir düzenleyicidir. Kaldezmon aktivasyonun $\alpha 1$ -adrenerjik aracılı prostat kasılmasına aracılık ettiği bulunmuştur (17).

TXA2: Prostat düz kasının TXA2 aracılı kasılmasının, kalsiyum ve Rho kinaz bağımlı sinyal yollarının uyarılması sonucunda ortaya çıktığı belirlenmiştir (18). TXA2 reseptörleri düz kas kasılmasını indüklemek için $\alpha 1$ adrenoseptörleri ile ortak hücre içi mediatörleri kullanırlar. Bu durum alfa blokörlerin BPH tedavisinde neden yetersiz kaldığını açıklayabilir (Şekil 2) (19).

Son dönemde yapılan deneysel çalışmaların sonucunda prostat $\alpha 1$ adrenoseptörlerinin sinyal iletimi varlığı tümünden kanıtlanmıştır. Prostatik $\alpha 1$ adrenoseptörleri kasılma görevi dışında "Non-Motoric" olarak da adlandırılan (ERK1/2), Akt, p38, Elk1 ve SRF gibi medyatörler kullanarak hücre içi sinyal iletimi yolu ile prostatın proliferasyonunda, büyümesinde ve hiperplastik değişiklikler oluşmasında da rol oynadıkları belirlenmiştir (Şekil 2) (8).

Prostat A1 Adrenoseptörlerdeki Etkileşimler

GRK2 ve β -Arrestin-2: $\alpha 1$ reseptörler uyarıldığında, reseptörde bulunan G proteini β/γ alt ünitesi tarafından G protein bağlantılı reseptör kinaz 2 (GRK2) aktive edilmektedir. GRK2 da daha sonra $\beta 2$ -A reseptörünü ve $\alpha 1$ reseptörlerini fosforiller. Bunun sonucu olarak β -Arrestin-2 reseptörlere bağlanır ve reseptörler G proteinlerinden ayrılır. Sonuç olarak

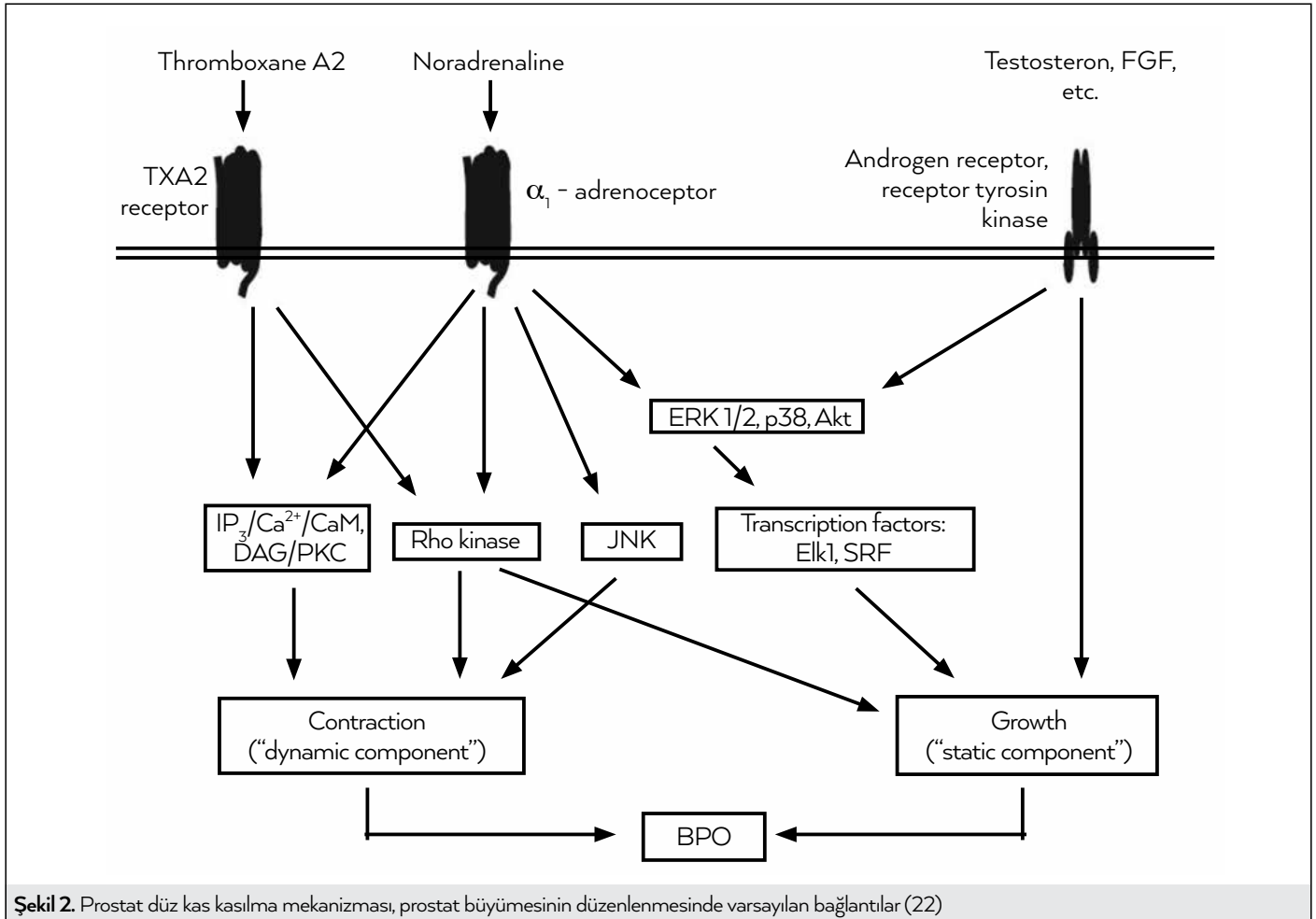
Şekil 1. α₁ adrenoseptör aracılı prostat düz kas kasılma mekanizması (8)

bu bulgular α₁ ve β₂ reseptörler arasında direkt etkileşim olduğunu ortaya koymaktadır (20,21).

Mesane Bulunan A1- Adrenoseptör Alt Tipleri

Western blot yöntemi kullanılarak yapılan değerlendirmede, mesanede üç adrenoseptör tipine rastlanmıştır (23). Mesanede α₁-adrenoseptör alt tiplerinden α_{1D} reseptörlerinin, başta detrüsr ve mesane düz kasında olmak üzere baskın olan grup olduğu bulunmuştur (4). α_{1D} reseptörleri mesanede dolun fonksiyonlarında rol almaktadır. Mesanenin dolunu sırasında oluşan erken kasılmalarından yine bu reseptörler sorumludur (24).

Vezikal arter düzeyinde değerlendirildiğinde ise α_{1A} reseptörünün en fazla olan reseptör grubu olduğu belirlenirken, α_{1B} reseptörüne ise hemen hemen hiç rastlanmamıştır (25). α₁ adrenoseptörlerinin uyarılması insan detrüsr kasında zayıf kasılmaya yol açarken, mesanenin trigon, taban ve/veya boyun kısmında kuvvetli kasılmalara yol açmaktadır. Bu durum, burada daha yoğun olarak bulunan α_{1A} reseptörünün varlığı-



Şekil 2. Prostat düz kas kasılma mekanizması, prostat büyümesinin düzenlenmesinde varsayılan bağlantılar (22)

na bağlıdır. Trigon bölgesinde $\alpha 1$ adrenoseptör yoğunluğunun kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede daha fazla olduğu gösterilmiştir (23). Ancak insanlarda yapılan başka bir çalışmada cinsiyetin $\alpha 1$ adrenoseptörlerinin detrusör ve mesane boynuna olan etkinlikte rol oynamadığı gösterilmiştir.

Klinik Yansımalar

$\alpha 1$ adrenoseptörlerin sağlıklı bir mesane ve detrusörde işlevsel rolü azdır. Bir $\alpha 1D$ adrenoseptör antagonisti olan Naftopidil ve $\alpha 1A$, $\alpha 1D$ adrenoseptör antagonisti olan tamsulosinin intratekal kullanıldığı bir çalışmada mesane kontraksiyonlarında azalma tespit edilmiştir (26). Bu durum spinal $\alpha 1$ -adrenoseptörlerinin mesane kasılmasında ve işeme sıklığında azalmaya yol açtığını göstermektedir. Merkezi sinir sistemine penetre olabilen $\alpha 1$ adrenoseptör antagonistlerinin sistemik kullanımının da mesane kontraksiyonlarını inhibe edebileceği düşünülmektedir. Yine adrenoseptör antagonisti kullanan spinal kord hasarlı hastalarda mesane kompliyansının artmasına bağlı olarak daha az idrar kaçırma ve disrefleksi görülmüştür. Ancak bunun mesaneye doğrudan mı veya dolaylı mı olduğu açıklığa kavuşmamıştır (27). Hipogastrik sinir uyarımının pelvik ganglion seviyesinde $\alpha 1$ adrenoseptörlerin sayesinde kolinerjik geçişi kolaylaştırdığı ve dolayısıyla mesane kontraksiyonlarını arttırdığı gösterilmiştir (28). Öte yandan $\alpha 1$ adrenoseptörler, mesane çıkım direncini düzenleyerek mesane boynunda daha belirgin bir işlevsel rol oynarlar. Bu sayede prostat obstrüksiyonu olan hastalarda $\alpha 1$ adrenoseptör antagonistlerinin yararlı etkilerine katkıda bulunurlar. Cilt altı tamsulosin tedavisinin mesane çıkım obstrüksiyonu olan ratlarda $\alpha 1A$ ve/veya $\alpha 1D$ reseptörleri aracılığı ile mesane kan akımını arttırarak ortalama idrar miktarını arttırdığı tespit edilmiştir (29). $\alpha 1D$ reseptör antagonistlerinin kullanılması idrar depolama semptomlarında düzelmeye yol açmıştır (30). Genelde $\alpha 1$, özelde ise $\alpha 1A$ ve $\alpha 1L$ reseptörlerinin uyarılması stres inkontinansın tedavisinde potansiyel bir hedeftir (31).

Mesanedeki $\alpha 2$ - Adrenoseptörler

Mesanedeki $\alpha 2$ adrenoseptörlerinin alt tipine ait mRNA'nın varlığı şu ana kadar bildirilmemiştir. Protein düzeyinde ise, radyoligand bağlayıcı çalışmalar sonucunda tavşan, domuz ve insanların mesane boynu/tabanında $\alpha 2$ adrenoseptörlere rastlanmış olup burada baskın olan alt tipin $\alpha 2A$ olduğu bildirilmiştir (32). Pek çok dokuda postganglionik sempatik ve parasempatik sinir uçlarından bağlantı kavşağı öncesi nörotansmitter salınımının engellenmesi $\alpha 2$ adrenoseptörlerinin bilinen en iyi fonksiyonudur. Mesanedeki $\alpha 2$ adrenoseptörlerinin fonksiyonel rolü ile ilgili çok az çalışma vardır. Sant-

ral ve periferik $\alpha 2$ adrenoseptörlerinin uyarılması aynı etkiyi oluşturmamaktadır. Mesanede $\alpha 2$ adrenoseptörleri ile ilgili yapılan güncel bir çalışmada, bu reseptörlerin uyarılmasının veya baskılanmasının işeme parametreleri üzerinde bir değişikliğe yol açmadığı saptanmıştır (33).

KAYNAKLAR

1. Ahlquist RP. A study of the adrenergic receptors. *Am J Physiol* 1948; 153: 586-600.
2. Roehrborn CG, Schwinn DA. Alpha1-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004; 171: 1029-1035. [CrossRef]
3. Andersson KE, Gratzke C. Pharmacology of alpha1-adrenoceptor antagonists in the lower urinary tract and central nervous system. *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4: 368-378. [CrossRef]
4. Michel MC, Vrydag W. Alpha1-, alpha2- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. *Br J Pharmacol* 2006; 147: 88-119. [CrossRef]
5. Walden PD, Gerardi C, Lepor H. Localization and expression of the alpha1A-1, alpha1B and alpha1D-adrenoceptors in hyperplastic and non-hyperplastic human prostate. *J Urol* 1999; 161: 635-640. [CrossRef]
6. Hennenberg M, Schlenker B, Roosen A, Strittmatter F, Walther S, Stief C, et al. Beta-arrestin-2 is expressed in human prostate smooth muscle and a binding partner of alpha1A-adrenoceptors. *World J Urol* 2011; 29: 157-163. [CrossRef]
7. Ventura S. What makes the alpha (1A)-adrenoceptor gene express the alpha (1L)-adrenoceptor functional phenotype? *Br J Pharmacol* 2012; 165: 1223-1225. [CrossRef]
8. Hennenberg M, Stief CG, Gratzke C. Prostatic alpha1-adrenoceptors: new concepts of function, regulation, and intracellular signaling. *Neurourol Urodyn* 2014; 33: 1074-1085. [CrossRef]
9. Christ GJ, Andersson KE. Rho-kinase and effects of Rho-kinase inhibition on the lower urinary tract. *Neurourol Urodyn* 2007; 26: 948-954. [CrossRef]
10. Somlyo AP, Somlyo AV. Signal transduction by G-proteins, rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non-muscle myosin II. *J Physiol* 2000; 522: 177-185. [CrossRef]
11. Somlyo AP, Wu X, Walker LA, Somlyo AV. Pharmacomechanical coupling: The role of calcium, G-proteins, kinases and phosphatases. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1999; 134: 201-234. [CrossRef]
12. Slater M, Barden JA, Murphy CR. Tyrosine kinase A, autonomic and transmitter receptors, but not innervation, are upregulated in the aging rat prostate. *Acta Histochem* 2000; 102: 427-438. [CrossRef]
13. Hatano A, Tang R, Walden PD, Lepor H. The alpha-adrenoceptor antagonist properties of the enantiomers of doxazosin in the human prostate. *Eur J Pharmacol* 1996; 313: 135-143. [CrossRef]
14. Kobayashi S, Tang R, Wang B, Oppenorth T, Langenstroer P, Shapiro E, et al. Binding and functional properties of endothelin receptor subtypes in the human prostate. *Mol Pharmacol* 1994; 45: 306-311.
15. Kester RR, Mooppan UM, Gousse AE, Alver JE, Gintautas J, Gulmi FA, et al. Pharmacological characterization of isolated human prostate. *J Urol* 2003; 170: 1032-1038. [CrossRef]
16. Strittmatter F, Walther S, Gratzke C, Göttinger J, Beckmann C, Roosen A, et al. Inhibition of adrenergic human prostate smooth muscle contraction by the inhibitors of c-Jun N-terminal kinase,

- SP600125 and BI-78D3. *Br J Pharmacol* 2012; 166: 1926-1935. [\[CrossRef\]](#)
17. Walther S, Strittmatter F, Roosen A, Heinzer F, Rutz B, Stief CG, et al. Expression and alpha1-adrenoceptor regulation of caldesmon in human prostate smooth muscle. *Urology* 2012; 79: 745. [\[CrossRef\]](#)
 18. Strittmatter F, Gratzke C, Weinhold P, Steib CJ, Hartmann AC, Schlenker B, et al. Thromboxane A2 induces contraction of human prostate smooth muscle by Rho kinase- and calmodulin-dependent mechanisms. *Eur J Pharmacol* 2011; 650: 650-655. [\[CrossRef\]](#)
 19. Madersbacher S, Marszalek M, Lackner J, Berger P, Schatzl G. The long-term outcome of medical therapy for BPH. *Eur Urol* 2007; 51: 1522-1533. [\[CrossRef\]](#)
 20. Shenoy SK, Lefkowitz RJ. Beta-Arrestin-mediated receptor trafficking and signal transduction. *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32: 521-533. [\[CrossRef\]](#)
 21. Shukla AK, Xiao K, Lefkowitz RJ. Emerging paradigms of beta-arrestin dependent seven transmembrane receptor signaling. *Trends Biochem Sci* 2011; 36: 457-469. [\[CrossRef\]](#)
 22. Rees RW, Foxwell NA, Ralph DJ, Kell PD, Moncada S, Celtek S. Y-27632, a Rho-kinase inhibitor, inhibits proliferation and adrenergic contraction of prostatic smooth muscle cells. *J Urol* 2003; 170: 2517-2522. [\[CrossRef\]](#)
 23. Sigala S, Peroni A, Mirabella G, Fornari S, Palazzolo F, Pezzotti G, et al. Alpha1 adrenoceptor subtypes in human urinary bladder: sex and regional comparison. *Life Sci* 2004; 76: 417-427. [\[CrossRef\]](#)
 24. Ishihama H, Momota Y, Yanase H, Wang X, de Groat WC, Kawatani M. Activation of alpha1D adrenergic receptors in the rat urothelium facilitates the micturition reflex. *J Urol* 2006; 175: 358-364. [\[CrossRef\]](#)
 25. Yamada S, Ito Y. $\alpha(1)$ -Adrenoceptors in the urinary tract. *Handb Exp Pharmacol* 2011; 202: 283-306. [\[CrossRef\]](#)
 26. Sugaya K, Nishijima S, Miyazato M, Ashitomi K, Hatano T, Ogawa Y. Effects of intrathecal injection of tamsulosin and naftopidil, alpha-1A and -1D adrenergic receptor antagonists, on bladder activity in rats. *Neurosci Lett* 2002; 328: 74-76. [\[CrossRef\]](#)
 27. Swierzewski SJ, Gormley EA, Belville WD, Sweetser PM, Wan J, McGuire EJ. The effect of terazosin on bladder function in the spinal cord injured patient. *J Urol* 1994; 151: 951-954.
 28. Keast JR, Kawatani M, De Groat WC. Sympathetic modulation of cholinergic transmission in cat vesical ganglia is mediated by alpha 1- and alpha 2-adrenoceptors. *Am J Physiol* 1990; 258: 44-50.
 29. Okutsu H, Matsumoto S, Hanai T, Noguchi Y, Fujiyasu N, Ohtake A, et al. Effects of tamsulosin on bladder blood flow and bladder function in rats with bladder outlet obstruction. *Urology* 2010; 75: 235-240. [\[CrossRef\]](#)
 30. Yamagishi T, Ishizuka O, Imamura T, Yokoyama H, Ogawa T, Kurizaki Y, et al. Alpha1-Adrenergic Receptors Mediate Bladder Overactivity Induced by Cold Stress in Rats with Bladder Outlet Obstruction. *Neurourol Urodyn* 2013 [Epub ahead of print]. [\[CrossRef\]](#)
 31. Yoshiki H, Uwada J, Umada H, Kobayashi T, Takahashi T, Yamakawa T, et al. Agonist pharmacology at recombinant $\alpha 1A$ - and $\alpha 1L$ - adrenoceptors and in lower urinary tract $\alpha 1$ -adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 2013; 170: 1242-1252. [\[CrossRef\]](#)
 32. Goepel M, Wittmann A, Rübber H, Michel MC. Comparison of adrenoceptor subtype expression in porcine and human bladder and prostate. *Urol Res* 1997; 25: 199-206. [\[CrossRef\]](#)
 33. Aro E, Bastman S, Andersson KE, Streng T. Is there a peripheral site of action contributing to the voiding effects of $\alpha 2$ -adrenoceptor agonists and antagonists? *World J Urol*. 2014 [Epub ahead of print]. [\[CrossRef\]](#)