



Non-invasive urodynamics in Fowler's syndrome. A review at an urological center in the north of Mexico

Urodinámia no invasiva en síndrome de Fowler. Revisión en un centro de urología del norte de México

Carlos Pérez-Martínez,^{1*} Irma Beatriz Vargas-Díaz,¹ José Luis Palacios-Galicia.²

Key Words:

Fowler's Syndrome,
pelvic floor
electromyography,
urinary retention,
urinary infection

Autor de correspondencia:

*Carlos Pérez Martínez. Centro de Urología Avanzada CURA. Avenida Agricultura Poniente 514 centro, CP. 33000 Cd. Delicias, Chihuahua, México. Correo electrónico: cperez4351@hotmail.com

Abstract

Background. In 1986, Fowler et al. described a syndrome in which young women suffered of an unexplained urinary retention associated to a weak relaxing external urethral sphincter. Electromyographic studies have shown an abnormal activity of the urethral sphincter in Fowler's Syndrome women, suggesting that urinary retention is due to an ephaptic transmission of impulses between their muscle fibers. However, this syndrome is yet unknown and underdiagnosed.

Objective. To know the micturition characteristics and uroflowmetry of Fowler's Syndrome patients attended at the Centro de Urología Avanzada CURA at Delicias city, Chihuahua, Mexico, from January 2018 to January 2021.

Material and methods. Clinical records were examined from patients who attended the consultation and were diagnosed with the Fowler's Syndrome. The demographic characteristics, evolution time process, mayor symptoms, residual post-voiding volume, bladder diary and the uroflowmetry using surface EMG, were determined.

Results. Ten women were diagnosed with the Fowler's Syndrome and presented a clinical record of acute urinary retention (AUR). The mean age was 41.4 ± 17.51 years old and the mean of the syndrome evolution was 31.2 ± 23.46 mo. The mean urinary frequency was 14.2 ± 4.75 micturitions/24h, the mean of the Qmax was 22.74 ± 11.49 cc/s. the mean voided volume was 198.30 ± 89.54 cc and the mean of post void volume was 231.5 ± 86.12 cc. EMG in all patients showed a hypertonic and lack of relaxation pattern.

Conclusions. In the clinic, Fowler's syndrome exhibits chronic urinary retention with repetitive urinary infections without intravesical obstruction. Its diagnosis is possible through non-invasive urodynamic procedures such as uroflowmetry accompanied urethral surface EMG and post void volume assessment.

Citación: Pérez-Martínez C., Vargas-Díaz I. B., Palacios-Galicia J. L. *Urodinámia no invasiva en síndrome de Fowler. Revisión en un centro de urología del norte de México. Rev Mex Urol.* 2022;82(2):pp. 1-11

¹ Centro de Urología Avanzada CURA, Cd. Delicias, Chihuahua, México.

² Universidad Autónoma de Tlaxcala, Tlaxcala, México.

Recibido: 01 de octubre de 2021

Aceptado: 13 de abril de 2022



Resumen

Antecedentes. En 1986 Fowler et al., describieron un síndrome en mujeres jóvenes con retención urinaria inexplicable asociado a esfínter uretral externo con escasa relajación. Estudios electromiográficos mostraron patrón anormal de actividad del esfínter en mujeres con síndrome de Fowler, sugiriendo que la retención es debida a propagación efáptica de los impulsos entre sus fibras musculares. Este síndrome es poco conocido y subdiagnosticado.

Objetivo. Conocer las características miccionales y la uroflujometría de mujeres con síndrome de Fowler, atendidas en el Centro de Urología Avanzada CURA de Delicias, Chihuahua, entre enero 2018 y enero 2021.

Materiales y métodos. Se revisaron expedientes de pacientes que acudieron y que fueron diagnosticadas como síndrome de Fowler. Se analizó las características demográficas, tiempo de evolución, principales síntomas, residuo post micción, diario vesical y uroflujometría con EMG de superficie.

Resultados. Se encontraron diez mujeres con síndrome de Fowler, con antecedentes de retención aguda de orina (RAO). La media de edad fue de 41.4 ± 17.51 años y la media del tiempo de evolución del síndrome fue de 31.2 ± 23.46 meses. La media de la frecuencia urinaria fue 14.2 ± 4.75 micciones/24h, la media del Qmax fue 22.74 ± 11.49 cc/s, la media del volumen miccional fue 198.30 ± 89.54 cc y la media de orina residual fue 231.5 ± 86.12 cc. Todas las pacientes mostraron trazo de EMG con un patrón de hipertonia y falta de relajación.

Conclusiones. El síndrome de Fowler presenta un cuadro clínico que exhibe retención urinaria crónica con infecciones urinarias repetitivas, sin obstrucción infravesical. Su diagnóstico es posible por urodinámia no invasiva como la uroflujometría con EMG de superficie y evaluación del volumen post micción.

Palabras clave:

Síndrome de Fowler, electromiografía del piso pélvico; retención urinaria; infección de vías urinarias

Introducción

El síndrome de Fowler se presenta en mujeres jóvenes en edad madura que presentan retención crónica de orina en ausencia de alguna causa orgánica que lo explique, acompañado de infección de vías urinarias de repetición e impacto

emocional por la cronicidad del problema.⁽¹⁾ Fue descrito en 1986 por Fowler *et al.*, quienes reportaron un cuadro en mujeres jóvenes con retención urinaria inexplicable asociado con síndrome de ovario poliquístico. Este grupo de

investigadoras describieron una alteración del esfínter uretral externo con falla a la relajación, causando incremento de la actividad aferente uretral que inhibe la señalización aferente vesical, provocando pobre sensación vesical y detrusor hipoactivo.⁽²⁾

Al estudiar a las pacientes mediante EMG de aguja concéntrica encontraron un patrón anormal, que sugería propagación directa de los impulsos entre las fibras musculares del esfínter externo. Muchas de estas mujeres tenían patologías ováricas relacionadas con alteraciones de la progesterona,⁽³⁾ por lo que se sugirió que la depleción de esta hormona causaba transmisión efáptica del impulso nervioso entre las fibras musculares del esfínter externo, causando falla en la relajación del esfínter y la consecuente retención urinaria.⁽⁴⁾

Epidemiología

No se conoce la prevalencia del síndrome de Fowler. En un estudio retrospectivo de 4 años, de 247 mujeres con media de edad de 35 años, con cuadro de retención urinaria que fueron enviadas a centros de tercer nivel para su diagnóstico y tratamiento especializado, el 57.5% de ellas fueron diagnosticadas con este síndrome, sin embargo, solo en 43% de los casos se realizó EMG. Estos autores no explican cómo se realizó el diagnóstico.⁽⁵⁾ En una encuesta realizada entre urólogos de Reino Unido, se encontró que los especialistas efectuaron cuando menos un diagnóstico de síndrome de Fowler por año.⁽⁶⁾ Lo anterior sugiere la posibilidad de que este es en realidad una entidad subdiagnosticada.

Etiología y fisiopatogenia

No existe una explicación clara del origen del síndrome de Fowler. Se cree que un esfínter poco relajante provoca aumento de la actividad del impulso aferente de la uretra que a su vez produce inhibición de la aferencia de la vejiga, disminuyendo con esto la sensación miccional con hipocontractilidad del detrusor. Sin embargo, Shin ha sugerido, que en realidad la hipertonia del esfínter uretral externo es un efecto directo del hiperestrogenismo.⁽⁷⁾ Existe un debate respecto al origen del síndrome de Fowler, a saber, si es un comportamiento anormal como la disfunción miccional, o es una causa más de retención urinaria, o bien un trastorno endocrino,⁽²⁾ pues esta entidad no responde a tratamientos conductuales o de medicamentos orales, por lo que se ha intentado la neuromodulación y la aplicación de toxina botulínica.

Kirby *et al.*, sugieren un cuadro de disautonomía colinérgica subyacente como causa de la retención urinaria en el síndrome de Fowler.⁽⁸⁾ En 2013 el Grupo Europeo de Estudio de Atrofia Funcional Generalizada, reportó que, de 151 casos estudiados, 136 (96.5%) tuvieron falla autonómica y en 72 casos (51.1%) se reportó retención urinaria.⁽⁸⁾ En el reporte original de Fowler, se describe patología ginecológica subyacente relacionada con disminución de la progesterona como posible causa de la inestabilidad de la membrana celular de las fibras musculares del esfínter uretral externo como la causa de la difusión efáptica de la excitación en el esfínter.⁽⁴⁾ Recientes estudios en animales han demostrado que el hipotiroidismo afecta los reflejos de activación de de los músculos del piso pélvico en la fase de micción.⁽⁹⁾

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la historia clínica y estudios complementarios como el ultrasonido. Se han encontrado cambios estructurales del esfínter uretral externo, que a menudo es hipertrófico, usando ultrasonido transvaginal o translabial.⁽¹⁾ Desde los primeros reportes de Fowler,^(2-4,8) se usó la urodinámia multicanal con EMG de aguja concéntrica para hacer el diagnóstico de este nuevo síndrome, en mujeres con retención crónica de orina e infecciones de repetición. Sin embargo, otros investigadores han popularizado el uso de urodinámia no invasiva como la uroflujometría con EMG de aguja concéntrica, encontrando resultados similares a los obtenidos con el método invasivo.⁽¹⁰⁾

El objetivo de nuestro estudio es conocer las características miccionales y la uroflujometría con EMG de superficie de músculos del piso pélvico de las pacientes con síndrome de Fowler,⁽¹⁰⁾ atendidas en el Centro de Urología Avanzada CURA de Ciudad Delicias, Chihuahua, de enero de 2018 a enero de 2021.

Material y métodos

Se revisaron los expedientes de las pacientes que acudieron a consulta y que fueron diagnosticadas con síndrome de Fowler de enero de 2018 a enero de 2021.

Se analizaron las características demográficas, tiempo de evolución, principales síntomas, diario vesical, volumen miccional medio, residuo postmicción, uroflujometría con EMG de superficie.⁽¹¹⁾ Para este procedimiento se utilizó el equipo de urodinámia marca Andrómeda, usando electrodos pediátricos marca 3M para EKG posicionados a 3 cm del esfínter anal en radios de 10 y 14 horas, previa tricotomía, lavado con jabón, después con torunda alcohogada y secado. Para el diario vesical se entrenó a las pacientes en el llenado del diario durante 72 horas y fueron provistas de taza medidora y bitácora para registros.

Resultados

Se encontraron diez mujeres diagnosticadas como síndrome de Fowler, con antecedente de al menos un episodio de RAO (media de 2 ± 1.05 RAO) (ver tabla 1), con media de la edad de 41.4 ± 17.51 años, media de tiempo de evolución de 31.2 ± 23.46 meses. La media de la frecuencia urinaria fue 14.2 ± 4.75 micciones/24hr, la media del Q máx. de 22.74 ± 11.49 cc/s, la media del volumen miccional medio fue de 182.90 ± 90.25 cc, la media del volumen residual postmicción de 231.5 ± 86.12 cc (ver tabla 2). Todas las pacientes mostraron trazo de EMG con un patrón de hipertonia y falta de relajación sostenida durante toda la micción, con espigas desde $40 \mu V$ hasta más de $100 \mu V$ (figuras 1 y 2).

Tabla 1. Características demográficas e historial médico de pacientes diagnosticadas con el síndrome de Fowler

| ID del paciente | Edad (Años) | Evolución del síndrome (Meses) | IMC (Kg/m ²) | #Partos vaginales | #Cesáreas | #Episodios de RAO | Cirugías previas | DM |
|-----------------|--------------|--------------------------------|--------------------------|-------------------|------------|-------------------|---|----|
| PCS21 | 21 | 84 | 24.83 | 0 | 0 | 3 | Nefrectomía derecha | NO |
| GAM45 | 45 | 24 | 32.05 | 2 | 0 | 2 | N/A | NO |
| LHM45 | 41 | 12 | 27.81 | 0 | 4 | 1 | Cesárea | NO |
| HCD18 | 18 | 24 | 19.33 | 0 | 0 | 3 | N/A | NO |
| DLG45 | 45 | 12 | 39.95 | 0 | 0 | 2 | Litotripsia derecha | NO |
| HAM62 | 62 | 60 | 27.63 | 2 | 0 | 2 | Nefrectomía derecha Cistopexia | SI |
| GARI57 | 57 | 36 | 37.10 | 3 | 0 | 1 | Reparación perineal x Trauma obstétrico | NO |
| SBJ65 | 65 | 24 | 20.65 | 2 | 0 | 4 | N/A | NO |
| PLA42 | 42 | 12 | 26.70 | 1 | 1 | 1 | Cesárea | NO |
| CCA18 | 18 | 24 | 21.67 | 0 | 0 | 1 | N/A | NO |
| Media | 41.4 | 31.2 | 27.77 | 1 | 0.5 | 2 | | |
| DS | 17.51 | 23.4 | 6.85 | 1.15 | 1.2 | 1.05 | | |

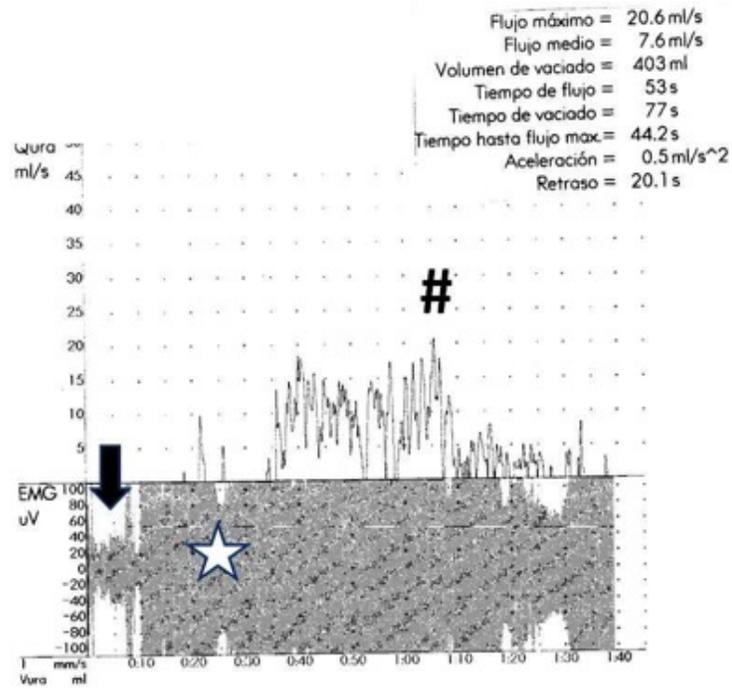
IMC (índice de masa corporal); AO (retención aguda de orina); DM (diabetes mellitus); DS (desviación estándar).

Tabla 2. Características de la uroflujometría y del diario vesical en pacientes con síndrome de Fowler

| ID | Q _{max} (cc/s) | FU/24hrs | Volumen miccional medio (cc) | Volumen miccional máximo (cc) | Volumen miccional (cc) | Orina residual (cc) | % de Residuo | Episodios de nocturia |
|--------------|-------------------------|-------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------|---------------------|-----------------|-----------------------|
| PCS21 | 27.4 | 19 | 124 | 250 | 174 | 257 | 147.70 | 4 |
| GAM45 | 53 | 10 | 265 | 450 | 265 | 300 | 113.20 | 2 |
| LHM45 | 22 | 20 | 225 | 420 | 236 | 184 | 77.96 | 8 |
| HCD18 | 19 | 10 | 251 | 400 | 152 | 248 | 163.15 | 2 |
| DLG45 | 10 | 13 | 167 | 250 | 148 | 431 | 289.30 | 5 |
| HAM62 | 21 | 9 | 51 | 280 | 140 | 287 | 205.00 | 1 |
| GARI57 | 19 | 20 | 91 | 220 | 183 | 157 | 85.50 | 10 |
| SBJ65 | 21 | 8 | 352 | 700 | 403 | 208 | 51.6 | 1 |
| PLA42 | 17 | 16 | 148 | 290 | 113 | 90 | 79.60 | 4 |
| CCA18 | 18 | 17 | 155 | 380 | 169 | 154 | 91.12 | 2 |
| Media | 22.74 | 14.2 | 182.9 | 364 | 198.30 | 231.5 | 130.413 | 3.9 |
| DS | 11.49 | 4.75 | 90.25 | 143.07 | 89.54 | 96.12 | 72.71025 | 3.03 |

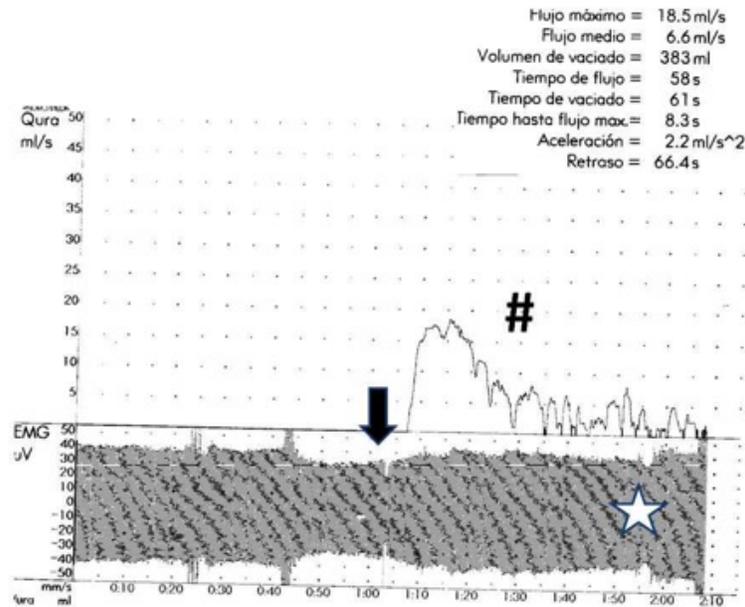
Note que la capacidad vesical calculada (Equivalente a Capacidad Cistométrica Máxima=Volumen miccional Máximo+Orina residual) fue tan elevada como de 595cc±215.78, siempre con elevados residuos postmicción mayores a 130±73%. A diferencia de pacientes con detrusor hipocntráctil, las pacientes refieren volúmenes miccionales máximos de 364±143cc en el diario vesical. ID (identificador del caso); Q_{max} (flujo máximo de orina durante una micción); FU (frecuencia urinaria); DS (desviación estándar).

Figura 1. Trazo de uroflujometría con EMG de superficie en paciente con síndrome de Fowler



Observe la relajación inicial (flecha), el retraso en el Q_{máx} (gato). Muestra flujo intermitente y la falta de relajación esfinteriana con hipertonía irregular y pausas ocasionales (estrella).

Figura 2. Trazo de uroflujometría con EMG de superficie en paciente con síndrome de Fowler



Observe la falta de relajación con intento fallido de relajación antes de iniciar la micción (flecha), el retraso en el Q_{máx} dentro de lo normal pero alargado (gato). Muestra flujo intermitente y la falta de relajación esfinteriana con hipertonía irregular (estrella).

Discusión

El ciclo vesical de almacenamiento urinario y micción se deben a la correcta interacción y coordinación de la vejiga urinaria, la uretra, el esfínter liso interno y el esfínter uretral externo. Tal coordinación es mediada por un complejo circuito neural entre el cerebro, la médula espinal y los ganglios periféricos.^(12,13) La información de los receptores sensoriales es enviada a través de fibras Aδ y fibras C, a la médula espinal en donde se activan reflejos espinales (interneuronas),⁽¹⁴⁾ que además reclutan a neuronas del núcleo somático de Onuf para activar al esfínter externo de la uretra y mantener el cerrado uretral (reflejo guardián). Existen neuronas aferentes secundarias que proyectan la información a sitios supraespinales que también son activadas.⁽¹³⁾ La toma de decisión de orinar involucra múltiples áreas corticales.⁽¹⁵⁾ Una vez que la corteza ha decidido que se lleve a cabo la micción,⁽¹⁵⁾ se activan vías descendentes a la médula espinal, estimulando la actividad del detrusor y facilitando la relajación esfinteriana. Terminada la micción la actividad del circuito nervioso de la micción vuelve al modo de llenado.^(16,17) Estudios experimentales en animales indican que el almacenamiento vesical esta modulado por reflejos medulares, mientras que la micción está mediada por un gran círculo de reflejos espino-bulbo-espinales pasando a través de la coordinación de la parte rostral del cerebro.⁽¹⁸⁾ Durante el llenado vesical, las señales aferentes vesicales sacras aumentan en intensidad hasta que exceden el umbral en la sustancia gris periacueductal (SGP) como ha sido confirmado por Tai *et al.*,⁽¹⁹⁾ en ausencia de cualquier influencia de control, se dispara el reflejo de micción: La SGP activa el centro pontino de la micción (CPM) o núcleo

de Barrington, el esfínter uretral se relaja, la vejiga se contrae y se produce la micción.⁽²⁰⁾ La relajación de la salida uretral es mediada por activación de reflejos de la vía parasimpática a la uretra que produce liberación de óxido nítrico (transmisor inhibitorio),⁽²¹⁾ así como por eliminación del impulso excitatorio adrenérgico y somático (nicotínico) hacia la uretra.⁽²²⁾

La EMG en el síndrome de Fowler muestra un tono de actividad continua, se piensa que esta actividad autónoma excitatoria es transmitida por la aferencia del nervio pudendo, obstruyendo la uretra e inhibiendo la aferencia vesical.⁽³⁾ El síndrome de Fowler se considera una anormalidad del esfínter externo, que a menudo es hipertrófico, Fowler *et al.*, reportaron desde 1985 ráfagas de desaceleración en la EMG del esfínter uretral externo.⁽⁴⁾ Este tipo de actividad en la EMG del esfínter externo, antiguamente conocido como “pseudohipertonía del esfínter” fue caracterizado por Fowler *et al.*, como un complejo de dos componentes: 1) descargas repetitivas, 2) ráfagas de desaceleración. Al analizar los trazos de EMG se concluye que este patrón bizarro de descargas repetitivas semejantes a las descargas miotónicas, se deben más bien a la difusión efáptica de la excitación entre la fibras musculares esfinterianas, más que al impulso motor del nervio pudendo.⁽⁴⁾

Gad *et.al.*, han demostrado en animales que las redes neuronales sensitivo-motoras que controlan la vejiga urinaria y la locomoción, tienen una alta integración neurofisiológica, y que ambas funciones, micción y locomoción están moduladas por el impulso sensorial del nervio pudendo y el nervio tibial.⁽²³⁾ Estudios en gatos y en humanos con lesión medular han demostrado que la activación eléctrica del nervio pudendo puede mediar activación o inhibición de la actividad vesical.⁽²⁴⁾ Dependiendo de la

frecuencia del estímulo se produce inhibición vesical (3 a 15 Hz) o activación vesical (20 a 33 Hz).^(24,25) Lo anterior sugiere fuertemente la hipótesis de que la continua difusión efáptica de la excitación entre la fibras musculares esfinterianas provoca impulso aferente continuo en el nervio pudendo, en el núcleo somático de Onuff, así como en los centros supraespinales como la SGP, provocando hipocontractilidad refleja del detrusor, un “falso reflejo guardián”, que acompaña a la falla en la relajación del esfínter, resultando en retención crónica de orina con sus consecuencias.

Respecto al Q_{máx} es interesante observar que la media de esta serie fue de 22.74±11.49 cc/s, contrario a lo esperado por la hipertonia esfinteriana, sin embargo esto puede ser explicado por compensación de las pacientes con micción con pinza abdominal, como se puede observar en las figuras 1 y 2. En nuestra serie la capacidad vesical calculada (Capacidad Cistométrica Máxima=Volumen miccional Máximo+Orina residual) fue tan elevada como de 595 cc±215.78, sin embargo a diferencia de pacientes con detrusor hipocontráctil, nuestras pacientes refieren volúmenes miccionales máximos de 364±143 cc en el diario vesical. Además, todas las mujeres de nuestra serie tuvieron antecedente de retención urinaria aguda, aunque se desconoce el volumen urinario retenido, todas ellas presentan residuos postmicción elevados de hasta 231.50±96.12 cc que representan una media de 130±73% de orina residual, que debe considerarse durante el planteamiento diagnóstico (ver tablas 1 y 2). Fusco *et al.*, han encontrado que la obstrucción infravesical crónica provoca remodelación vesical por cambios histológicos y moleculares en el urotelio, suburotelio, músculo detrusor, matriz extracelular del detrusor y los nervios

vesicales, lo cual puede explicar las alteraciones miccionales presentadas en el diario vesical en nuestra serie.⁽²⁶⁾

Swinn *et al.*, realizaron una encuesta a 112 mujeres jóvenes con historia de retención urinaria. Encontraron que el factor desencadenante más frecuente fue cirugía ginecológica bajo anestesia general.⁽¹¹⁾ En nuestra serie ocurrió solo en 40% de casos (4/10), un caso con reparación perineal por trauma obstétrico con fórceps, dos pacientes con antecedente de cesárea y una con historia de cistopexia. La historia clínica, la sintomatología, el diario vesical, la uroflujometría con EMG de superficie y el residuo postmicción fueron usadas para hacer el diagnóstico en nuestra serie,⁽¹⁰⁾ sin embargo no se confirmó el diagnóstico mediante urodinámia invasiva.

Electromiografía (EMG) de superficie

El síndrome doloroso crónico pélvico/prostatitis tipo III (SDCP/PCTIII) en hombres comparte similitudes con el síndrome de Fowler, pues también presenta hipertonia de los MPP y se considera una disautonomía parasimpática.⁽²⁷⁾ El diagnóstico del SDCP/PCTIII incluye EMG de los MPP, usando aguja concéntrica o con transductor transrectal,⁽²⁸⁾ nuestro grupo ha demostrado que usando la EMG de superficie con parches cutáneos, los resultados obtenidos son muy aproximados a los resultados obtenidos con EMG de aguja concéntrica, sin embargo se requiere una técnica depurada y experiencia del personal.^(28,29) En el presente estudio, ocurre algo semejante a los que encontramos en hombres, las imágenes de la EMG de superficie de nuestras pacientes son suficientemente demostrativas para inferir el

estado del esfínter uretral externo, aun cuando se registran múltiples unidades motoras de la musculatura del piso pélvico simultáneamente. Con la EMG de superficie podemos evitar el uso de agujas que es altamente incomodo y en ocasiones muy doloroso para las pacientes.

Conclusiones

El síndrome de Fowler es una entidad poco conocida y subdiagnosticada, se presenta como un cuadro de retención urinaria crónica acompañado de infecciones urinarias de repetición, en ausencia de uropatía obstructiva baja. El diagnóstico es posible por urodinámica no invasiva como la uroflujometría con EMG de superficie, la medición del residuo postmicción y el uso del diario vesical. En caso de duda diagnóstica se sugiere practicar estudio urodinámico completo.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. **Osman NI, Chapple CR.** Fowler's syndrome--a cause of unexplained urinary retention in young women? *Nat Rev Urol.* 2014 Feb;11(2):87-98. doi: <https://doi.org/10.1038/nrurol.2013.277>
2. **Fowler CJ, Kirby RS.** Abnormal electromyographic activity (decelerating burst and complex repetitive discharges) in the striated muscle of the urethral sphincter in 5 women with persisting urinary retention. *Br J Urol.* 1985 Feb;57(1):67-70. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1985.tb08988.x>
3. **Fowler CJ, Christmas TJ, Chapple CR, Parkhouse HF, Kirby RS, Jacobs HS.** Abnormal electromyographic activity of the urethral sphincter, voiding dysfunction, and polycystic ovaries: a new syndrome? *BMJ.* 1988 Dec 3;297(6661):1436-8. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.297.6661.1436>
4. **Fowler CJ, Kirby RS, Harrison MJ.** Decelerating burst and complex repetitive discharges in the striated muscle of the urethral sphincter, associated with urinary retention in women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1985 Oct;48(10):1004-9. doi: <https://dx.doi.org/10.1136%2Fjnnp.48.10.1004>
5. **Kavia RBC, Datta SN, Dasgupta R, Elneil S, Fowler CJ.** Urinary retention in women: its causes and management. *BJU Int.* 2006 Feb;97(2):281-7. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2006.06009.x>
6. **Osman NI, Chapple CR, Abrams P, Dmochowski R, Haab F, Nitti V, et al.** Detrusor underactivity and the underactive bladder: a new clinical entity? A review of current terminology, definitions, epidemiology, aetiology, and diagnosis. *Eur Urol.* 2014 Feb;65(2):389-98. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.10.015>

7. **Shin JI.** Fowler's syndrome--progesterone deficiency or oestrogen excess? *Nat Rev Urol.* 2014 Oct;11(10):553. doi: <https://doi.org/10.1038/nrurol.2013.277-c1>
8. **Kirby RS, Fowler CJ, Gosling JA, Bannister R.** Bladder dysfunction in distal autonomic neuropathy of acute onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1985 Aug 1;48(8):762-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.48.8.762>
9. **Sánchez-García O, López-Juárez R, Rodríguez-Castelán J, Corona-Quintanilla DL, Martínez-Gómez M, Cuevas-Romero E, et al.** Hypothyroidism impairs somatovisceral reflexes involved in micturition of female rabbits. *Neurourol Urodyn.* 2018 Nov;37(8):2406-13. doi: <https://doi.org/10.1002/nau.23594>
10. **Clothier JC, Wright AJ.** Dysfunctional voiding: the importance of non-invasive urodynamics in diagnosis and treatment. *Pediatr Nephrol.* 2018 Mar;33(3):381-94. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3679-3>
11. **Swinn MJ, Wiseman OJ, Lowe E, Fowler CJ.** The cause and natural history of isolated urinary retention in young women. *J Urol.* 2002 Jan;167(1):151-6. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)65402-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)65402-X)
12. **Yoshimura N, Seki S, Erickson KA, Erickson VL, Hancellor MB, de Groat WC.** Histological and electrical properties of rat dorsal root ganglion neurons innervating the lower urinary tract. *J Neurosci.* 2003 May 15;23(10):4355-61. doi: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.23-10-04355.2003>
13. **Blok BF, Willemsen AT, Holstege G.** A PET study on brain control of micturition in humans. *Brain.* 1997 Jan;120 (Pt 1):111-21. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/120.1.111>
14. **Chen Z, Anderson DL, Faison WL, Baer PG.** Biphasic urethral sphincter responses to acetic acid infusion into the lower urinary tract in anesthetized cats. *J Urol.* 2001 Oct;166(4):1539-48. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)65827-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)65827-2)
15. **Shy M, Fung S, Boone TB, Karmonik C, Fletcher SG, Khavari R.** Functional magnetic resonance imaging during urodynamic testing identifies brain structures initiating micturition. *J Urol.* 2014 Oct;192(4):1149-54. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.04.090>
16. **Valentino RJ, Wood SK, Wein AJ, Zderic SA.** The bladder-brain connection: putative role of corticotropin-releasing factor. *Nat Rev Urol.* 2011 Jan;8(1):19-28. doi: <https://doi.org/10.1038/nrurol.2010.203>
17. **Rickenbacher E, Baez MA, Hale L, Leiser SC, Zderic SA, Valentino RJ.** Impact of overactive bladder on the brain: central sequelae of a visceral pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Jul 29;105(30):10589-94. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0800969105>
18. **de Groat WC, Wickens C.** Organization of the neural switching circuitry underlying reflex micturition. *Acta Physiol (Oxf).* 2013 Jan;207(1):66-84. doi: <https://doi.org/10.1111/apha.12014>
19. **Tai C, Wang J, Jin T, Wang P, Kim S-G, Roppolo JR, et al.** Brain Switch for Reflex Micturition Control Detected by fMRI in Rats. *J Neurophysiol.* 2009 Nov;102(5):2719-30. doi: <https://dx.doi.org/10.1152/Jn.00700.2009>
20. **Wood SK, Baez MA, Bhatnagar S, Valentino RJ.** Social stress-induced bladder dysfunction: potential role of corticotropin-releasing factor. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009 May;296(5):R1671-1678. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.91013.2008>
21. **Beckel JM, Holstege G.** Neurophysiology of the lower urinary tract. *Handb Exp Pharmacol.* 2011;(202):149-69. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-642-16499-6_8

22. **de Groat WC, Griffiths D, Yoshimura N.** Neural control of the lower urinary tract. *Compr Physiol.* 2015;5(1):327–96. doi: <https://doi.org/10.1002/cphy.c130056>
23. **Gad PN, Roy RR, Zhong H, Gerasimenko YP, Taccola G, Edgerton VR.** Neuromodulation of the neural circuits controlling the lower urinary tract. *Exp Neurol.* 2016;285(Pt B):182–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.06.034>
24. **McGee MJ, Grill WM.** Modeling the spinal pudendo-vesical reflex for bladder control by pudendal afferent stimulation. *J Comput Neurosci.* 2016;40(3):283–96. doi: <https://doi.org/10.1007/s10827-016-0597-5>
25. **Yoo PB, Horvath EE, Amundsen CL, Webster GD, Grill WM.** Intraurethral Activation of Excitatory Bladder Reflexes in Persons with Spinal Cord Injury. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009;2009:6781–4. doi: <https://dx.doi.org/10.1109%2FEMBS.2009.5333982>
26. **Fusco F, Creta M, De Nunzio C, Iacovelli V, Mangiapia F, Li Marzi V, et al.** Progressive bladder remodeling due to bladder outlet obstruction: a systematic review of morphological and molecular evidences in humans. *BMC Urol.* 2018 Mar 9;18(1):15. doi: <https://doi.org/10.1186/s12894-018-0329-4>
27. **Yilmaz U, Liu Y-W, Berger RE, Yang CC.** Autonomic nervous system changes in men with chronic pelvic pain syndrome. *J Urol.* 2007 Jun;177(6):2170–4; discussion 2174. doi: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.01.144>
28. **Hetrick DC, Glazer H, Liu Y-W, Turner JA, Frest M, Berger RE.** Pelvic floor electromyography in men with chronic pelvic pain syndrome: a case-control study. *Neurourol Urodyn.* 2006;25(1):46–9. doi: <https://doi.org/10.1002/nau.20162>
29. **Pérez-Martínez C, Vargas-Díaz IB.** Estudio caso-control de electromiografía del piso pélvico en pacientes con síndrome doloroso pélvico crónico. *Rev Mex Urol.* 2008;68(4):225–8.