



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA
"TOR VERGATA"**

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

DOTTORATO DI RICERCA IN: "*TERAPIE AVANZATE IN CHIRURGIA E
RIABILITAZIONE DEL PAVIMENTO PELVICO FEMMINILE*"

CICLO DEL CORSO DI DOTTORATO

XX

**LA NEUROMODULAZIONE SACRALE NELLE DISFUNZIONI
DEL PAVIMENTO PELVICO**

DOTT.: MASSIMILIANO AGOSTINI

Coordinatore: Prof. **EMILIO PICCIONE**

Docente Guida/Tutor: Prof. **EMILIO PICCIONE** / Prof. **MAURO CERVIGNI**

INDICE

Abstract	5
Introduzione.	7
Anatomia e Fisiologia delle Basse Vie Urinarie	8
Livelli Spinali	10
Via efferente.	10
Via afferente	11
Centri Pontini.	11
Controllo Soprapontino	12
Meccanismi Riflessi che Controllano la Minzione.	13
Riflessi di riempimento	13
Riflessi di svuotamento	13
Evoluzione storica della terapia funzionale per la Disfunzione delle Basse Vie Urinarie.	15
Stimolazione intravesicale	16
Stimolazione dei nervi pelvici	16
Stimolazione delle radici dei Nervi Sacrali	16
Deafferentazione dei nervi sacrali	17
Neuromodulazione Sacrale.	18
Metodi e tecniche per la Stimolazione dei nervi sacrali	19
Anatomia del Sacro.	19
Sacro Posteriore.	20
Forame Sacrale.	18
Sacro Anteriore.	21
Localizzazione del Forame Sacrale	22
Reperi Anatomici.	22
Reperi Radiologici.	24
PNE Test	24

Impianto di Neurostimolatori.	26
Applicazione Clinica della Neuromodulazione Sacrale	27
Indicazioni.	27
Valutazione	27
Risultati della Neuromodulazione Sacrale.	29
Incontinenza da urgenza.	29
Ritenzione Urinaria Cronica.	30
Dolore.	31
Efficacia a Lungo Termine	31
Risultati nella Vescica Neurologica.	32
Fattori Predittivi per la Neuromodulazione Sacrale	32
Complicazioni della Neuromodulazione Sacrale	33
Complicazioni della Valutazione dei nervi periferici.	33
Complicazioni della Neuromodulazione Sacrale.	34
Dolore	35
Infezione.	35
Problemi da danno nervoso.	35
Problemi Tecnici e Complicazioni legate all'apparecchio	36
Revisione chirurgica.	37
Conclusioni	37
Costi della Neuromodulazione Sacrale.	38
Problemi Generali nei Costi della Incontinenza da urgenza.	38
Costi Attesi per Paziente del trattamento con impianto di Stimolatore dei nervi sacrali ..	39
Materiali e Metodi	41
Risultati	42
Conclusioni	52
Bibliografia.	53

Abstract

La disfunzione vescico-uretrale rappresenta un importante problema nella pratica medica quotidiana a causa dei disturbi psicologici, i costi sociali e l'elevato impatto sulla qualità di vita. Recentemente, la neuromodulazione sacrale, cioè la stimolazione elettrica dei nervi sacrali, sembra rappresentare un'alternativa nei casi di iperattività vescicale idiomatica resistente alla terapia medica.

Il meccanismo di azione è soltanto parzialmente noto, ma sembra coinvolgere la modulazione nel midollo spinale per via della stimolazione degli interneuroni inibitori.

La prima tappa è rappresentata da un test di prova (PNE test). Comprende l'applicazione di un elettrodo monopolare temporaneo quale test diagnostico per determinare la sede migliore per l'impianto e per verificare, dopo un periodo di applicazione della neuromodulazione di 7-14 giorni la risposta clinica. Se il test di simulazione è efficace, viene impiantato un elettrodo quadripolare connesso ad un neuromodulatore definitivo.

L'iperattività vescicale idiomatica rappresenta la principale indicazione per questa tecnica. I pazienti che hanno le minori probabilità di beneficiare da questa procedura sono coloro con lesioni spinali complete o quasi complete, mentre le lesioni spinali incomplete sembrano rappresentare una potenziale indicazione. Questa tecnica è attualmente indicata anche nei casi di ritenzione cronica non ostruttiva e nella sindrome del dolore pelvico cronico.

Quando si effettua la selezione, oltre tre quarti dei pazienti hanno mostrato una risposta clinicamente significativa con una riduzione di almeno 50% nella frequenza di episodi di incontinenza, ma i risultati variano in base alla metodica di valutazione di ciascun Autore. Dal punto di vista economico, l'investimento iniziale per l'apparecchiatura è ammortizzato nel medio termine dalla riduzione dei costi legati alla disfunzione delle basse vie urinarie. Infine, questa tecnica richiede un attento follow-up ed adattamenti dei parametri elettrici per ottimizzare l'equilibrio tra i sistemi neurologici.

Parole chiave: vescica neurogenica; terapia di stimolazione elettrica; disfunzione minzionale; incontinenza urinaria da urgenza; ritenzione urinaria.

Abstract

Vesico-urethral dysfunction is a major problem in daily medical practice due to its psychological disturbances, its social costs and its high impact on quality of life. Recently, sacral neuromodulation, namely the electrical stimulation of the sacral nerves, appears to have become an alternative for radical bladder surgery particularly in cases of idiopathic bladder overactivity. The mechanism of action is only partially understood but it seems to involve a modulation in the spinal cord due to stimulation of inhibitory interneurons.

Temporary sacral nerve stimulation is the first step. It comprises the temporary application of neuromodulation as a diagnostic test to determine the best location for the implant and to control the integrity of the sacral root. If test stimulation is successful, a permanent device is implanted. This procedure is safe in experienced hands.

So-called idiopathic bladder overactivity still the major indication for this technique. Patients not likely to benefit from the procedure were those with complete or almost complete spinal lesions, but incomplete spinal lesions seemed to be a potential indication. This technique is now also indicated in the case of idiopathic chronic retention and chronic pelvic pain syndrome.

When selection is performed, more than three-quarters of the patients showed a clinically significant response with 50% or more reduction in the frequency of incontinent episodes, but the results vary according to the author's mode of evaluation. From the economic point of view, the initial investment in the device is amortized in the mid-term by savings related to lower urinary tract dysfunction.

Finally, this technique requires an attentive follow-up and adjustments to the electric parameters so as to optimize the equilibrium between the neurological systems.

Keywords: Bladder neurogenic; electric stimulation therapy; voiding dysfunction; urinary urge incontinence; urinary retention.

Introduzione

La disfunzione vescico-uretrale rappresenta un importante problema nella pratica medica quotidiana a causa dei disturbi psicologici, i costi sociali e l'elevato impatto sulla qualità di vita. Una complessa rete neuro-anatomica presiede ai rapporti tra i centri spinali, pontini e sopra-pontini, ed i sistemi vegetativi e somatici. Questa complessa serie di interazioni ha come scopo quello di garantire una normale fase di riempimento e svuotamento della vescica al fine di garantire la continenza e la minzione, e di conseguenza la normalità delle alte vie urinarie. Recentemente, la neuromodulazione sacrale sembra rappresentare una valida alternativa nel trattamento delle disfunzioni del basso tratto urinario. Il meccanismo di azione è soltanto parzialmente noto, ma sembra coinvolgere la modulazione nel midollo spinale per via della stimolazione degli interneuroni inibitori. Questa tecnica è attualmente indicata nel trattamento della vescica iperattiva asciutta e bagnata, ma anche nei casi di ritenzione cronica non ostruttiva e nella sindrome del dolore pelvico cronico.

Anatomia e Fisiologia delle basse vie urinarie

Il tratto urinario inferiore possiede due funzioni principali: quella di serbatoio per l'urina e quella di periodica eliminazione della stessa. Queste due funzioni sono regolate da un complesso sistema di controllo neurale che comprende una via centrale con sede nel midollo spinale, nel ponte e nel cervello, oltre alle vie neurali periferiche autonome e somatiche. Questo sistema di controllo funziona come un circuito ad interruttore per mantenere un rapporto sinergico tra la vescica e ed il complesso sfinterico uretrale. Per via di queste complesse regolazioni neurali, il controllo da parte del sistema nervoso centrale del tratto urinario inferiore è suscettibile di diversi disturbi neurologici che, all'interno di un'ampia gamma di terapie non invasive, possono essere migliorati.

Il riempimento e la periodica eliminazione dell'urina dipendono dall'attività reciproca di due unità funzionali del tratto urinario inferiore: un serbatoio, la vescica; una via di uscita rappresentata dal collo vescicale e dai muscoli sfinterici lisci e striati dell'uretra. Durante la fase di riempimento, il complesso sfinterico uretrale e la muscolatura del pavimento pelvico sono contratti e la muscolatura liscia della vescica è quiescente, permettendo che la pressione intravescicale rimanga bassa per una ampia gamma di volumi vescicali. Durante la minzione volontaria, l'evento iniziale è il rilassamento del pavimento pelvico e dei muscoli striati uretrali, seguito dalla contrazione del muscolo detrusore e l'apertura del collo vescicale. Tale attività è mediate da tre gruppi di nervi periferici: i nervi parasimpatici (pelvici), simpatici (ipogastrici) e somatici (pudendi) (Fig. 1). Questi nervi contengono anche assoni afferenti che originano nel tratto urinario inferiore e sono coinvolti nell'iniziare la minzione.

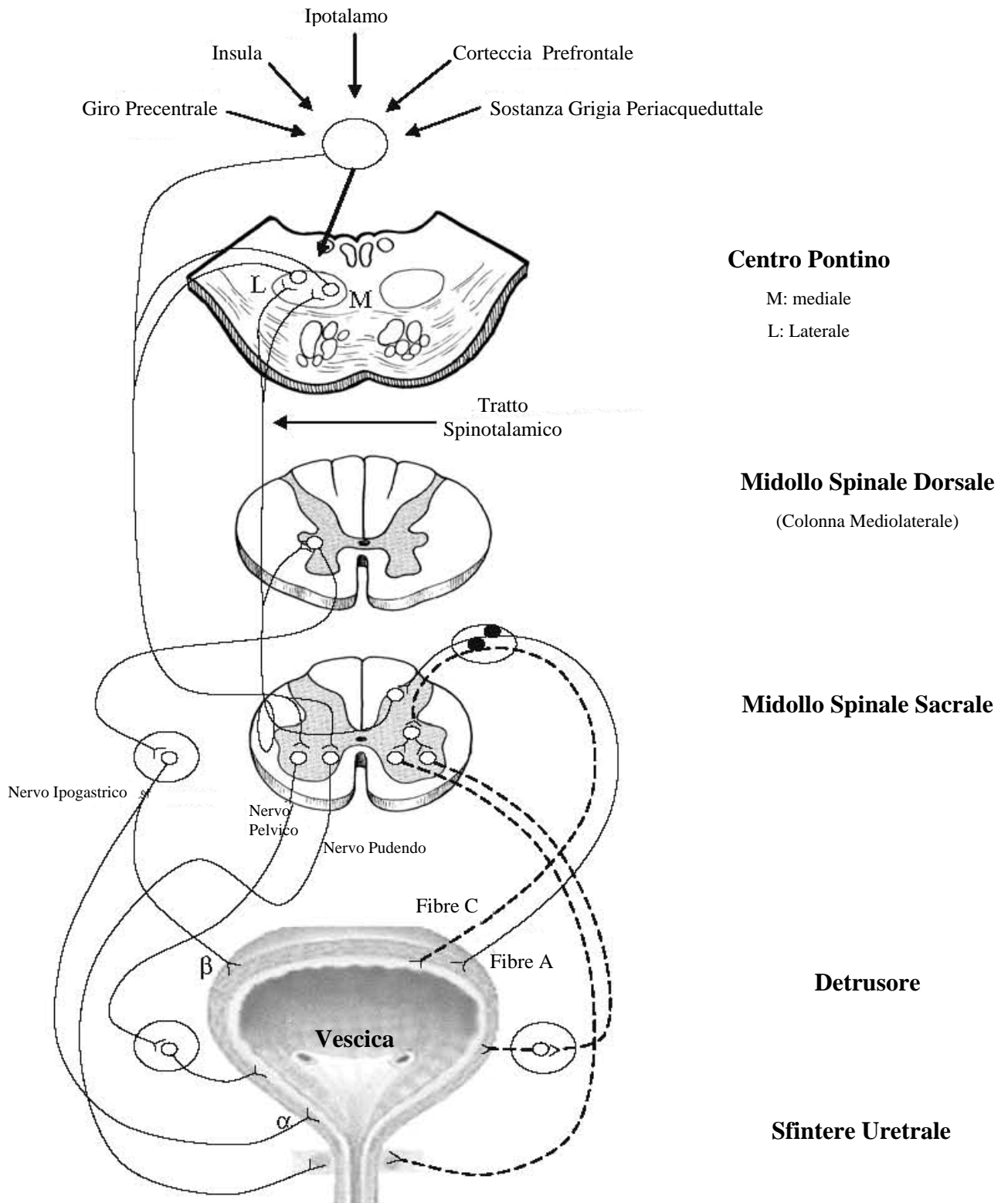


Fig. 1: Anatomia e fisiologia delle basse vie urinarie

Livelli Spinali

Via Efferente

La *via efferente parasimpatica* rappresenta il principale input eccitatorio per la vescica. Gli assoni pregangliari parasimpatici originano nella colonna intermedio-laterale del midollo spinale da S2 a S4 e terminano nei neuroni postgangliari della parete vescicale e nel plesso pelvico (82). Il principale neurotrasmettitore rilasciato dalle terminazioni nervose parasimpatiche postgangliari è l'acetilcolina. L'acetilcolina può agire su differenti sottotipi di recettori muscarinici del detrusore, tra cui quelli M3 sono i più importanti nella mediazione delle contrazioni del muscolo liscio vescicale evocate per via neurale (31).

I *neuroni simpatici pregangliari* sono localizzati nella colonna intermedio-laterale del midollo spinale da T11 a L2. Essi formano collegamenti sinaptici con neuroni postgangliari e neuroni gangliari mesenterici inferiori nei gangli paravertebrali e pelvici. Le terminazioni simpatiche postgangliari rilasciano noradrenalina che agisce sui recettori alfa-1 vescicali ed uretrali, e recettori beta-2 adrenergici a livello del detrusore. L'effetto della noradrenalina sui primi è la contrazione della muscolatura liscia della base vescicale e dell'uretra. La noradrenalina, attraverso l'azione dei Beta 2 recettori, può anche rilasciare il detrusore.

Le *vie efferenti somatiche*, che originano dai motoneuroni nel nucleo di Onuf del corno anteriore nel midollo spinale da S2 a S4, innervano lo sfinterico striato uretrale e la muscolatura del pavimento pelvico. Le terminazioni nervose somatiche utilizzano come neuromediatore l'acetilcolina, che agisce sui recettori nicotinici inducendo la contrazione muscolare. Lo sfintere striato uretrale riceve anche fibre noradrenergiche dai nervi simpatici. L'attivazione combinata della via simpatica e somatica aumenta la resistenza a livello del complesso cervico-uretrale e contribuisce alla continenza urinaria. Lo sfintere striato (attraverso il nervo pudendo) è l'elemento unico per la continenza e la minzione volontaria.

Via afferente

Le informazioni sensitive riguardanti lo stato di riempimento della vescica sono inviate al midollo spinale tramite assoni afferenti nei nervi pelvici ed ipogastrici, che possiedono somi neuronali nei gangli delle radici dorsali ai livelli segmentali da S2 a S4 e da T11 a L2. Le fibre afferenti nel nervo pelvico trasportano gli impulsi dai recettori di tensione nella parete vescicale ai neuroni nel corno dorsale del midollo spinale. Questi sono soprattutto piccoli assoni mielinici (fibre A δ) (38)(89) e non mielinici (fibre C) (22). In numerose specie di mammiferi compreso l'uomo, il normale riflesso della minzione è mediato principalmente da fibre afferenti A δ che rispondono alla distensione vescicale (76). Le fibre C, che hanno una soglia meccanica elevata, sono in genere non responsive alla distensione vescicale e pertanto sono chiamate fibre C silenti, ma rispondono agli stimoli chimici, dolorosi o termici (44)(60).

Centri Pontini

Tra i centri sub-encefalici coinvolti nel controllo della minzione (Fig. 1), i più importanti sono localizzati a livello pontino (6)(11). Questa zona del tegumento riceve vie afferenti dai collaterali spino-talamici (dal corno dorsale, lamine I e IV) per formare il riflesso spino-pontospinale o « riflesso A » di Bradley (22). Due centri pontini sono stati descritti nei mammiferi (82). Il primo è localizzato nella parte mediale del tegumento dorsolaterale pontino, ed è pertanto chiamato regione M o Centro pontino della Minzione (Pontine Micturitional Center, PMC) (96). Il PMC si proietta alla colonna sacrale intermedio-laterale, in cui sono localizzati il centro parasimpatico collegato ai motoneuroni vescicali e alla colonna sacrale intermedio-ventrale. Il PMC è coinvolto nella fase minzionale. La proiezione eccitatoria del PMC ai motoneuroni vescicali è responsabile dell'aumento della pressione intravesicale durante la minzione. Il rilasciamento dello sfintere uretrale striato durante la minzione è dovuto alla proiezione eccitatoria agli interneuroni inibitori nella commissura grigia dorsale del midollo.

Il secondo centro pontino, localizzato più ventralmente e più lateralmente nel tegumento pontino rispetto al PMC, è coinvolto nella raccolta delle urine durante la continenza. Durante la fase di riempimento, il Centro-L o Centro di Raccolta Pontina (Pontine Storage Center, PSC) agisce tramite proiezione eccitatoria diretta allo sfintere uretrale nel nucleo di Onuf (70).

Controllo Sovrapontino

Diverse altre strutture centrali localizzate nel mesencefalo e nella corteccia cerebrale sono considerate essere coinvolte nel controllo della funzionalità delle basse vie urinarie. A livello mesencefalico, la sostanza grigia periacqueduttale (PAG) è considerata essere il principale centro coinvolto nel controllo della minzione. Si pensa che il PAG agisca come relais centrale integrato sensitivo-motorio del riflesso della minzione, per via della ricezione di informazioni sensitive riguardanti il riempimento vescicale e la proiezione diretta al PMC (10).

Nella regione anteriore, la struttura più documentata è la regione pre-ottica dell'ipotalamo, che si pensa abbia un ruolo nella fase di inizio della minzione attraverso proiezione diretta al PMC. Inoltre, il giro cingolato o anteriore, l'amigdala, il nucleo della stria terminale ed i nuclei settali sono in grado se stimolati, si provocare la contrazione vescicale (11). La parte supero-mediale e supero-laterale del giro precentrale sembrano essere coinvolti nel controllo volontario del pavimento pelvico e nel ponzamento, rispettivamente. Infine, il ruolo esatto del cervelletto non è del tutto chiaro, ma sono stati proposti contributi sia afferenti che efferenti al riflesso della minzione (97).

Meccanismi Riflessi che Controllano la Minzione

Riflessi della fase di riempimento

La vescica agisce da reservoir a bassa pressione durante la raccolta delle urine grazie all'effetto combinato della visco-elasticità della parete vescicale e la quiescenza della via parasimpatica verso la vescica. La continenza durante il riempimento della vescica è rinforzata dall'attivazione di una via spinale riflessa sacro-toraco-lombare intersegmentale, iniziata da fibre afferenti legate al recettore di tensione della vescica, che stimola le vie efferenti simpatiche, mediando così un'inibizione dell'attività vescicale ed una contrazione del collo vescicale e dell'uretra prossimale.

Allo stesso tempo, l'attivazione dei motoneuroni pudendi durante il riempimento vescicale induce una contrazione dello sfintere striato dell'uretra ed in generale di tutta la muscolatura del pavimento pelvico, che contribuiscono al mantenimento della continenza urinaria.

Oltre a questi riflessi spinali di continenza, un centro sovraspinale per il riempimento localizzato nel ponte dorso-laterale è coinvolto nei meccanismi di continenza attraverso vie discendenti che attivano i motoneuroni pudendi per aumentare la resistenza uretrale (Fig. 1).

Riflessi della fase di svuotamento

Quando il volume della vescica raggiunge un riempimento congruo, una attività afferente intensa che origina nei meccanocettori vescicale stimola il riflesso della minzione, costituito da vie riflesse spino-bulbo-spinali che attraversano il centro pontino della minzione. L'attivazione del centro pontino della minzione induce una stimolazione delle vie parasimpatiche sacrali che portano alla contrazione vescicale, ed in secondo luogo una inibizione delle vie simpatiche e somatiche che rilasciano la via di efflusso uretrale e vescicale. Prima di raggiungere il centro pontino della minzione, stimoli afferenti dal midollo spinale passano attraverso un centro di relais integrato nella sostanza grigia periacqueduttale.

Tale centro agisce da interruttore “on-off” attivato dagli stimoli afferenti derivati dai meccanocettori vescicali, e riceve inoltre stimoli eccitatori ed inibitori dalle aree cerebrali (Fig. 1).

La minzione è facilitata inoltre da un riflesso uretro-vescicale che origina da fibre afferenti uretrali stimolati dal flusso di urine in uretra, che amplifica le contrazioni vescicali.

La soppressione dell'attività dello sfintere uretrale striato durante la minzione è dovuta soprattutto alla proiezione diretta del centro pontino della minzione agli interneuroni inibitori sacrali nella commissura grigia dorsale, detta anche colonna intermedio-mediale. Questi interneuroni inibitori, localizzati al livello della commissura grigia dorsale, a loro volta inibiscono i motoneuroni sfinterici nel nucleo di Onuf durante la minzione.

Evoluzione storica della terapia funzionale per la Disfunzione delle Basse Vie Urinarie

Stimolazione del midollo spinale

Fu Budge nel 1858 a scoprire il concetto di “riflesso della minzione” stimolando il sistema nervoso. Grazie ai progressi tecnologici messi a punto da Oersted nel 1820 e soprattutto da Faraday nel 1821, egli fu in grado di attivare le contrazioni vescicali usando la stimolazione elettrica nella regione sacrale del midollo spinale (103). Oltre un secolo più tardi nel 1972, Friedman (50) eseguì la stimolazione selettiva della vescica nel modello animale tramite l’impianto di elettrodi bipolari nel midollo spinale. Le fibre pregangliari parasimpatiche che innervano il muscolo detrusore emergono dalla colonna ventro-intermediale del midollo spinale, mentre le fibre efferenti somatiche che innervano lo sfintere uretrale provengono dal nucleo di Onuf (corno anteriore del 3[^] e 4[^] segmento sacrale). La diversa localizzazione di questi due gruppi di motoneuroni premise la stimolazione selettiva della vescica. Incoraggiato da questi risultati, Grimes (55) operò cinque pazienti con lesioni midollari impiantando due elettrodi bipolari a 2.5 mm di profondità a livello di S2. Quattro pazienti furono in grado di urinare tramite stimolazione. Il risultato clinico variava drasticamente secondo la posizione degli elettrodi (54). Inoltre, la bassa selettività della stimolazione rimane un importante problema di questa tecnica, che non riesce ad evitare sistematicamente la contrazione simultanea dello sfintere striato vescicale.

Alcuni Autori stanno rivalutando questa tecnica abbandonata, poiché permette la stimolazione elettiva dei motoneuroni del muscolo detrusore, inducendo pertanto una minzione efficiente senza la necessità di eseguire una rizotomia posteriore (53)(126).

Stimolazione Intravesicale

Nel 1878, Saxtorph introdusse il concetto di stimolazione diretta della parete vescicale (e le sue terminazioni nervose) per indurre la contrazione del detrusore ed attivare la minzione nei pazienti affetti da ritenzione urinaria (103). Nel 1954, tuttavia, McGuire notò che i risultati variavano in base alla posizione o al volume degli elettrodi, oltre che alle caratteristiche della stimolazione (103). Dal 1959, Boyce e Lathem (19) continuarono questi sforzi, come anche Bradley che disegnò un sistema di impianto usato inizialmente nel cane e poi nell'uomo (21). Recentemente, Jiang e Linstrom (78) hanno mostrato che la stimolazione intravesicale potrebbe essere usata per attivare una vescica neurologica, in particolare nei pazienti con spina bifida.

Stimolazione dei Nervi Pelvici

Nel 1957, Ingersoll (74) eseguì la stimolazione unilaterale di un nervo pelvico. Tale tecnica, conosciuta con il nome di tecnica Burgele-Ichim-Demetrescu (81), è teoricamente possibile ed alcuni pazienti hanno tratto beneficio da questi impianti (minzione elettro-stimolata). Tuttavia, la complessità nell'approccio dei nervi pelvici e la loro fragilità rende questa tecnica molto difficile. Per alcuni autori, non risolve il problema della contrazione simultanea del muscolo detrusore e dello sfintere, a meno che non siano interrotti i nervi pudendi (7). Da menzionare anche gli sforzi di Hald nel 1967 che tentò di stimolare il detrusore selettivamente attraverso le fibre dei nervi pelvici (103).

Stimolazione delle radici dei Nervi Sacrali

Dal 1971, è stato dimostrato, prima nei primati e poi nell'uomo, che la stimolazione diretta delle radici sacrali anteriori permette lo svuotamento vescicale.

Gli elettrodi possono essere posizionati nello spazio extra- o intradurale. Le stimolazioni elettriche potenti provocano la contrazione simultanea del detrusore e dello sfintere striato

dell'uretra. Tuttavia, essendo esso costituito da muscolatura liscia, la contrazione del detrusore dura più a lungo della contrazione dello sfintere striato, che si rilascia in modo intermittente, permettendo il deflusso delle urine e proteggendo così il tratto urinario superiore. GB Brindley fu un pioniere nella tecnica dell'aggiunta di una rizotomia posteriore, migliorando così la capacità vescicale e riducendone la iperreflessia. Questa rimane ancora l'unica tecnica per restaurare la funzione di svuotamento vescicale nei pazienti con vescica neurologica, in particolare in soggetti affetti da lesioni complete del midollo spinale che non sono in grado di svuotare la vescica con metodi convenzionali (23)(24)(25)(26)(120)(121).

Deafferentazione dei Nervi Sacrali

Lo scopo di questo intervento è quello di sopprimere il riflesso vescico-midollare, che è responsabile dell'iperreflessia vescicale (o iperattività). Il principio della deafferentazione sacrale fu introdotto un secolo fa per ridurre la spasticità (35). Alcune fibre C sono responsabili del mantenimento di questo riflesso "breve" (vescico-midollare) (128). La rizotomia posteriore può essere eseguita a livello del cono midollare (99), per via intradurale nella regione lombare (120)(121), e nella giunzione radicolo-midollare (DREZotomia) (94)(113). Questo tipo di chirurgia demolitiva deve essere utilizzata soltanto nel caso di perdita completa della funzione sensitivo-motoria.

La termocoagulazione dei nervi sacrali nel forame, sezionando le fibre C termosensibili ma conservando le altre fibre sensitive e motorie, potrebbe rappresentare una alternativa meno invasiva per trattare l'iperreflessia vescicale, ma dovrebbe essere ripetitiva (85). Recentemente sono state approvate alcune tecniche che prevedono la denervazione tramite l'instillazione intravesicale di alcune specifiche neurotossine per le fibre C (capsaicina, resiniferatoxina) (39)(48).

La Neuromodulazione Sacrale

Nel 1981, Tanagho e Schmidt in California eseguirono per primi la puntura percutanea per stimolare la radice di S3 ottenendo come effetto l'inibizione della contrazione detrusoriale(117). In questo modo fu coniato il termine neuromodulazione sacrale: una stimolazione elettrica delle radici sacrali causava una modificazione del comportamento patologico della vescica iperattiva. Essi osservarono non solo un miglioramento dell'iperattività detrusoriale nei pazienti affetti da lesioni del midollo spinale, ma anche in caso di iperattività detrusoriale idiopatica.

In caso di successo tale tecnica permette il trattamento conservativo di questi gravi casi di incontinenza urinaria che si associano ad un grave rischio potenziale per l'apparato urinario alto. Nel 1997, la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato l'utilizzo di questa tecnica nell'incontinenza da urgenza, e dal 1999 nei casi di ritenzione cronica. Recentemente la tecnica si è dimostrata efficace in alcuni tipi di dolore pelvico ed incontinenza fecale.

Metodi e Tecniche per la stimolazione dei Nervi Sacrali

Anatomia Sacrale (88)(90)

Il sacro è normalmente composto da cinque vertebre modificate fuse tra di loro. E' una massa ossea triangolare che si estende dalla colonna vertebrale inferiore e contiene I nervi sacrali e coccigei.

Sacro Posteriore

La cute nella regione sacrale è solitamente spessa, mentre il tessuto sottocutaneo varia in spessore secondo l'habitus dell'individuo, tendendo ad essere più sottile rispetto alle adiacenti regioni glutee e lombari. Localizzati in profondità sotto alla fascia superficiale vi sono due strati di tessuto connettivo fibroso (la fascia toraco-lombare ed il tendine del gruppo muscolare erector spinae dei muscoli profondi del dorso). Ancora più in profondità vi sono alcune fibre muscolari del gruppo muscolare erector spinae e molte fibre della porzione inferiore dello strato muscolare multifidus. I gruppi muscolari a sinistra e a destra sono situati in un avallamento le cui pareti mediali sono formate dalla cresta sacrale mediana (processo spinoso) e dalla cresta sacrale laterale, rispettivamente. Lo spessore della massa tendineo-muscolare è di circa due centimetri nella regione del secondo forame sacrale, un centimetro vicino al terzo forame, e 5 centimetri vicino al quarto forame. In profondità sotto alla massa muscolare vi è il periosteo che ricopre la superficie posteriore dell'osso. I componenti dei legamenti sacro-iliaci, sacro-tuberosi e and sacro-spinosi sono situati superiormente e lateralmente. La superficie dorsale del sacro è convessa ed irregolare, con rilievi e depressioni. Al centro vi è la cresta sacrale mediana, che consiste di tre o quattro tubercoli (processi spinosi rudimentari). Al polo inferiore, lo iato sacrale è causato dalla mancata fusione delle lamine della quinta vertebra sacrale. Lateralmente, la cresta sacrale poco a lato alle scanalature sacrali comprende una fila di quattro piccoli tubercoli che

rappresentano la fusione dei processi articolari. Ciò forma la porzione mediale dei forami posteriori.

I forami laterali corrispondono alla fusione dei processi trasversi e sono il sito di inserzione del muscolo grande gluteo. I forami sacrali dorsali danno passaggio ai piccolo rami dorsali dei nervi sacrali spinali, che dal canale sacrale raggiungono i muscoli profondi dorsali. I forami sono coperti da una sottile membrana. Sulla porzione mediale dei forami si possono formare piccole proiezioni ossee che rappresentano punti di inserzione muscolare.

Forami Sacrali

I forami sacrali, visti posteriormente, diventano più piccoli dall'alto verso il basso. Appaiono equidistanti dal piano verticale del centro. All'interno dei forami sacrali vi è abbondante tessuto adiposo, particolarmente al livello del terzo e quarto forame intorno alle radici nervose. Ciascuna radice nervosa segue un decorso obliquo dall'alto verso il basso e dall'interno verso l'esterno. Ciascuna radice nervosa contiene parti afferenti ed efferenti dei rami somatici e parasimpatici. Un ramo sottile di ciascuna radice sacrale raggiunge la superficie cutanea e fornisce il gluteo di sensibilità topografica. Un ramo arterioso foraminale è sempre presente, lateralmente alla radice nervosa ventrale, vicino al bordo inferolaterale di ciascun forame sacrale posteriore. Un plesso venoso si osserva generalmente vicino al centro. Il secondo forame è riempito quasi per metà dalla sua radice nervosa insieme al suo ganglio, che occlude parzialmente il forame. La terza e quarta radice nervosa occupa un porzione relativamente più piccola dei rispettivi forami. A livello dei forami sacrali si introduce l'elettrodo per la neuromodulazione sacrale. A livello del terzo forame sacrale, l'angolo di inserzione è di circa 60 - 70 gradi rispetto alla superficie posteriore del sacro.

Sacro Anteriore

La superficie ventrale è concava sul piano verticale. Vi sono quattro linee trasverse sulla superficie che rappresentano l'originale divisione dell'osso in cinque corpi vertebrali separate. Subito anteriore all'osso sacrale sulla linea mediana vi è il periostio e la continuazione del legamento anteriore longitudinale. Il muscolo piriforme è attaccato alla superficie discendente dei forami anteriori. A questo livello sono inoltre presenti rami del nervo pelvico, componenti del plesso ipogastrico, e vasi sanguigni prima di raggiungere i visceri pelvici posteriori (retto e colon sigma inferiore).

Localizzazione del Forame Sacrale

Reperi Anatomici

Per localizzare la sede del forame S3, che rappresenta il forame elettivo per la neuromodulazione, i reperi ossei sono costituiti dalla spina iliaca postero-superiore, la punta del coccige, e la linea centrale. Vi sono tre gruppi di reperi

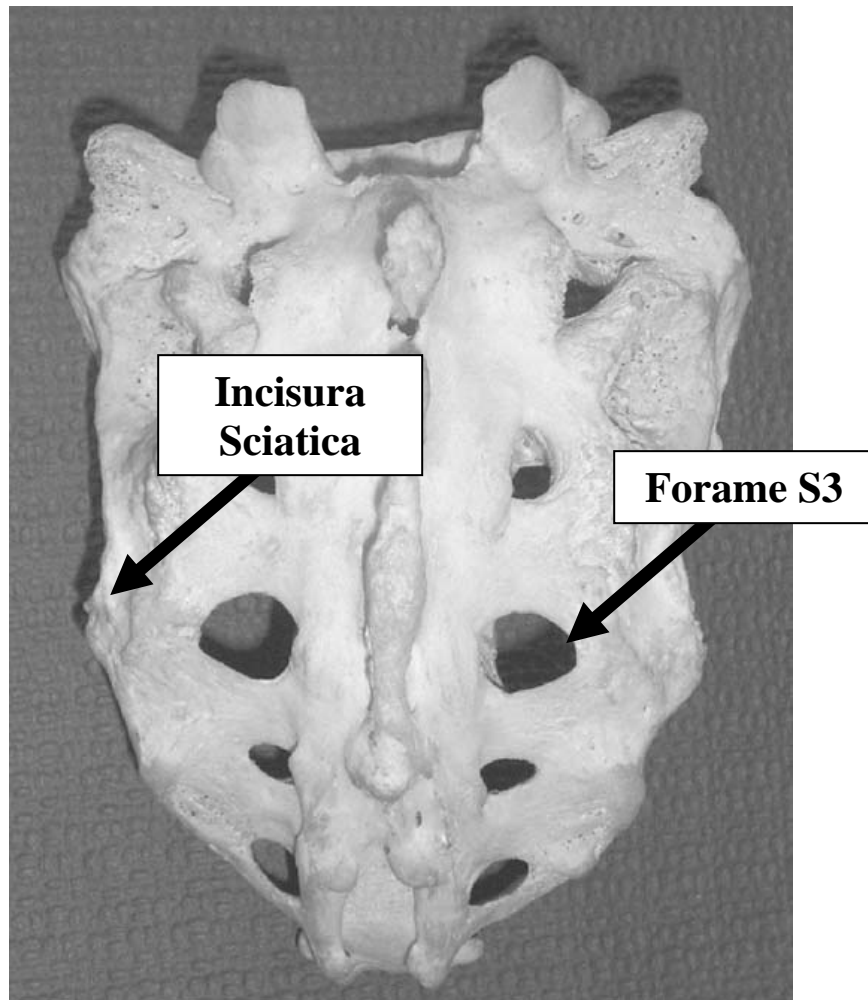


Fig. 2: *Punti di reperi anatomici del forame S3*

- Il forame S3 si trova palpando il bordo superiore della fossetta sciatica maggiore, 2 cm lateralmente al sacro [thon, wju, 1991].

- Un'altra tecnica (90) stima la sede del forame S3 a circa 2 cm dalla linea centrale, e 9 cm al di sopra della giunzione sacrococcigea in senso cefalico dalla punta del coccige, identificata da una protuberanza all'apice del sacro (equidistante tra l'apice del sacro ed il coccige). Tuttavia tale tecnica è a volte difficoltosa, specialmente nei pazienti obesi.
- La cresta sacrale, la regione dove il sacro raggiunge il piano orizzontale, corrisponde a S4. Da questo punto, la colonna sacrale curva verso il basso fino a S3, che si trova 2 cm al di sopra del reperi di S4.

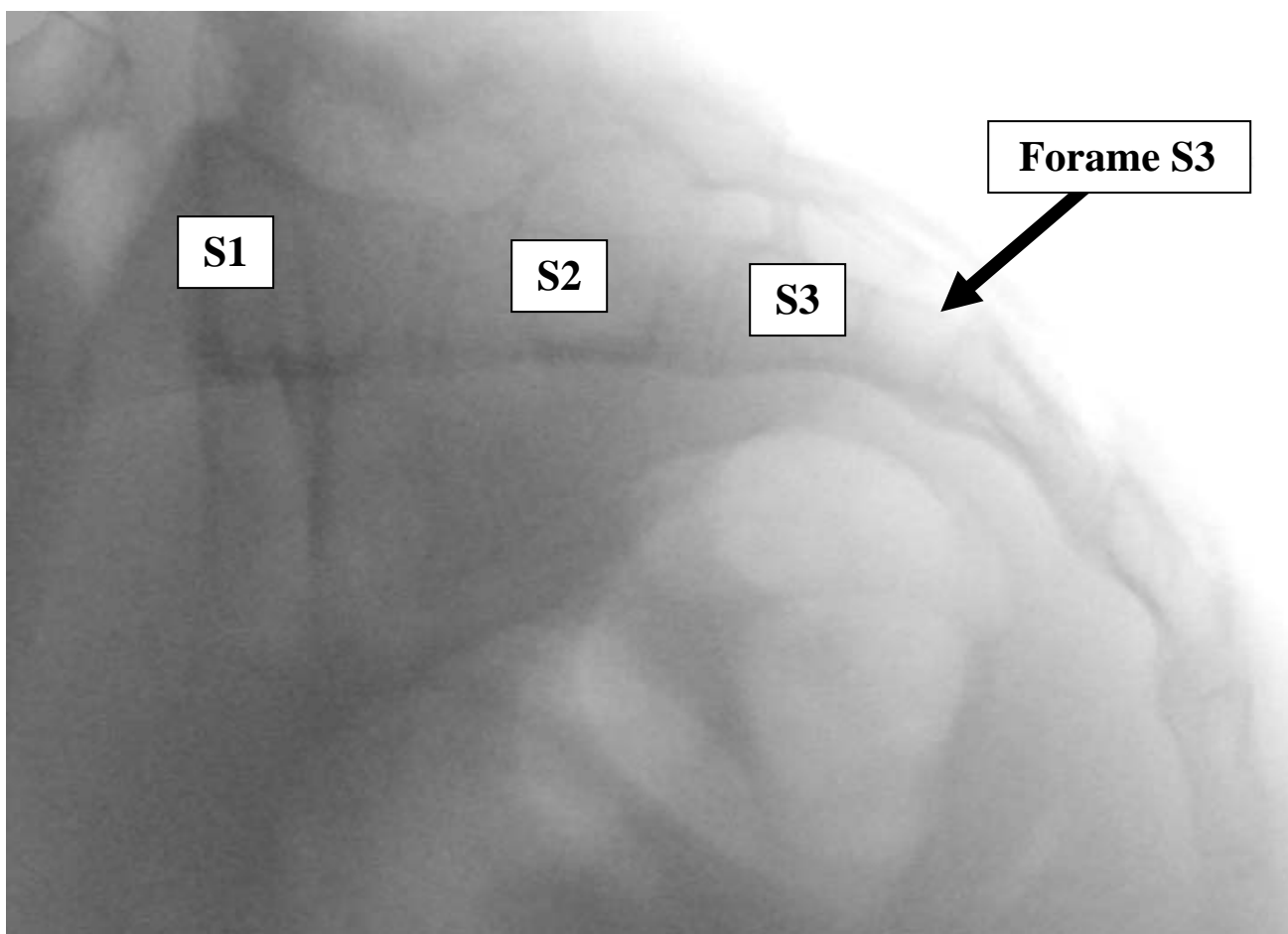


Fig. 3: *Punti di reperi radiologici del forame S3*

Reperi Radiologici

L'uso della fluoroscopia è certamente l'approccio migliore per il posizionamento rapido ed efficace degli elettrodi, specialmente nei pazienti in sovrappeso. Nonostante i forami sacrali possano non essere fluoroscopicamente visibili, i rapporti tra i reperi identificabili in fluoroscopia possono essere usati per dedurre la posizione. Sulle radiografie antero-posteriori della pelvi, la linea interrotta che attraversa la regione inferiore dell'articolazione sacro-iliaca corrisponde al forame S3. Nelle proiezioni laterali del sacro, il forame S3 corrisponde al punto di mezzo tra la base del sacro e la punta del coccige.

PNE Test

Il paziente viene posto in posizione prona con le anche flesse sulle cosce e le cosce sul bacino per favorire la superficializzazione del sacro. Si effettua poi un'anestesia locale per infiltrare la cute ed il sottocutaneo e, con l'ausilio dei reperi ossei, si individua il terzo forame sacrale e si posiziona a questo livello in ago-elettrodo. Distinguiamo 2 diverse fasi:

- Fase 1 o "fase acuta": si collega l'ago elettrodo con un neuromodulatore esterno e si testano le risposte sensitivo-motorie per verificare l'integrità della radice sacrale e per determinare la sede migliore per l'impianto.
- Fase 2 o "fase sub-cronica": prevede l'applicazione di un elettrodo monopolare temporaneo che viene lasciato in situ per un periodo di 7-14 giorni per testare l'efficacia clinica del trattamento.

Materiale:

Il materiale per eseguire il test comprende un ago, una derivazione, uno stimolatore, i cavi di interconnessione ed una piastra di terra. Un ago da 20-gauge a punta angolata è usato per ottenere l'accesso al nervo sacrale. L'ago di acciaio inossidabile presenta delle tacche di profondità lungo il suo decorso (9 o 12 cm) ed è isolato elettricamente lungo la parte centrale. Stimolando attraverso la punta non isolata dell'ago, il medico può determinare la sede

corretta di stimolazione del nervo valutando le risposte motorie indotte dalla stimolazione. Le tipiche risposte S3 comprendono: contrazione dei muscoli elevatori dell'ano, che provocano una contrazione "a soffiato" del perineo (approfondimento e spianamento del solco gluteo); flessione plantare dell'alluce (e a volte di altre dita) per via della stimolazione del nervo sciatico, e parestesie nel retto, perineo, scroto o vagina. La stimolazione di S2 provoca: la rotazione dell'arto inferiore o dell'anca, la flessione plantare dell'intero piede, la contrazione del polpaccio, la contrazione del pavimento pelvico superficiale, ed una sensazione di tensione nella regione genitale e nell'arto inferiore. La stimolazione di S4 provoca l'attivazione dei muscoli elevatori dell'ano posteriori, nessuna risposta motoria degli arti inferiori, ed una sensazione di tensione soltanto nel retto. Rimosso il mandrino dell'ago-elettrodo, si introduce un elettrodo temporaneo monopolare, costituito da 11 filamenti avvolti a spirale e ricoperti da un fluoro-polimero. Esso viene quindi collegato con uno screener esterno, che effettuerà la stimolazione durante tutto il periodo del test.

Impianto del Neurostimolatore

La tecnica originale per l'impianto di un neuromodulatore sacrale a lungo termine fu descritta da Schmidt et al. (105).

Materiale per l'impianto:

Si utilizza uno specifico neurostimolatore (InterStim1, MEDTRONIC) connesso con un elettrodo definitivo quadripolare che permette una zona di stimolazione più ampia rispetto all'elettrodo monopolare utilizzato nel test di prova. I parametri di stimolazione sono generalmente i seguenti:

- frequenza da 10 a 21 (Hz)
- larghezza dell'impulso di 210 microsecondi.

L'ampiezza viene regolata in base alla risposta individuale del paziente

Chirurgia Minimamente Invasiva:

Mentre in passato il posizionamento dell'elettrodo quadripolare per NMS veniva effettuato con tecnica chirurgica, del tutto recentemente Spinelli et al. (115) hanno descritto una tecnica percutanea per il posizionamento degli elettrodi che può essere effettuata in anestesia locale con il paziente sveglio e collaborativi durante l'atto chirurgico.

Stimolazione Monolaterale o Bilaterale?

Dai tempi della tecnica originale descritta da Tanagho e Schmidt, l'elettrodo monolaterale nel forame sacrale ha rappresentato il gold standard nella neuromodulazione sacrale (125). Infatti, la neuromodulazione sacrale bilaterale non è risultata superiore alla monolaterale (100). In rari casi, la neuromodulazione sacrale cronica bilaterale si rende necessaria (69) in particolare nei casi in cui la valutazione nervosa percutanea monolaterale fallisce (100). Pare che la stimolazione bilaterale non incrementi la risposta eccitatoria, ma aumenta l'inibizione della vescica ad un'intensità di stimolazione inferiore. Alcuni autori hanno riportato successi con la stimolazione bilaterale, ma il rischio di complicazioni è aumentato (69) e la vita dell'apparecchio si riduce significativamente.

Applicazione Clinica della Neuromodulazione sacrale

Indicazioni

La neuromodulazione dei nervi sacrali rappresenta una opzione terapeutica per la disfunzione minzionale in pazienti che non rispondono alle comuni terapie non invasive ed in cui si sospetti un disturbo della coordinazione riflessa tra vescica, sfintere e pavimento pelvico. Il razionale per l'uso delle tecniche di stimolazione elettrica è che tale stimolazione riporta il meccanismo di controllo neurologico ad uno status maggiormente funzionale. Le indicazioni codificate all'uso di questa metodica sono la vescica iperattiva (Overactive bladder – OAB) asciutta o bagnata, la ritenzione urinaria non ostruttiva ed il dolore pelvico cronico. La OAB è una condizione caratterizzata da urgenza, con o senza incontinenza da urgenza, in genere associata ad un incremento della frequenza minzionale diurna e notturna, in assenza di fattori locali o metabolici che possano causare i sintomi (3).

Altre indicazioni proposte comprendono la sindrome di Fowler, una condizione caratterizzata da acne, irsutismo, policistosi ovarica e ritenzione urinaria non ostruttiva, e la sindrome da dolore pelvico cronico. Quest'ultima condizione è caratterizzata dalla presenza di dolore pelvico, persistente o episodico ricorrente, associato a sintomi suggestivi di una disfunzione del tratto urinario inferiore, in particolare urgenza e frequenza, ma anche a disturbi della sfera sessuale, del tratto intestinale o dell'apparato ginecologico, in assenza di infezioni o altre patologie evidenti (3). Il dolore pelvico cronico è definito dalla presenza di dolore da almeno 6 mesi, non correlato ad una causa o eziologia identificabile (98). Nei pazienti affetti da dolore pelvico cronico la neuromodulazione sacrale può essere indicata quando i sintomi sono refrattari alla farmacoterapia convenzionale, dopo l'esclusione di patologie locali evidenti.

Valutazione

Prima dell'impianto di un apparecchio neuromodulante, ciascun paziente deve essere sottoposto ad accertamenti per confermare la pertinenza dell'indicazione, escludere eventuali controindicazioni ed ottenere indici basali. Gli accertamenti devono comprendere:

- una attenta anamnesi con particolare attenzione ai farmaci che possano influenzare la funzione vescicale;
- l'esame obiettivo uroginecologico per escludere patologie associate ed un esame neurologico basale per valutare eventuali patologie neurologiche associate
- la citologia urinaria e la cistoscopia sono di aiuto per escludere una patologia neoplastica
- l'urinocoltura per escludere patologie infettive urinarie.
- una RMN del midollo spinale in toto per lo screening delle malattie neurologiche quali la sclerosi multipla, neoplasie, siringomelia, lipoma, ecc.
- uno studio urodinamico per valutare la funzione della vescica e dello sfintere.

Per la valutazione del paziente incontinente, si richiede la compilazione per 3 giorni di un diario minzionale, che registri il numero di episodi in incontinenza e le minzioni in un dato lasso di tempo, ed il numero di assorbenti usati nelle 24 ore. Alcuni autori raccomandano anche di quantificare le urine perse durante il test del pannolino (9). La valutazione della severità dei sintomi del paziente può essere registrata con uno questionario validato per la incontinenza urinaria come il Urogital Distress Inventory, il Bristol Female Lower Urinary Tract Symptoms o il Incontinence Impact Questionnaire (74)(75)(111)(127). Molti questionari, come il Short-form-36 (SF-36) ed il Beck Depression Inventory (BDI), possono essere adoperati per valutare le ripercussioni dell'incontinenza sulla qualità di vita (123).

Nella valutazione della ritenzione urinaria, i parametri di valutazione primaria dovrebbero essere volume minzionale medio, il numero di cateterismi nelle 24 ore e, soprattutto il valore del residuo post-minzionale (9). Nelle sindromi di dolore vescicale, il parametro di risposta primario idealmente dovrebbe essere basato su uno strumento validato per la valutazione del dolore, quale il VAS.

Risultati della Neuromodulazione sacrale

Incontinenza da Urgenza

In un trial multicentrico randomizzato controllato, Schmidt et al. (104) hanno osservato fino a sei mesi 34 pazienti sottoposti ad impianto di stimolatore dei nervi sacrali. Circa tre quarti dei pazienti hanno mostrato una risposta clinicamente significativa con una riduzione del 50% nella frequenza degli episodi di incontinenza. Era presente un miglioramento dalla media basale da 9.7 perdite al giorno a 2.6 al giorno dopo 6 mesi trattamento. L'efficacia era definita da un effetto clinico di una riduzione maggiore del 50% nei sintomi. A 18 mesi, 84% ha avuto un successo clinico nell'eliminare gli episodi di perdite severe, 76% hanno ottenuto l'eliminazione o la riduzione (del 50%) del numero di assorbenti ed il 47% erano completamente asciutti. In contrasto, i pazienti nel gruppo di controllo hanno ottenuto nessun miglioramento o un peggioramento dei sintomi. Risultati simili sono stati riportati in un trial randomizzato controllato (124) con una riduzione significativa degli episodi di perdita (miglioramento del 88%) e dell'uso di assorbenti (miglioramento del 90%) rispetto al basale. Infine, il 56% dei pazienti erano completamente asciutti. Un altro studio prospettico randomizzato multicentrico (65) ha mostrato una riduzione significativa nel numero delle minzioni quotidiane da 16.9 a 9.3 dopo 6 mesi di osservazione, ed il 56% dei pazienti ha mostrato una riduzione del 50% o più nel numero di minzioni. Alcuni studi di serie di casi riportano la variazione nel numero medio di episodi di incontinenza post-impianto rispetto al basale, e a 30 mesi la frequenza giornaliera di episodi di perdita si erano significativamente ridotti da 10.9 a 4.2 (16). I risultati dal registro nazionale Italiano (114) mostrano una riduzione negli episodi medi di incontinenza da 5.4 a 1.1 a 12 mesi di osservazione. Risultati simili sono stati ottenuti con una riduzione degli episodi di perdita da 6.4 a 2.0 al giorno a 24 mesi in una serie di 44 pazienti (1).

La riduzione nell'uso di assorbenti (riduzione media da 4.8 a 2.2 assorbenti) è risultata statisticamente significativa in alcuni studi (13)(17)(125). In uno studio multicentrico (77), il numero di assorbenti usati giornalmente si è ridotta significativamente da 7.1 a 3.8 al giorno

($p < 0.0001$): 33% dei pazienti erano asciutti e 28% ha avuto un miglioramento maggiore del 50% nel consumo di assorbenti. Almeno il 61% dei pazienti ha risultati buoni o eccellenti. In generale, alla valutazione urodinamica, la capacità vescicale risulta incrementare statisticamente dai valori basali (69)(125). Il volume minzionale è stato anche osservato aumentare (57)(69). Nel caso di incontinenza da urgenza, le misure obiettive riportate nella letteratura non sono adatte alla valutazione del numero di episodi minzionali, mentre la pollachiuria è il principale sintomo che modifica la qualità di vita.

Ritenzione urinaria cronica

In un trial multicentrico randomizzato controllato, Grunewald et al. (58) hanno osservato che il 69% dei pazienti con ritenzione urinaria idiopatica cronica ha ottenuto la minzione completa senza cateterizzazione (versus 9% senza stimolazione). Il numero di cateterizzazioni si è ridotto > 50% nel 83% dei pazienti (versus 9% senza stimolazione elettrica). Un altro studio prospettico, randomizzato multicentrico (79) ha valutato l'efficacia della neuromodulazione sacrale in pazienti con ritenzione urinaria cronica non ostruttiva. Rispetto al gruppo di controllo, i pazienti impiantati avevano riduzioni statisticamente e clinicamente significative nel volume del catetere per cateterismo. Il 69% dei pazienti ha eliminato il cateterismo dopo 6 mesi e il 14% dei pazienti ha avuto una riduzione del 50% o più volume del catetere per cateterismo. L'83% dei pazienti ha ottenuto risultati positivi a 6 e 18 mesi rispetto a 9% nel gruppo di controllo.

In uno studio di casi, Elabbady et al. (43) hanno riportato un aumento percentuale significativo nel volume minzionale da 15% a 71% in sette pazienti. Grunewald et al. (57) e Hohenfellner et al. (69) hanno riportato aumenti significativi nel volume minzionale (490 e 334 ml rispettivamente). Riduzioni dei volumi residui medi di 455 e 334 ml rispettivamente sono stati osservati dagli stessi autori. Per Spinelli et al. (114) la stimolazione può ridurre il volume residuo medio da 227 a 108 ml; nella loro serie, il 50% dei pazienti ha interrotto i cateterismi ed il 13% li eseguiva soltanto una volta al giorno. In altri studi, la capacità

vescicale non è risultata variare significativamente dal basale rispetto al post-impianto (43)(69)(109). I tassi di successo riportati variano dal 52% (119) al 82% (57) ma non vi è consenso riguardo alla definizione del successo.

Dolore

Nonostante sia frequente, la sindrome del dolore pelvico cronico probabilmente riceve poca attenzione da parte dei clinici. Si tratta di una sfida diagnostica e terapeutica ed è spesso legata a disturbi psicologici e psicosomatici. Teoricamente, l'infiammazione neurogenica è responsabile del dolore neurogenico, come in una sindrome di dolore regionale complesso (8). I traumi possono anche indurre dolore (fratture, danno nervoso). Rispetto alla stimolazione della colonna dorsale o dei nervi periferici, alcuni autori propongono la stimolazione dei nervi sacrali per il trattamento della sindrome del dolore pelvico cronico. Ad oggi, pochi risultati sono stati riportati per questa tecnica ma sembra attuabile. Aboseif et al. (1) hanno analizzato un gruppo di 41 pazienti con dolore pelvico cronico associato ad altri sintomi minzionali: la stimolazione ha ridotto la severità del dolore da 5.8 a 3.7 sulla loro scala.

Efficacia a lungo termine

I risultati sembrano essere stabili nel tempo. Alcuni autori (16) riportano una riduzione del beneficio a 5 anni. Tuttavia, gli studi lungo termine mancano e fino ad ora, non vi sono stati studi con gruppi di controllo. In uno studio multicentrico prospettico, Siegel et al. (112) dimostrano che dopo tre anni, il 56% di 41 pazienti con incontinenza da urgenza hanno mostrato una riduzione di oltre il 50% degli episodi giornalieri di perdita e con il 32% dei pazienti completamente asciutti. Dopo due anni, il 34% dei pazienti con urgenza-frequenza ha mostrato una riduzione di oltre il 50% nelle minzioni giornaliere, compreso 21% dei pazienti che ha ottenuto un normale range frequenza minzionale. Dopo 1.5 anni, il 70% dei 42 pazienti con ritenzione urinaria ha mostrato una riduzione di oltre il 50% nel volume del

volume urinato per cateterismo, compreso un 58% dei pazienti che hanno eliminato l'uso del cateterismo.

Risultati nella Vescica Neurologica

Le prime pubblicazioni hanno mostrato un miglioramento dell'iperattività vescicale nei pazienti con lesioni del midollo spinale (49)(117). Bosch e Groen (14) hanno mostrato che il trattamento dell'incontinenza da urgenza refrattaria con la stimolazione cronica del nervo S3 era praticabile in pazienti selezionati affetti da sclerosi multipla. Il fatto che non si verifica alcuna variazione irreversibile alla vescica o ai nervi è un vantaggio di questa opzione terapeutica rispetto ad alternative più demolitive. Tuttavia, l'evoluzione imprevedibile della malattia ed in particolare le alterazioni cognitive sono controindicazioni nel caso di evoluzione rapida. In una serie di casi, Chartier-Kastler et al. (32) hanno descritto 9 donne con malattie spinali (compreso la mielite vascolare, la sclerosi multipla e lesioni traumatiche del midollo spinale) sottoposte a neuromodulazione. Tutti i pazienti ha riportato un miglioramento del 75% nella scala visiva analogica all'ultima osservazione (osservazione media 43 mesi). In un'altra serie di casi, Hohenfellner et al. (68) hanno valutato pazienti con vescica neurologica (lesioni midollari complete o incomplete, reazioni neuronali infiammatorie, borreliosi, erniazione di disco lombare). Pazienti con minore probabilità di beneficiare dalla procedura erano coloro con lesioni midollari complete o quasi complete, ma le lesioni spinali incomplete sembravano essere una potenziale indicazione (17)(68).

Fattori Predittivi nella Neuromodulazione sacrale

La valutazione percutanea dei nervi permette una identificazione accurata di candidati adeguati (5). Generalmente, gli autori considerano un miglioramento di più del 50% nei parametri minzionali per l'impianto definitivo e la PNE è positiva nel 40% dei pazienti con eziologie neurologiche e idiopatiche (101). D'altra parte, una PNE negativa non prevedeva

accuratamente l'efficacia terapeutica del sistema impiantato in uno studio recente e il 25% dei pazienti necessitava di più di una PNE (124). Infatti, più alta era l'età del paziente, maggiore era il numero di fallimenti del test; inoltre, i disturbi di più lunga durata portano un maggiore rischio di avere un test negativo (101). Pazienti con disfunzione vescicale neurogenica avevano una probabilità quattro volte superiore di un test negativo rispetto ai pazienti senza problemi neurologici. Pazienti con ritenzione urinaria una probabilità più elevata di avere un risultato negativo del test rispetto ai pazienti con incontinenza da urgenza. Gli studi urodinamici durante il test di stimolazione non hanno influenza predittiva.

Complicazioni della Neuromodulazione sacrale

Complicazioni della Valutazione dei Nervi Periferici (PNE)

Siegel et al. (112) hanno notato il 18.2% di effetti avversi in 914 procedure del test di stimolazione. Gli eventi avversi più comuni sono la migrazione degli elettrodi dal 11.8% (112) a 18.6% (112), problemi tecnici (2.6%) e dolore (2.1%). Un intervento chirurgico (0.1%) è stato necessario per rimuovere un elettrodo di derivazione del test che si era dislocato durante la rimozione della derivazione. L'infezione locale e l'ematoma sottocutaneo sono rari (112).

Complicazioni della Neuromodulazione dei Nervi sacrali

Per la neuromodulazione sacrale cronica, I tassi di complicazione variano dal 22 al 43% (13)(40)(108)(119) ed i tassi di re-intervento dal 6 al 50% (43)(83)(108)(119). Tuttavia, molti studi non discutono le complicazioni derivanti dagli impianti per stimolazione (15)(57)(119). Uno studio prospettico è stato eseguito dal produttore Medtronic (Minneapolis, MN, USA) comprendente 14 centri Nord Americani e 9 centri Europei (80). Dei 633 pazienti arruolati nello studio, 250 erano stati impiantati con il sistema stimolatore dei nervi sacrali entro la fine del periodo di osservazione, risultando in 6506 mesi di esperienza dell'apparecchio. Dei 250 pazienti impiantati, 157 (62.8%) hanno subito un totale di 368 eventi avversi associati all'apparecchio per la terapia di stimolazione. Dei 368 eventi riportati, 56 (15.2%) non hanno richiesto alcun intervento, 151 (41%) hanno richiesto un intervento non-chirurgico e 161 (43.8%) hanno richiesto un intervento chirurgico. Globalmente, 89.4% (329) degli eventi sono stati risolti completamente. Nei 250 pazienti impiantati, gli eventi avversi post-impianto associati con gli apparecchi o la stimolazione erano il dolore nella sede del generatore di impulsi interno (14.2%), dolore nuovo (10.8%), sospetta migrazione dell'elettrodo (9.1%), infezione (7%), dolore nella sede dell'elettrodo (5.5%), shock elettrico transitorio (5.6%), sospetti problemi dell'apparecchio (2.2%), variazioni avverse dell'alvo (3%), problemi tecnici (3.9%), irritazione cutanea persistente (0.8%), variazioni del ciclo mestruale (0.9%), sospette lesioni nervose (0.4%), rigetto dell'impianto (0.4%) e altro (14.1%).

Dolore

Il dolore è un evento avverso frequente che si verifica dal 4% (16) fino al 29% (124) dei pazienti. Poche informazioni sono disponibili sulla severità ed il trattamento del dolore legato all'impianto dell'apparecchio. Frequentemente, non viene fatta una distinzione tra dolore postoperatorio, dolore associato all'apparecchio, dolore riferito, dolore legato alla stimolazione, dolore neuropatico e dolore psicologico. In uno studio, il posizionamento nella parte superiore del gluteo ha ridotto il tasso di revisione chirurgica ma non il dolore (80). I sintomi dolorosi vanno sempre attentamente analizzati per essere trattati.

Infezione

Qualunque infezione dovrebbe essere identificata e trattata precocemente. Può rendersi necessario rimuovere l'apparecchio temporaneamente o definitivamente. Nonostante sia una complicazione comune di tutti gli apparecchi impiantati, pochi studi descrivono questo evento avverso. Non sono disponibili informazioni nella letteratura riguardo l'eziologia, la severità o il momento delle infezioni. Sono state descritte irritazioni cutanee che hanno richiesto l'espianto dell'apparecchio (104). Rispetto alla tecnica Brindley (stimolazione della radice sacrale anteriore con rizotomia posteriore) che ha un tasso d'infezione massimo del 2.4% (120), la media del 6.1% con la neuromodulazione sacrale (112) sembra essere troppo alta. Ulteriori progressi nella prevenzione e modificazioni dell'apparecchio sono necessari.

Problemi da Danno Nervoso

Ad oggi, non vi sono evidenze di lesioni permanenti o danno nervoso (104). A volte il danno nervoso è sospettato (112) e vi è un rischio potenziale. Le configurazioni stesse dell'elettrodo (un taglio scorretto per il nervo), il trauma chirurgico, la pressione causata dall'edema postoperatorio, la formazione di cicatrici esuberanti e la tensione sui cavi degli elettrodi possono potenzialmente contribuire al danno nervoso (95). Il nervo periferico può essere danneggiato dalla costrizione e compressione cronica (86). Tuttavia, questi rischi sono meno importanti nel

caso di elettrodi epineurali che in quelli intraneurali (87). Negli studi sull'animale, la stimolazione eccessiva o prolungata può provocare degenerazione assonale precoce (92). Il rischio di danno è anche influenzato dalla durata della stimolazione continua (4). È risaputo che l'inserzione di aghi nel forame sacrale può causare un danno alla radice nervosa ed ai vasi (88). Poiché queste strutture si trovano più spesso nella regione mediale del forame, il danno si può minimizzare adoperando un ingresso più laterale al forame. Aumentare l'angolo di ingresso dell'ago sul piano verticale può aumentare il rischio di danno vascolare (plesso venoso), e quindi di ematoma e fibrosi (63). Il forame S2 è riempito circa per metà della sua radice nervosa e ganglio, che aumenta la probabilità di penetrazione durante il posizionamento dell'ago. D'altra parte, i forami S3 e S4 sono riempiti soprattutto con adipe ed il loro nervo occupa una porzione relativamente più piccola del forame (88). Si è osservato che l'efficacia terapeutica dell'impianto a volte si riduce nel tempo, e la causa ipotizzata è la possibile formazione di fibrosi tra l'elettrodo ed il nervo bersaglio (68).

Problemi Tecnici e Complicazioni legate all'apparecchio

Bosch et al. (16) hanno descritto difficoltà nel mantenere il posizionamento corretto dell'elettrodo, la rottura della derivazione, la rottura del cavo di estensione, la dislocazione o il malposizionamento dell'elettrodo, il fallimento precoce del generatore d'impulsi, la disfunzione del punto di contatto della derivazione ed il sieroma intorno alla sede del generatore. Tuttavia, le complicanze legate all'apparecchio sembrano essere le più frequenti. Le seguenti complicazioni sono state descritte in pazienti sottoposti a stimolazione dei nervi sacrali per incontinenza urinaria da urgenza:

- ~ complicazioni dovute all'apparecchio quali il dolore nella sede d'impianto (16), il rigetto dell'apparecchio (112), il fallimento precoce del generatore d'impulsi (114), il dolore stimolazione-dipendente della gamba o del gluteo (16) e problemi legati alla corrente.

- ~ complicazioni dovute alla derivazione quali la difficoltà alla flessione dell'alluce, la migrazione della derivazione (16)(114), eventi avversi nell'evacuazione intestinale (diarrea) ed urinaria (112), sospetto di danno nervoso (112), dolore nella sede della derivazione (112), shock elettrico transitorio (112) e rottura del cavo di estensione (16) o della derivazione (114).
- ~ complicazioni della ferita quali la deiscenza parziale dell'incisione sacrale (16), l'ematoma (114), l'infezione (114) o l'irritazione cutanea (112).

Revisione Chirurgica

Oltre un terzo dei pazienti deve essere sottoposto a revisione chirurgica (112), soprattutto per il riposizionamento della derivazione o dell'estensione. La rimozione temporanea ed il reimpianto successivo sono in genere il risultato di infezioni o di dolore pelvico cronico. Il riposizionamento del generatore di impulsi interno si esegue per ridurre il dolore in quella sede, oppure perché si è esaurita la batteria. La rimozione permanente è necessaria in caso di infezioni, dolore cronico refrattario, oppure perché l'apparecchio non ha dato risultati soddisfacenti. La revisione chirurgica non sembra ridurre il livello generale di soddisfazione del paziente (112), e sembra ridursi nel tempo (104).

Conclusioni

Nonostante siano relativamente frequenti, le complicazioni hanno ricevuto finora un livello di attenzione insufficiente. Molti pazienti richiedono un reintervento per riposizionare o rimuovere l'apparecchio a causa della dislocazione, la rottura o la migrazione. Tuttavia, la procedura è sicura in mani esperte.

Costi della Neuromodulazione sacrale

Problemi Generali nei Costi della Incontinenza da urgenza

L'incontinenza urinaria e la ritenzione urinaria sono malattie costose che influenzano le risorse personali, i trattamenti medici e la qualità di vita. La prevalenza globale della vescica iperattiva è simile tra maschi (16.0%) e femmine (16.9%), ma la prevalenza specifica per sesso cambia drasticamente nella severità dei sintomi (116). Le differenze anatomiche aumentano la frequenza di incontinenza da urgenza dovuta all'iperattività vescicale tra le donne rispetto ai maschi. Nelle donne, la prevalenza dell'incontinenza da urgenza aumenta con l'età da 2.0% a 8.9%, e negli uomini da 0.3% a 1.9%. Inoltre, la comparsa dei sintomi negli uomini avviene in età più tardiva. Le stime più recenti negli Stati Uniti dei costi diretti annui dell'incontinenza in tutti i gruppi di età sono di circa \$16 miliardi: \$11 miliardi in comunità e \$5 miliardi nelle case di cura (dollari del 1994) (45). Questa stima è aumentata di oltre il 250% in 10 anni (71), molto di più di quanto possa giustificare l'inflazione. I dati del sondaggio National Overactive Bladder Evaluation (NOBLE) negli Stati Uniti ha mostrato che il costo economico totale stimato della vescica iperattiva era di \$12.02 miliardi nel 2000, con \$9.17 e \$2.85 miliardi spesi in comunità e nelle istituzioni, rispettivamente. Il programma NOBLE negli USA ha sondato circa 5,000 adulti. Il costo medio per soggetto residente in comunità affetto da vescica iperattiva era \$267 per anno (72). Uno studio di popolazione prospettico negli USA ha suggerito che le spese totali per l'incontinenza urinaria raggiunge i \$16.3 miliardi, con il 78% del costo derivante dalle donne e il 22% dagli uomini. Il costo chirurgico globale dell'incontinenza (tutte le tecniche) è equivalente a 4 anni di assorbenti e cure. Risultati simili sono stati ottenuti in diversi studi non-USA eseguiti in Europa ed in Australia (71). A parte i costi per il sistema sanitario vi sono anche i costi per il paziente e la sua famiglia (62). L'incontinenza urinaria può anche influenzare i giorni di lavoro perduti o interferire sulla qualità del lavoro e la produttività del soggetto. L'imbarazzo, la vergogna, la necessità di cambiarsi i vestiti, le alterate interazioni sociali, la perdita dell'autostima, la depressione sono eventi frequenti.

Dato l'elevato numero di pazienti (soprattutto donne giovani) e la prevalenza relativamente alta dell'incontinenza, sono necessari sforzi futuri per quantificare oggettivamente tale impatto.

Costi Attesi per Paziente dal trattamento con impianto di stimolatore dei nervi sacrali

Le spese iniziali della terapia, misurata in particolare sui 7-10 anni di vita di qualunque neurostimolatore vanno considerate in relazione al potenziale guadagno per il sistema sanitario e agli effetti sulla qualità di vita del paziente. Abrams et al. (2) esaminano il rapporto beneficio-rischio della neuromodulazione nel trattamento della incontinenza da urgenza refrattaria e di altri disturbi minzionali. Essi affermano che sia l'efficacia che la sicurezza siano migliorate rispetto agli studi iniziali e che lo sviluppo di nuove tecniche percutanee ed il posizionamento mini-invasivo delle derivazioni hanno ulteriormente migliorato la tecnica. Non sono stati trovati in letteratura studi sul rapporto costo-beneficio del trattamento con impianto di stimolatore dei nervi sacrali, tuttavia alcuni dati economici fino al 12° mese post impianto sono disponibili. Il costo dell'apparecchiatura (valutazione percutanea dei nervi e stimolatore dei nervi sacrali) è di circa 9000€ per paziente. I costi possono essere maggiori se si sceglie la stimolazione bilaterale. I costi della chirurgia e dei reinterventi sono stati stimati essere circa 8000€ in una review Australiana (93). Il costo della terapia orale anticolinergica è molto minore (200€ per anno) ma la neuromodulazione si usa in genere nei casi refrattari a tale terapia. Il fattore principale nella riduzione dei costi è rappresentato dalla riduzione nell'uso degli assorbenti e del lavaggio degli indumenti per l'incontinenza da urgenza e nei cateterismi per la ritenzione urinaria (104). Sfortunatamente, gli studi hanno mostrato variazioni significative nel consumo di questi parametri ed alcuni potrebbero averne sovrastimato i dati (71). Nell'arco di sei mesi, l'impianto di stimolatori dei nervi sacrali ha un costo stimato per paziente iniziato al trattamento dopo valutazione percutanea dei nervi sacrali di circa 18700€. Tali costi comprendono la terapia medica ed i re-interventi dovuti a complicazioni, per entrambe le indicazioni (incontinenza, ritenzione urinaria) (93).

Capellano et al. (28) hanno descritto l'impatto economico e sociale della terapia con modulazione dei nervi sacrali in 62 pazienti con disfunzione del tratto urinario inferiore. I pazienti sono stati arruolati nella sessione economica del Registro Italiano per la Modulazione dei Nervi sacrali dal febbraio del 2000 fino al settembre del 2002. 41 erano pazienti incontinenti (61% donne) e 21 affetti da ritenzione urinaria cronica (71% donne). È stata eseguita un'analisi quadrimestrale che confrontava i dati basali con quelli dell'ultimo follow-up (12° mese). Le visite dal medico Curante si sono ridotte da 1.1 a 0.05 ($p < 0.01$), le visite dall'urologo non si sono modificate significativamente dal basale (da 1.5 a 1.2). I test diagnostici si sono ridotti da 2 a 0.8 ($p < 0.01$). È stato osservato un cambiamento sostanziale nell'uso di assorbenti da un consumo giornaliero di 2.1 (spesa trimestrale per paziente €120.96) a 0.5 (spesa trimestrale per paziente €28.8) ($p < 0.08$); nella ritenzione urinaria l'uso del cateterismo si è ridotto da 1.1 basale (spesa trimestrale per paziente €178.2) a 0.1 dopo 12 mesi (spesa trimestrale per paziente €16.2) ($p < 0.09$). I costi del consumo di farmaci si è ridotta significativamente ($p < 0.05$) da €47.24 a €10.53. Questo studio suggerisce che la terapia di modulazione dei nervi sacrali è efficace nel migliorare la gestione economica dei pazienti con disfunzione del tratto urinario inferiore. Inoltre, la riduzione nell'uso di assorbenti e cateterismi ha un effetto favorevole sulla qualità di vita e sull'interazione sociale dei pazienti (27).

E' stato suggerito che l'impianto può durare fino a cinque anni. Nel lungo termine il risparmio totale nei prodotti per l'incontinenza tenderà ad aumentare se l'apparecchio continuerà ad essere efficace, ma ulteriori revisioni chirurgiche possono rendersi necessarie. Il trattamento ottimale può essere definito al termine di un processo di perfezionamento che può durare diversi mesi, durante i quali le visite dallo specialista si riducono progressivamente, permettendo una riduzione dei costi. Un follow-up più lungo è pertanto necessario per valutare i costi a lungo termine dopo la stabilizzazione dell'impianto.

MATERIALI E METODI

Il nostro è uno studio prospettico osservazionale su pazienti sottoposte, con beneficio clinico (miglioramento sintomatologico > 50%), a PNE test per Vescica Iperattiva (VI), Ritenzione Urinaria (RU) non ostruttiva e Cistite Interstiziale (CI) e pertanto candidate ad essere sottoposte ad impianto di elettrodo quadripolare per NMS e di dispositivo InterStim.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico del nostro ospedale e tutte le pazienti hanno firmato un apposito consenso informato per il trattamento dei dati.

Tutte le pazienti sono state sottoposte ogni 3 mesi a follow-up che comprendeva un diario minzionale della durata di 4 giorni e la compilazione di specifici questionari sulla Qualità di Vita. Per le pazienti affette da CI il diario minzionale comprendeva: numero delle minzioni e volume di ogni singola minzione. In caso di VI erano riportati anche il numero degli episodi di incontinenza e il numero dei pannolini utilizzati giornalmente. Per le pazienti affette da RU erano annotati anche il numero dei cateterismi giornalieri ed il valore del residuo post-minzionale. Per le pazienti con CI è stata inoltre utilizzata una scala VAS per valutare il dolore.

I questionari per la Qualità di Vita sono stati:

- SF-36 e I-Qol in caso di VI
- O'Leary-Sant Interstitial Cystitis Symptom Index (ICSI) e Problem Index (ICPI) (129); Pelvic Pain & Urgency/Frequency Symptom Scale (PUF symptom scale) (130) in caso di CI.

Analisi statistica

L'Analisi statistica è stata effettuata utilizzando il Wilcoxon test. Sono stati considerati statisticamente significativi valori di $p < 0.05$.

RISULTATI

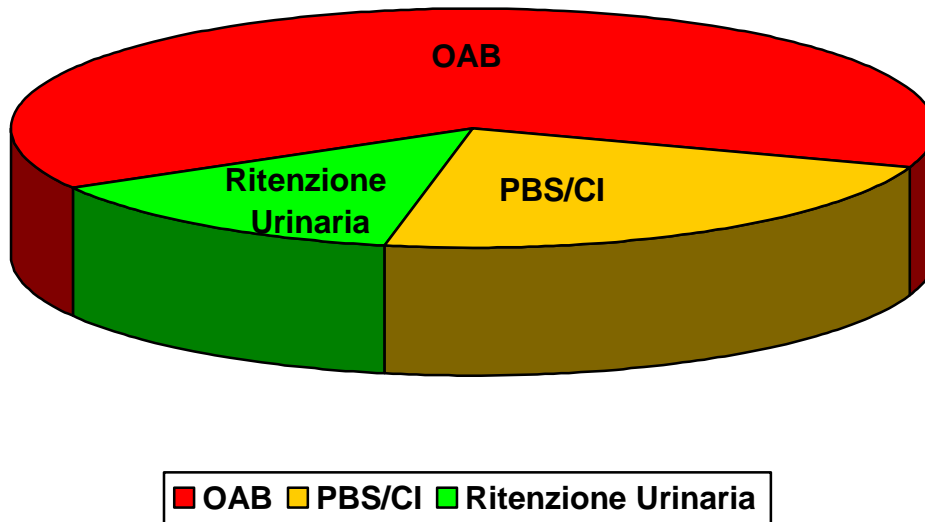
Dall'ottobre 2005 al gennaio 2008 21 pazienti sono state sottoposte ad impianto di elettrodo quadripolare per NMS con tecnica percutanea e di dispositivo InterStim®.

Di queste 14 erano affette da VI, 5 da CI, e 3 da RU (Tab.1)

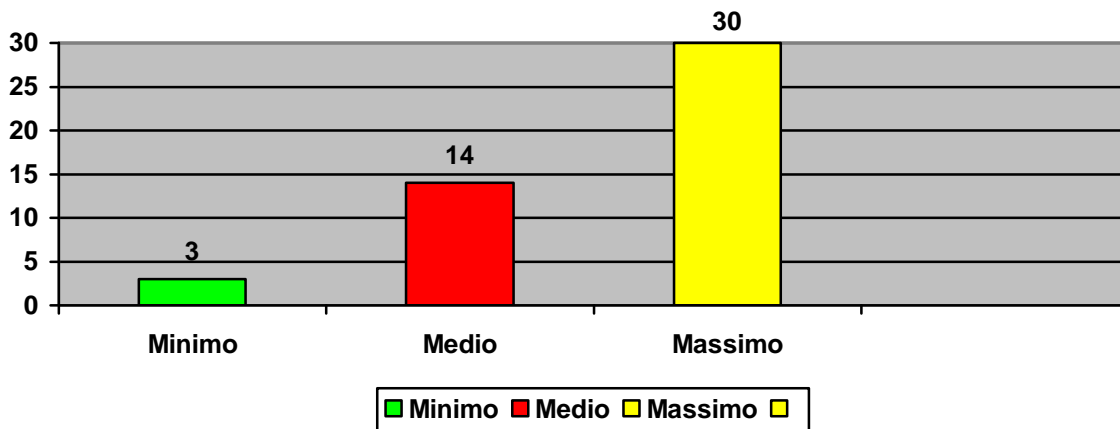
Il follow-up variava da 3 a 30 mesi (media 14 mesi). (Tab.2)

Non si sono verificate complicanze intra o post-operatorie.

Non vi sono stati casi di posizionamento dell'elettrodo sacrale.



Tab. 1: Caratteristiche del campione

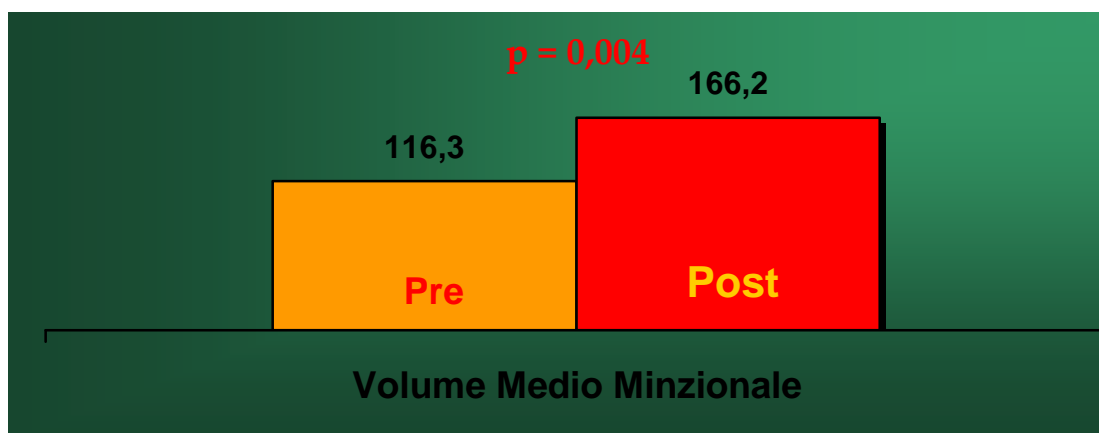


Tab. 2: Follow-Up

VESCICA IPERATTIVA

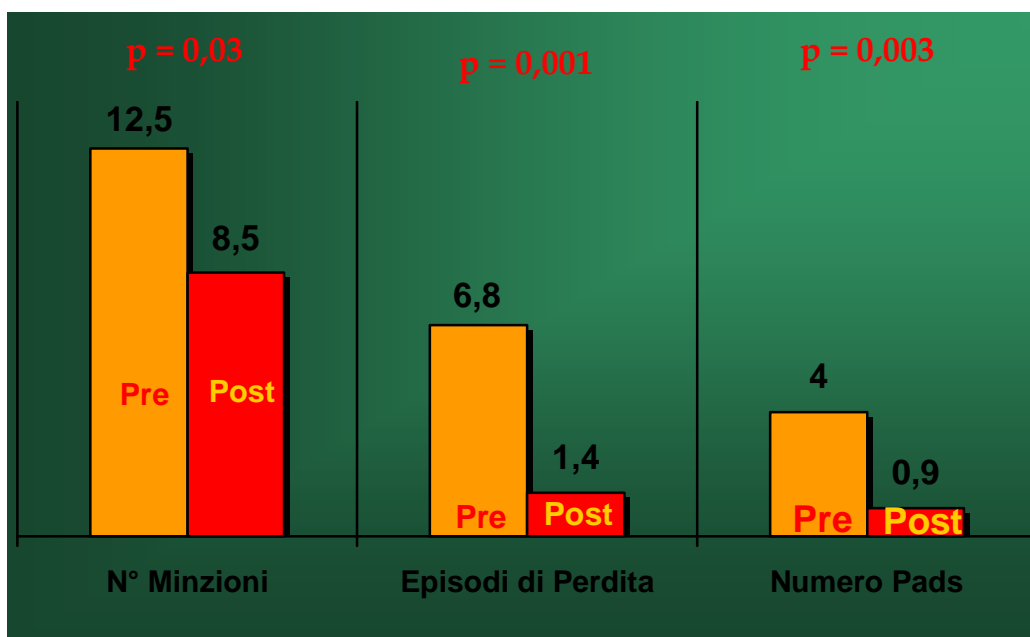
Sono risultate valutabili per lo studio 14 pazienti di età compresa tra 52 e 78 anni, media 67. Tutte le pazienti erano state in precedenza sottoposte senza successo a terapia medica con antimuscarinici.

L'analisi dei dati desunti dal diario minzionale sono riportati in Tab. 3 per quanto riguarda i dati relativi al volume medio minzionale pre e post-trattamento.



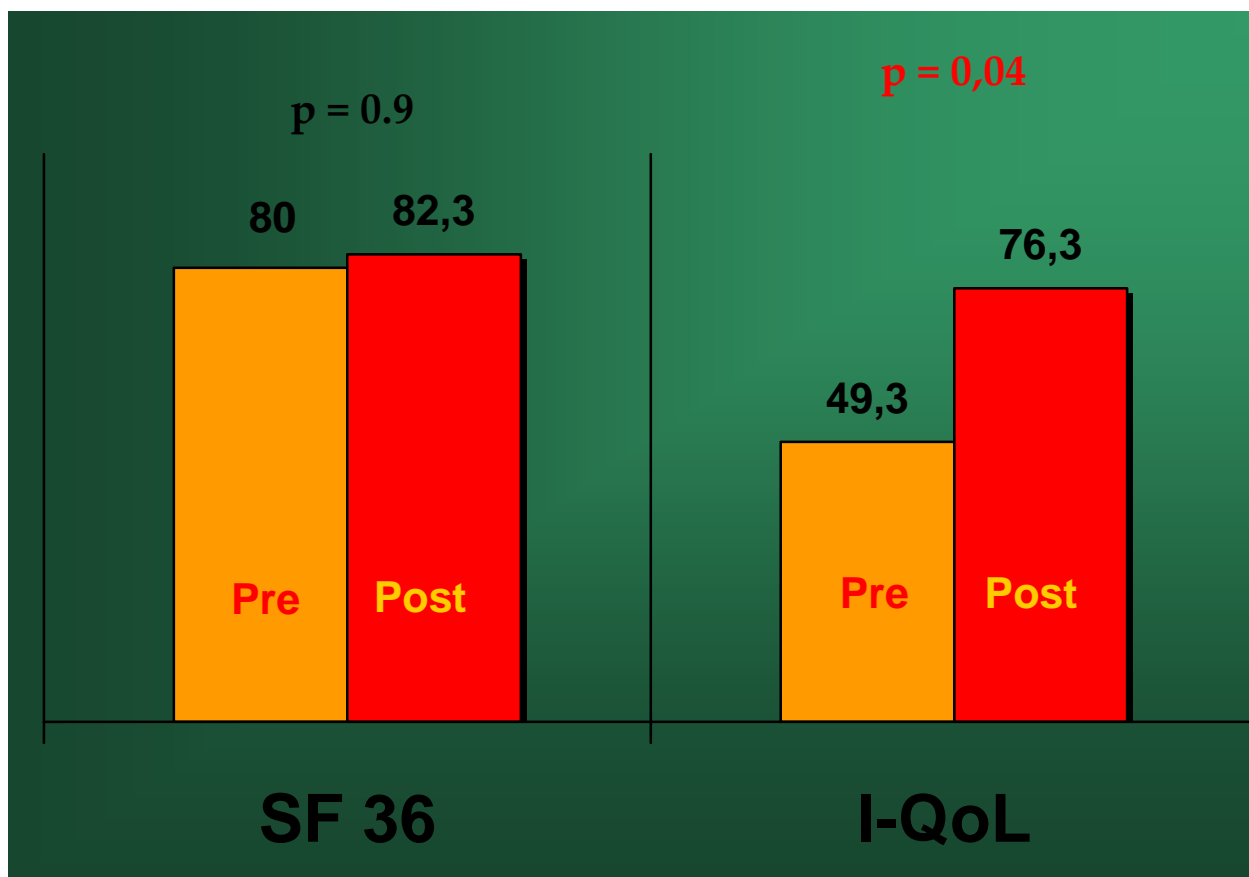
Tab. 3: VI: Volume medio minzionale

La Tab. 4 mostra le variazioni relative al numero medio delle minzioni, al numero degli episodi di incontinenza ed al numero dei pannolini utilizzati giornalmente.



Tab. 4: VI: Numero delle minzioni, episodi di incontinenza e numero di pads pre e post trattamento

L'analisi dei dati relativi ai questionari sulla Qualità di vita sono invece riportati in Tab. 5



Tab. 5: VI: questionari sulla qualità di vita pre e post trattamento

RITENZIONE URINARIA

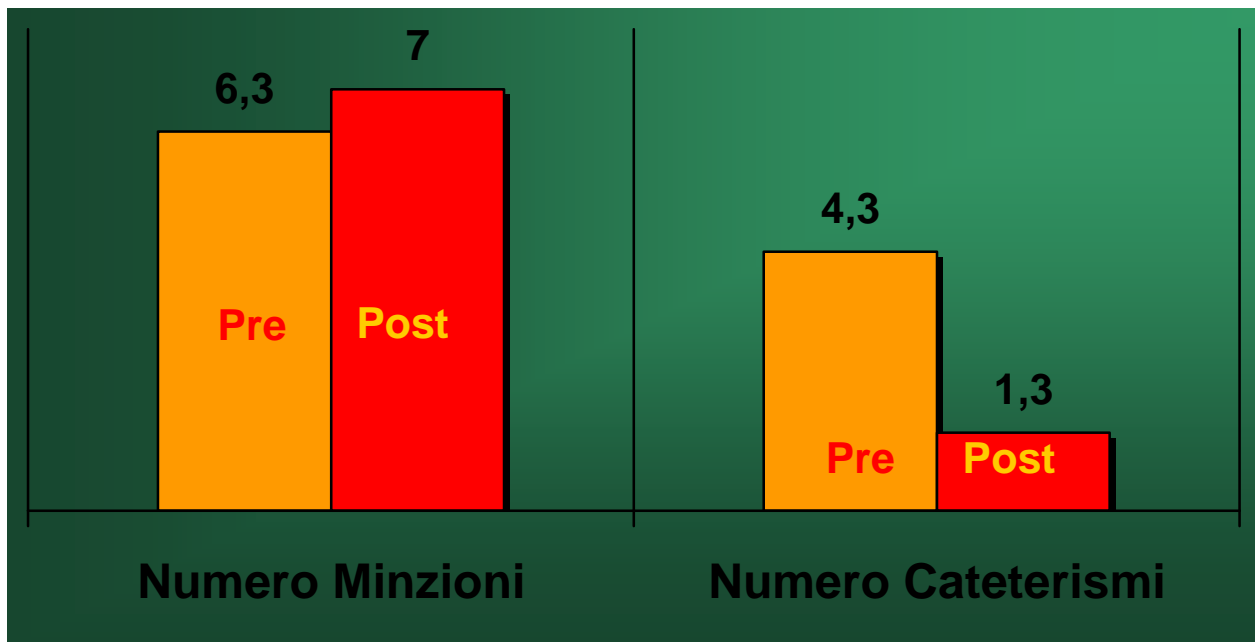
I dati riportati sono relativi a tre pazienti affette da ritenzione urinaria non ostruttiva di età compresa tra 37 e 64 anni, media 49.

Il numero delle minzioni giornaliere variava da 6,3 (0-15) a 7 (4-11)

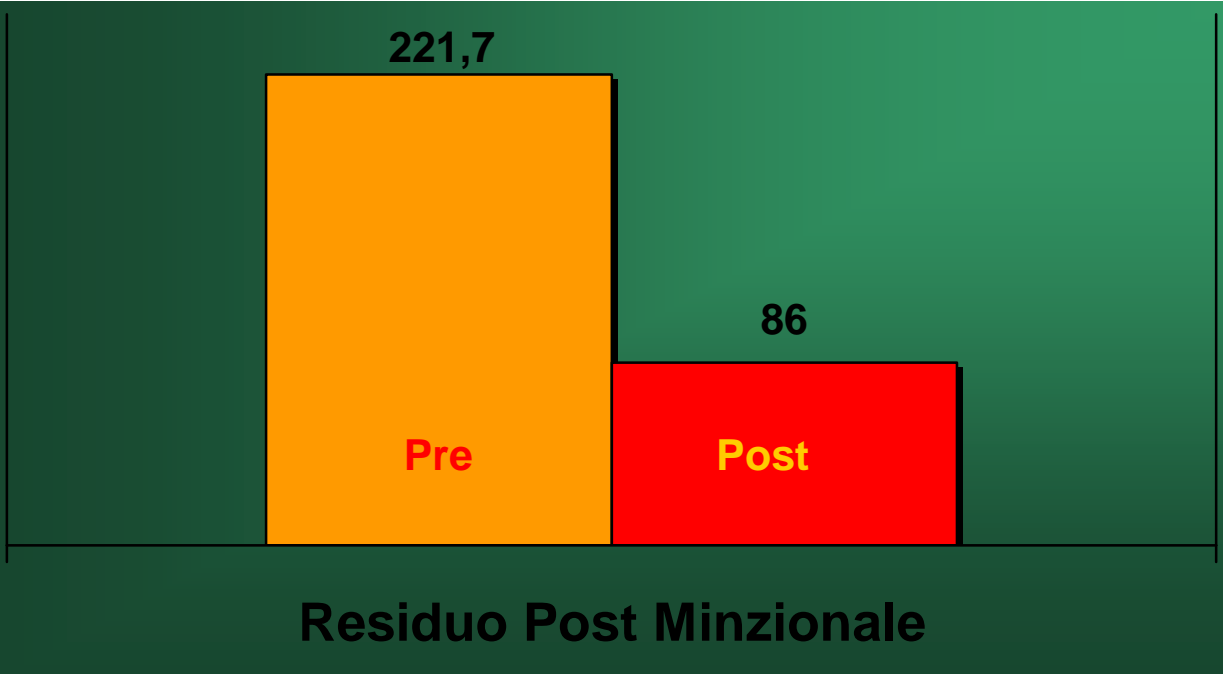
Il numero dei cateterismi variava da 4,3 (2-6) a 1,3 (1-2)

Il valore medio del residuo post-minzionale variava da 221,7 (155-300) a 86 (80-90)

La Tab. 6 mostra i risultati relativi alle variazioni del numero dei cateterismi giornalieri e del numero medio delle minzioni. Le variazioni del residuo post-minzionale sono riportati in Tab. 7.



Tab 6: RU: Numero di minzioni e numero di cateterismi pre e post trattamento



Tab 7: RU: Residuo post minzionale pre e post trattamento

CISTITE INTERSTIZIALE

Le pazienti, di età compresa tra 48 e 72 anni, media 67, erano state in precedenza sottoposte senza successo alle terapie tradizionali per la cura della CI.

Il numero medio delle minzioni variava da 15.2 (7-22) a 9.2 (7-13) p 0.06

Il volume medio minzione variava da 125.8 (38-223) a 201.8 (78-350) p 0.04 (Tab. 8)

Il VAS per il dolore varia da 6 (4-8) a 1.4 (0-4) p 0.04 (Tab. 9)

La valutazione dei questionari mostra

O'Leary-Sant sintomi da 15.2 (10-20) a 6.6 (5-13) p 0.04

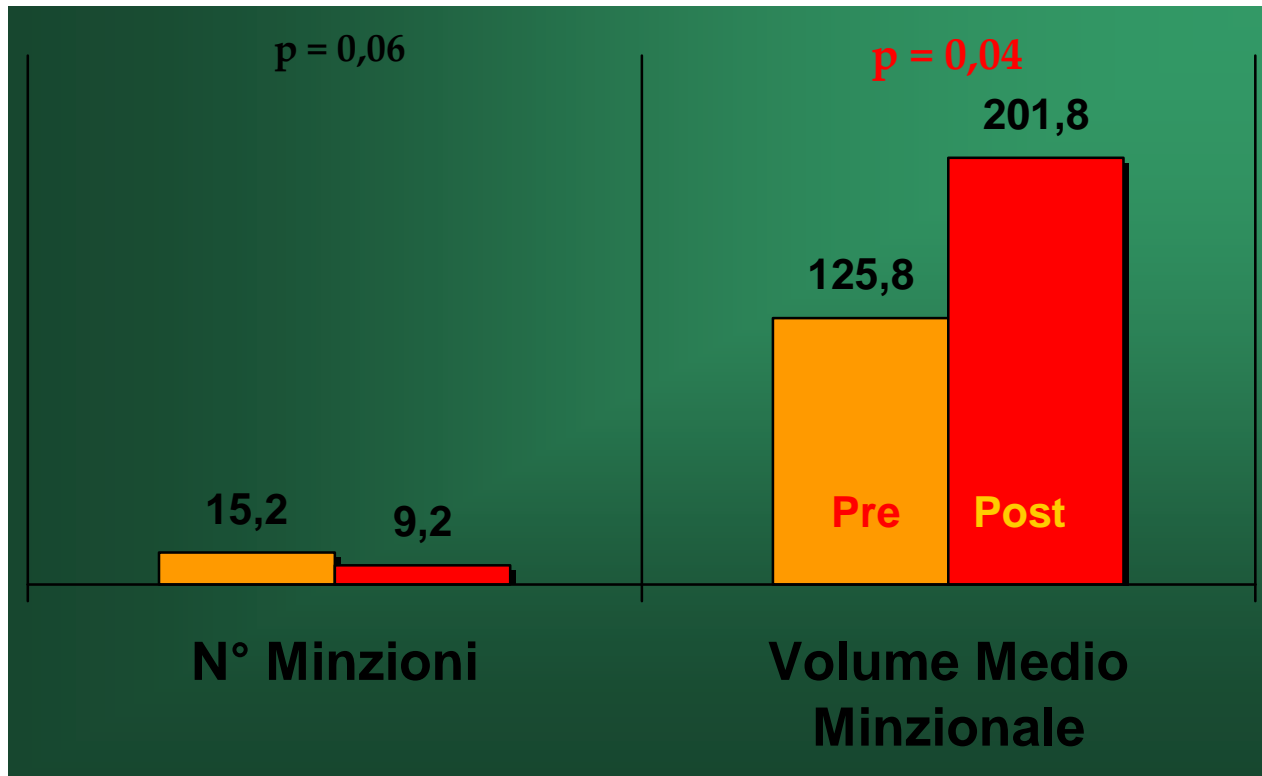
O'Leary-Sant problemi da 11.4 (3-16) a 5.4 (4-7) p 0.07 (Tab. 10)

Il totale varia da 26.6 (13-35) a 12 (9-20) p 0.04

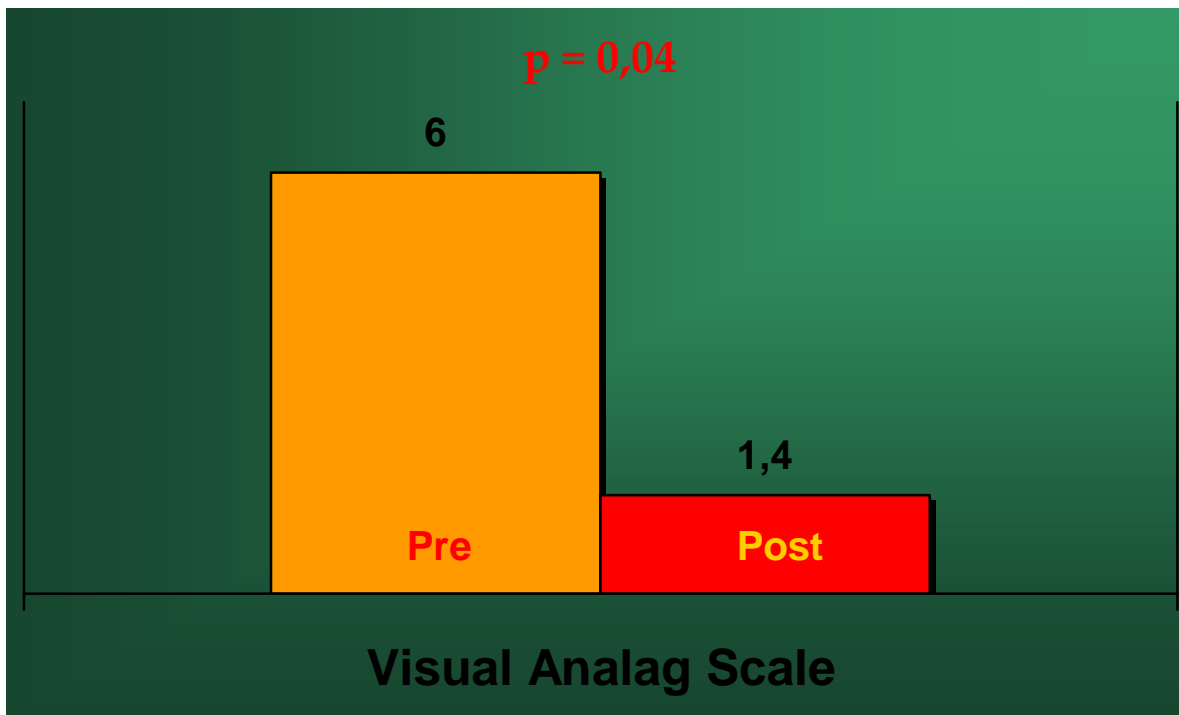
Il PUF sintomi varia da 14.6 (11-19) a 5.8 (4-8) p 0.04

Il PUF fastidio varia da 8.6 (5-12) a 2.8 (1-6) p 0.04

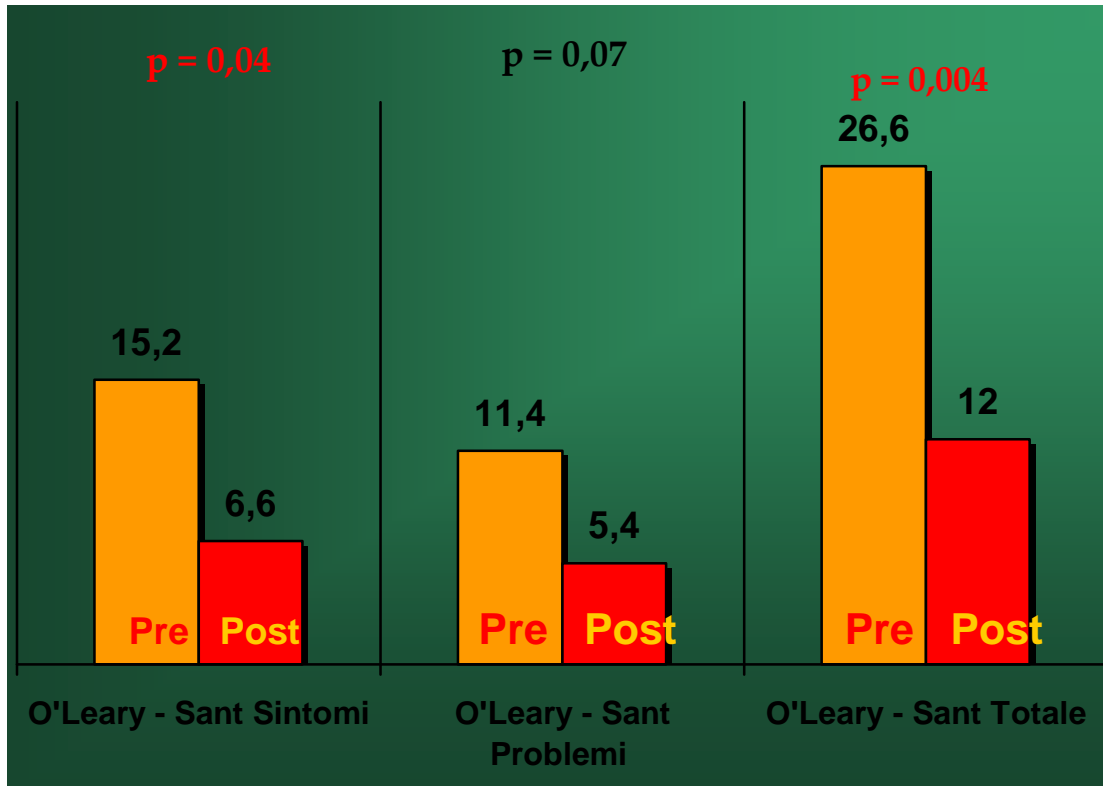
PUF totale da 23.2 (20-29) a 8.6 (5-14) p 0.04 (Tab. 11)



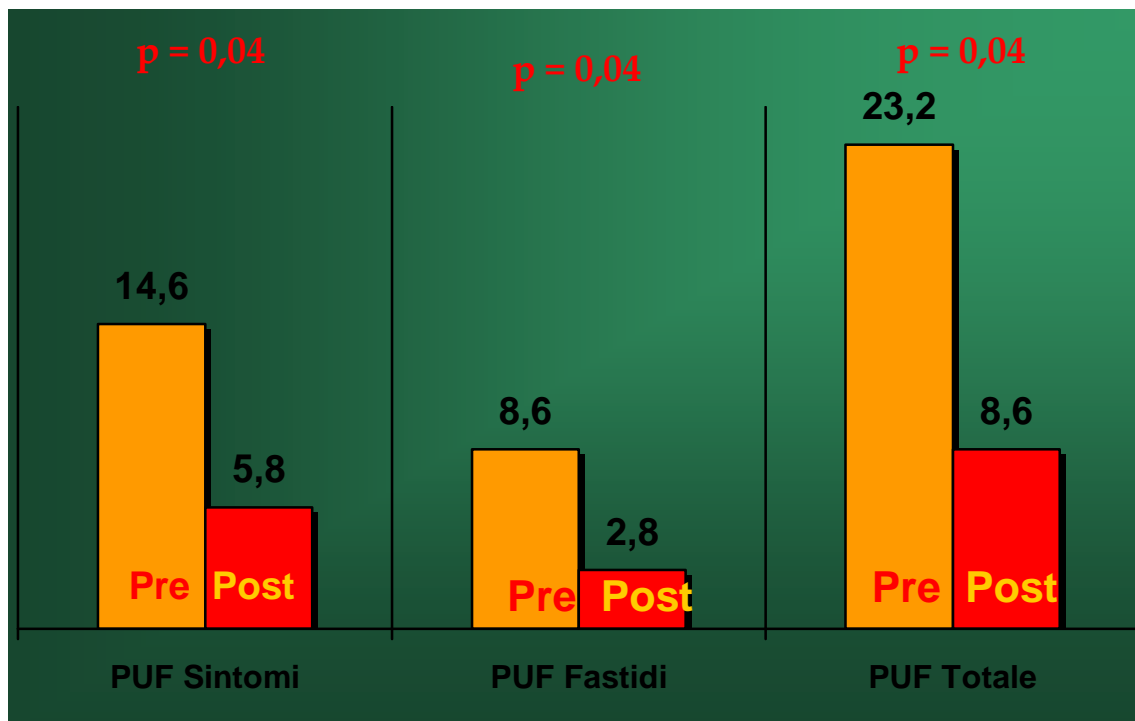
Tab. 8: CI: Frequenza e volume medio minzionale pre e post operatorio



Tab. 9: CI: Scala VAS per il dolore pre e post trattamento



Tab. 9: CI: Questionario O'Leary Sant pre e post trattamento



Tab. 10: CI: Questionario PUF pre e post trattamento

DISCUSSIONE

Diversi tipi di neuromodulazione sono stati usati per il trattamento della vescica iperattiva, asciutta o bagnata, del dolore pelvico cronico e delle altre disfunzioni del pavimento pelvico. L'esatta eziologia di tali patologie resta da definire, anche se diversi Autori concordano nel correlare queste disfunzioni con un'alterazione del pathway nervoso periferico. Gli effetti della neuromodulazione, trans-vaginale, percutanea o sacrale, sono infatti mediati dal sistema nervoso afferente. E' stato dimostrato che la stimolazione elettrica trans-vaginale e percutanea sono efficaci nel trattamento della incontinenza da urgenza secondaria ad iperattività detrusoriale (10)(11), modificando il comportamento del pavimento pelvico (131)(132). Esse sono sicure e minimamente invasive, ma la durata del loro effetto terapeutico sembra limitato nel tempo.

Le indicazioni per l'utilizzo della stimolazione elettrica si sono ulteriormente affinate negli ultimi 40 anni ed in particolare nell'ultima decade con l'introduzione della neuromodulazione sacrale (NMS).

Il rationale terapeutico per l'uso della NMS si basa sull'osservazione che numerose condizioni di tipo infettivo, infiammatorio, anomalie anatomiche o malattie neurologiche inducono la comparsa di anomali meccanismi riflessi a livello del basso tratto urinario: la NMS ha la funzione di *neuromodulare* questi anomali meccanismi riflessi. In particolare una spasticità del pavimento pelvico è associato ad una facilitazione della funzione detrusoriale, che si traduce clinicamente in urgenza ed incontinenza da urgenza; al contrario un mancato rilasciamento del pavimento pelvico inibisce una normale attivazione del riflesso minzionale e quindi determina ritenzione urinaria (133). La NMS è in grado di normalizzare questa aberrante attività neuronale. Lo studio della latenza di contrazione dello sfintere anale esterno durante la NMS supporta l'ipotesi che questa terapia agisca attraverso il sistema nervoso afferente mediante il coinvolgimento di un riflesso polisinpatico (134). Inoltre la valutazione dei potenziali di latenza corticali corti e lunghi indica un coinvolgimento anche dei centri sovraspinali, molto probabilmente a livello della corteccia sensitiva (135).

Il razionale dell'utilizzo della NMS nella Cistite Interstiziale si basa invece sulla capacità di questa terapia di contrastare l'infiammazione neurogena che è causa ormai dimostrata per la CI. Essa è infatti caratterizzata da un aumento degli stimoli nocicettivi che dalla vescica raggiungono il sistema nervoso centrale. In risposta a questi ripetuti stimoli nocicettivi verrebbero attivate fibre normalmente silenti nel nostro organismo, le fibre C, che restano parzialmente depolarizzante. Clinicamente questa condizione si associa al dolore. E' stato dimostrato che la NMS provoca un blocco delle fibre C afferenti (136), mediante una riduzione dell'espressione del gene C-fos (137).

I risultati del nostro studio dimostrano che la NMS si configura come un valido trattamento nelle disfunzioni del basso tratto urinario. In particolare nella VI essa produce una riduzione statisticamente significativa del numero di episodi di incontinenza e del numero dei pannolini usati giornalmente, con un aumento statisticamente significativo del volume medio minzionale.

Anche nelle pazienti con CI abbiamo evidenziato un miglioramento statisticamente significativo dei sintomi urinari in seguito alla terapia. L'analisi dei diari minzionali ha infatti mostrato una riduzione del numero delle minzioni giornaliere ($p=0.04$) ed un incremento del volume medio minzionale ($p=0.04$). Questi risultati oggettivi sono supportati da dati soggettivi: l'analisi del VAS score ha infatti mostrato una riduzione statisticamente significativa del dolore ($p=0.04$) che è il sintomo che nella nostra esperienza ha il maggiore impatto sulla qualità di vita. Una più accurata valutazione dell'impatto della terapia sulla qualità di vita è stata effettuata utilizzando i questionari ICSI/ICPI and PUF. In particolare l'analisi dei risultati del ICSI ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo del dominio "sintomi" ($p=0.04$), mentre la valutazione del PUF ha dimostrato un miglioramento sia del punteggio globale e che di quello relativo ai domini sintomi e fastidi ($p=0.04$).

Infine nel gruppo delle pazienti affette da ritenzione cronica di urina l'utilizzo della NMS ha determinato una riduzione del numero dei cateterismi giornalieri ed una riduzione del

volume medio minzionale. Abbiamo inoltre registrato un incremento, seppur modesto del numero della minzioni giornaliere.

Conclusioni

Questo Studio conferma i benefici della NMS per il trattamento delle alterazioni disfunzionali del basso tratto genito-urinario. I nostri risultati dimostrano che questa terapia è sicura ed efficace in pazienti accuratamente selezionati affetti da VI, CI e RU non ostruttiva. Non presenta il rischio di effetti collaterali di tipo sistemico, come accade con la terapia farmacologia, né di morbidità secondaria, come accade per le procedure chirurgiche a cielo aperto. La NMS è infatti una metodica minimamente invasiva, priva di complicanze maggiori, che si configura come una valida alternativa a trattamenti più invasivi. Ulteriori studi sono necessari al fine di chiarire l'esatto meccanismo di azione della NMS, migliorare la selezione dei pazienti e la sensibilità del test percutaneo, e per evitare eventi avversi dopo l'impianto.

Bibliografia

- 1) Aboseif S, Tamaddon K, Chalfin S, Freedman S, Kaptein J (2002) Sacral neuromodulation as an effective treatment for refractory pelvic floor dysfunction. *Urol* 60: 52–56
- 2) Abrams P, Blaivas JG, Fowler CJ, Fourcroy JL, Macdiarmid SA, Siegel SW, Van Kerrebroeck P (2003) The role of neuromodulation in the management of urinary urge incontinence. *BJU Int* 91: 355–359
- 3) Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, van Kerrebroeck P, Victor A, Wein A (2002) The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from standardisation sub-committee of the international continence society. *Neurourol Urodyn* 21: 167–178
- 4) Agnew WF, McCreery DB (1990) Consideration for safety with chronically implanted nerve electrodes. *Epilepsia* 31: 27–32
- 5) Arlandis Guzman A, Alapont Alacreu JM, Bonillo Garcia MA, Ruiz Cerda JL, Martinez Agullo E, Jimenez Cruz F (2003) Peripheral nerve evaluation: indications, technique and results. *Actas Urol Esp* 27: 491–500
- 6) Barrington FJF (1925) The effects of lesions of the hind- and mid-brain on micturition in the cat. *Quart J Exp Physiol Cogn Med* 15: 81–102
- 7) Bauchet L, Segnarbieux F, Martinazzo G, Frerebeau P, Ohanna F (2001) Traitement neurochirurgical de la vessie hyperactive chez le blessé médullaire. *Neurochirurgie* 47: 13–24
- 8) Beard RW, Highman JH, Pearce S, Reginald PW (1984) Diagnosis of pelvic varicosities in women with chronic pelvic pain. *Lancet* 27: 946–949
- 9) Blaivas JG (2001) Chronic sacral neuromodulation. *J Urol* 166: 546

- 10) Blok BF, Holstege G (1994) Direct projections from the periaqueductal gray to the pontine micturition center (M-region). An anterograde and retrograde tracing study in the cat. *Neurosci Lett* 166: 93–96
- 11) Blok BFM (2002) Central pathways controlling micturition and urinary incontinence. *Urol* 59: 13–17
- 12) Boone TB, Roehrborn CG, Hurt G (1992) Transurethral intravesical electrotherapy for neurogenic bladder dysfunction in children with myelodysplasia: a prospective, randomised clinical trial. *J Urol* 148: 550–554
- 13) Bosch JLH, Groen J (1995) Sacral (S3) segmental nerve stimulation as a treatment for urge incontinence in patients with detrusor instability: Results of chronic electrical stimulation using an implantable neural prosthesis. *J Urol* 154: 504–507
- 14) Bosch JLH, Groen J (1996) Treatment of refractory urinary urge incontinence with sacral spinal nerve stimulation in multiple sclerosis patients. *Lancet* 348: 717–719
- 15) Bosch JLH, Groen J (1997) Seven years of experience with sacral (S3) segmental nerve stimulation in patients with urge incontinence due to detrusor instability of hyperreflexia. *Neurourol Urodyn* 16: 426–427
- 16) Bosch JLH, Groen J (2000) Sacral Nerve Neuromodulation in the Treatment of Patients with Refractory Motor Urge Incontinence: Long-Term Results of a Prospective Longitudinal Study. *J Urol* 163: 1219–1222
- 17) Bosch JLHR, Groen J (1998) Neuromodulation: Urodynamic effects of sacral (S3) spinal nerve stimulation in patients with detrusor instability or detrusor hyperreflexia. *Behav Brain Res* 92: 141–150
- 18) Bower WF, Moore KH, Adams RD (2001) A pilot study of the home application of transcutaneous neuromodulation in children with urgency or urge incontinence. *J Urol* 166: 2420–2422
- 19) Boyce WH, Lathem JE, Hund LD (1964) Research related to the development of an artificial electric stimulator for the paralysed human bladder. *J Urol* 91: 45–51

- 20) Brading AF (1997) A myogenic basis for the overactive bladder. *Urology* 36: 57–67
- 21) Bradley WE, Chou SN, French LA (1963) Further experience with the radio transmitter receiver unit for the neurogenic bladder. *J Neurosurg* 20: 953–960
- 22) Bradley WE, Conway CJ (1966) Bladder representation in the pontine mesencephalic reticular formation. *Exp Neurol* 16: 237–249
- 23) Brindley GS (1994) The first 50 patients with sacral root stimulator implants: general description. *Paraplegia* 32: 795–805
- 24) Brindley GS (1995) The first 50 sacral anterior root stimulators: implant failures and their repair. *Paraplegia* 33: 5–9
- 25) Brindley GS, Polkey CE, Ruston DN (1982) Sacral anterior root stimulators of bladder control in paraplegia. *Paraplegia* 28: 365–381
- 26) Brindley GS, Polkey CE, Ruston DN, Cardozo L (1986) Sacral anterior root stimulators for bladder control in paraplegia, the first 50 cases. *J Neurol Neurosurg and Psych* 49: 1104–1114
- 27) Capellano F, Bertapelle P, Spinelli M, Cartanzaro F, Carone R, Zanollo A, De Seta F, Giardello G for the Italian Group of Sacral Neuromodulation (GINS) (2001) Quality of life assessment in patients who undergo sacral neuromodulation implant for urge incontinence: an additional tool for evaluating the outcome. *J Urol* 166: 2277–2290
- 28) Capellano F, Bertapelle P, Spreafico L, Del Popolo G, Kocjancic E, Donelli A, Ponzi P, Giardello G, Caprari F, Catanzaro F (2003) Economical and social impact of sacral nerve stimulation therapy in 62 patients with lower urinary tract dysfunction. *International Continence Society 33rd Annual Meeting 2003 Proceedings Abstract Book*, pp 58–59
- 29) Caraballo R, Bologna RA, Lukban J, Whitmore KE (2001) Sacral nerve stimulation as a treatment for urge incontinence and associated pelvic floor disorders at a pelvic floor center: a follow-up study. *Urol* 57: 121
- 30) Chai TC, Steers WD (1996) Neurophysiology of micturition and continence. *Urol Clin North Am* 23: 221–236

- 31) Chapple CR (2000) Muscarinic receptor antagonists in the treatment of overactive bladder. *Urol* 55: 33–46
- 32) Chartier-Kastler EJ, Bosch JL, Perrigot M, Chancellor MB, Richard F, Denys P (2000) Long-term results of sacral nerve stimulation (S3) for the treatment of neurogenic refractory urge incontinence related to detrusor hyperreflexia. *J Urol* 164: 1476–1480
- 33) Chartier-Kastler EJ, Denys P, Chancellor MB, Haertig A, Bussel B, Richard F (2001) Urodynamic monitoring during percutaneous sacral nerve neurostimulation in patients with neurogenic detrusor hyperreflexia. *Neurol Urodyn* 20: 61–71
- 34) Cruz F (1998) Desensitisation of bladder sensory fibers by intravesical capsaicin or capsaicin analogs: a new strategy for treatment of urge incontinence in patients with spinal detrusor hyperreflexia or bladder hypersensitivity disorders. *Int Urogynecol J* 9: 214–229
- 35) Dahms SE, Tanagho EA (1998) The impact of sacral root anatomy on selective electrical stimulation for bladder evacuation. *World J Urol* 16: 322–328
- 36) De Groat WC (1997) A neurologic basis for the overactive bladder. *Urol* 50: 36–52
- 37) De Groat WC, Araki I, Vizzard MA, Yoshiyama M, Yoshimura N, Sugaya K, Tai C, Roppolo JR (1998) Developmental and injury induced plasticity in the micturition reflex pathway. *Behav Brain Res* 92: 127–140
- 38) De Groat WC, Nadelhaft I, Milne RJ, Booth AM, Morgan C, Thor K (1981) Organization of the sacral parasympathetic reflex pathways to the urinary bladder and large intestine. *J auton nerv Syst* 3: 135–160
- 39) De Seze M, Wiart L, Ferrier J, De Seze MP, Joseph P, Barat M (1999) Intravesical instillation of capsaicin in urology: a review of the literature. *Eur Urol* 36: 267–277
- 40) Dijkema HE, Weil EH, Mijs PT, Janknegt RA (1993) Neuromodulation of sacral nerves for incontinence and voiding dysfunctions. Clinical results and complications. *Eur Urol* 24: 72–76

- 41) Ebraheim NA, Lu J, Galluch D, Yang H, Yeasting RA (2000) Location of the first and second sacral nerve roots in relation to pedicle screw placement. *Am J Orthop* 29: 873–877
- 42) Ebraheim NA, Lu J, Yang H, Heck BE, Yeasting RA (1997) Anatomic considerations of the second sacral vertebra and dorsal screw placement. *Surg Radiol Anat* 19: 353–357
- 43) Elabbady A, Hassouna M (1994) Neural stimulation for chronic voiding dysfunctions. *J Urol* 152: 2076–2080
- 44) Fall M, Lindström S, Mazieres L (1990) A bladder-to-bladder cooling reflex in the cat. *J Physiol (Lond)* 427: 281–300
- 45) Fantl J, Newman D, Colling J, Delancey J, Keeys C, McDowell B (1996) Urinary incontinence in adults: acute and chronic management. Clinical practice guideline, N₂. Rockville, Maryland: AHCPR
- 46) Flisser AJ, Blaivas JG (2002) Role of cystometry in evaluating patients with overactive bladder. *Urol* 60: 33–42
- 47) Flood HD, Malhotra SJ, O'Connell HE, Ritchey MJ, Bloom DA, McGuire EJ (1995) Long term results and complications using augmentation cystoplasty in reconstructive urology. *Neurourol Urodynam* 14: 297–309
- 48) Fowler CJ (2002) Intravesical treatment of overactive bladder. *Urol* 55: 60–64
- 49) Fowler CJ, Van Kerrebroeck PE, Nordenbo A, Van Poppel H (1993) Treatment of lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis. Committee of the European Study Group of SUDIMS (Sexual and Urological Disorders in Multiple Sclerosis). *J Neurol Neurosurg Psych* 55: 986–989
- 50) Friedman H, Nashold BS, Senechal P (1972) Spinal cord stimulation and bladder function in normal and paraplegic animal. *J Neurosurg* 36: 430–437
- 51) Gladh G, Mattsson S, Lindstrom S (2003) Intravesical electrical stimulation in the treatment of micturition dysfunction in children. *Neurourol Urodyn* 22: 233–242

- 52) Grill WM, Bhadra N, Wang B (1999) Bladder and urethral pressures evoked by microstimulation of the sacral spinal cord in cats. *Brain Res* 31: 19–30
- 53) Grill WM, Craggs MD, Foreman RD, Ludlow CL, Buller JL (2001) Emerging clinical applications of electrical stimulation: opportunities for restoration of function. *J Rehabil Res Dev* 38: 641–653
- 54) Grimes JH, Nashold BS (1974) Clinical application of electronic bladder stimulation in paraplegics. *Br J Urol* 46: 653–657
- 55) Grimes JH, Nashold BS, Currie DP (1973) Chronic electrical stimulation of the paraplegic bladder. *J Urol* 109: 242–245
- 56) Groen LJHR, Bosch J, Schroder FH (1993) Neuromodulation (sacral segmental nerve stimulation) as a treatment for urge incontinence in patients with bladder instability. *J Urol* 367A
- 57) Grünewald V, Hofner K, Thon W (1999) Sacral electrical neuromodulation as an alternative treatment option for lower urinary tract dysfunction. *Res Neurol Neurosc* 14: 189–193
- 58) Grünewald V, Jonas U, and the MDT-103 Multicenter Study Group (1999) Sacral electrical nerve stimulation for treatment of severe voiding dysfunction. *J Urol* 275: abstract 1064
- 59) Guérin J, Bioulac B (1979) The anatomical and physiological organization of motor activity in the spinal cord. *Anat Clin* 1: 267–289
- 60) Habler HJ, Janig W, Koltzenburg M (1990) Activation of unmyelinated afferent fibres by mechanical stimuli and inflammation of the urinary bladder in the cat. *J Physiol (Lond)* 425: 545–562
- 61) Haddad M, Guys JM, Planche D, Louis-Borrione C (2003) Sacral nerve modulation in children's neurogenic bladder: results of a prospective study. XVIth International symposium of paediatric surgical research. Marseille, France

- 62) Hannestad YS, Rortveit G, Sandvik H, Hunskaar S (2000) A community based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPICONT study. Epidemiology of incontinence in the county of Nord-Trondelag. *J Clin Epidemiol* 53: 11150–11157
- 63) Hasan ST, Marshall C, Robson WA, Neal DE (1995) Clinical outcome and quality of life following enterocystoplasty for idiopathic detrusor instability and neurogenic instability. *Br J Urol* 76: 551–557
- 64) Hassouna M, Elhilali MM (1991) Role of the sacral root stimulator in voiding dysfunction. *World J Urol* 9: 145–148
- 65) Hassouna M, Siegel S, Lycklama A, Nyeholt A et al (2000) Sacral neuromodulation in the treatment of urge-incontinence symptome: a multicenter study on effcacy and safety. *J Urol* 163: 1849–1854
- 66) Herschorn S, Hewitt RJ (1998) Patient perspective of long term outcome of augmentation cystoplasty for neurogenic bladder. *Urol* 52: 672–678
- 67) Hoebeke P, Van Laecke E, Everaert K, Renson C, De Paepe H, Raes A, Vande Walle J (2001) Transcutaneous neuromodulation for the urge syndrome in children: a pilot study. *J Urol* 166: 2416–2419
- 68) Hohenfellner M, Humke J, Hampel C, Dhams S, Matzel K, Roth S, Thuroff JW, Schultz-Lampel D (2001) Chronic sacral neuromodulation for treatment of neurogenic bladder dysfunction: Long-term results with unilateral implants. *Urol* 58: 887–892
- 69) Hohenfellner M, Schultz-Lampel D, Dahms S, Matzel KE, Thuroff JW (1998) Bilateral chronic sacral neuromodulation for treatment of lower urinary tract dysfunction. *J Urol* 160: 821–824
- 70) Holstege G, Griffiths D, de Wall H, Dalm E (1986) Anatomical and physiological observations on supraspinal control of bladder and urethral sphincter muscles in the cat. *J Compl Neurol* 250: 449–461

- 71) Hu TW, Moore K, Subak L, Versi E, Wagner T, Zinner N, Ouslander J (2002) Economics of incontinence. In: Incontinence. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A (eds) Health publications Ltd, Plymouth, pp 967–983
- 72) Hu TW, Wagner TH, Bentkover JD, Leblanc K, Piantentini A, Stewart WF, Corey R, Zhou SZ, Hunt TL (2003) Estimated economic costs of overactive bladder in the United States. *Urol* 61: 1123–1128
- 73) Ingersoll EH, Jones LL, Hegre ES (1957) Effect on urinary bladder of unilateral stimulation of pelvic nerves in the dog. *Am J Physiol* 189: 167
- 74) Jackson S (1997) The patient with an overactive bladder-symptoms and quality-of-life issues. *Urol* 50: 18–22
- 75) Jackson S, Donovan J, Brookes S, Ecford S, Swithinbank L, Abrams P (1996) The Bristol Female Lower Urinary Tract Symptoms Questionnaire: development and psychometric testing. *Br J Urol* 77: 805–812
- 76) Jänig W, Morrison JFB (1986) Functional properties of spinal visceral afferents supplying abdominal and pelvic organs, with special emphasis on visceral nociception. *Prog Brain Res* 67: 87–114
- 77) Janknegt RA, Hassouna MM, Siegel SW, Schmidt RA, Gajewski JB, Rivas DA, Elhilali Mammilla DC, Van Kerrebroeck PE, Dijkema HE, Lycklama A, Nyeholt AA, Fall M, Jonas U, Catanzaro F, Fowler CJ, Oleson KA (2001) Long-term effectiveness of sacral nerve stimulation for refractory urge incontinence. *Eur Urol* 39: 101–106
- 78) Jiang CH, Lindstrom S (1999) Prolonged enhancement of the micturition reflex in the cat by repetitive stimulation of bladder afferents. *J Physiol* 517: 599–605
- 79) Jonas U, Fowler C, Chancellor C et al (2001) Efficacy of sacral nerve stimulation for urinary retention: results 18 months after implantation. *J Urol* 165: 15–19
- 80) Jonas U, Van Den Hombergh U (2001) Complications of sacral nerve stimulation. In: Jonas U, Grunewald V (eds) *New perspectives in sacral nerve stimulation for control of lower urinary tract dysfunction*. Martin Dunitz Ltd, London

- 81) Kaeckenbeek B (1979) Electro-stimulation de la vessie des paraplégiques. Technique de Burghele-Ichim-Demetrscu. Arch Urol Bel 47: 139–140
- 82) Kingsley RE (2000) The autonomic nervous system. In: Conciste of neuroscience, 2nd edn. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, pp 471–487
- 83) Koldewijn E, Meuleman E, Bemelmans B, van Kerrebroeck P, Debruyne F (1999) Neuromodulation effective in voiding dysfunction despite high reoperation rate. J Urol 161: 984A
- 84) Kuo HC (2003) Effectiveness of intravesical resiniferatoxin for anticholinergic treatment refractory detrusor overactivity due to nonspinal cord lesions. J Urol 170: 835–839
- 85) Lagarrigue J, Lazorthes Y, Verdie JC, Alwan A, Sarramon JP, Rossignol G (1979) Thermocoagulation percutané'e des racines sacrées dans le traitement des neuro-vessies spastiques. Neurochirurgie 25: 91–95
- 86) Larsen JO, Thomsen M, Haughland M, Sinklaer T (1998) Degeneration and regeneration in rabbit peripheral nerve with long-term nerve cuff electrode implant: a stereological study of myelinated and unmyelinated axons. Acta Neuropathol 96: 365–378
- 87) Lefurge T, Goodall E, Horch K et al (1991) Chronically implanted intrafascicular recording electrodes. Ann Biomed Eng 19: 197–207
- 88) Liguoro D, Viejo-fuertes D, Midy D, Guerin J (1999) The posterior sacral foramina: an anatomical study. J Anat 195: 301–304
- 89) Mallory B, Steers WD, de Groat WC (1989) Electrophysiological study of micturition reflexes in rats. Am J Physiol 257: 410–421
- 90) Mamo GA (2002) Anatomy of the sacral region. In: Jonas U, Grunewald V (eds) New perspectives in sacral nerve stimulation for control of lower urinary tract dysfunction. Martin Dunitz Ltd, London
- 91) Marshall DF, Boston VE (1997) Altered bladder and bowel function following cutaneous electrical field stimulation in children with spina bifida—interim results of a randomized double-blind placebo-controlled trial. Eur J Pediatr Surg 1: 41–43

- 92) 114. McCreery DB, Agnew WF, Yuen TGH, Bullara LA (1995) Damage in peripheral nerve from continuous electrical stimulation: comparison of two stimulus waveforms. *Med Biol Eng Comput* 30: 109–114
- 93) Medicare Service Advisory Committee (MSAC): Application 1009 Assessment report. Sacral nerve stimulation for refractory urinary urge incontinence or urinary retention. Canberra June 2000: 1–45
- 94) Mertens P, Sindou M (2003) Traitement de la vessie hyperactive par drezotomie microchirurgicale sacrée. *Neurochirurgie* 49: 399–403
- 95) Naples GG, Mortimer JT, Yuen TGH (1990) Overview of peripheral nerve electrode design and implantation. In: Agnew WF, McCreery DB (eds) *Neural prostheses: fundamental studies*. Prentice Hall, Englewood Cliffs, pp 107–145
- 96) Nieuwenhuys R, Voogd J, Van Huijzen C (1988) *The human central nervous system*, 3rd edn. Springer-Berlin Heidelberg New York Tokyo
- 97) Nour S, Svarer C, Kristensen JK, Paulson OB, Law I (2000) Cerebral activation during micturition in normal men. *Brain* 123: 781–789
- 98) Robinson JC (1993) Chronic pelvic pain. *Curr Opin Obstet Gynecol* 5: 740–743
- 99) Sarrias M, Sarrias F, Borau A (1993) The «barcelona» technique. *Neurourol Urodyn* 12: 495–496
- 100) Scheepens WA, de Bie RA, Weil EH, van Kerrebroeck PE (2002) Unilateral versus bilateral sacral neuromodulation in patients with chronic voiding dysfunction. *J Urol* 168: 2046–2050
- 101) Scheepens WA, Jongen MMGJ, Nieman FHM, De Bie RA, Weil EHJ, Van Kerrebroeck PEV (2002) Predictive factors for sacral neuromodulation in chronic lower urinary tract dysfunction. *Urol* 60: 598–602
- 102) Scheepens WA, Van Koevinge GA, De Bie RA, Weil EH, Van Kerrebroeck PE (2002) Long-term efficacy and safety results of the two-stage implantation technique in sacral neuromodulation. *BJU Int* 90: 840–845

- 103) Schlote N, Tanagho EA (2002) Electrical stimulation of the lower urinary tract: historical overview. In: Jonas U, Grunewald V (eds) New perspectives in sacral nerve stimulation for control of lower urinary tract dysfunction. Martin Dunitz Ltd, London
- 104) Schmidt R, Jonas U, Oleson K, Janknegt RA, Hassouna MM, Siegel SW, Van Kerrebroeck PEV (1999) For the sacral nerve stimulation study group. Sacral nerve stimulation for treatment of refractory urinary urge incontinence. *J Urol* 162: 352–357
- 105) Schmidt RA, Senn E, Tanagho EA (1990) Functional evaluation of sacral nerve root integrity: Report of a technique. *Urology* 35: 388–392
- 106) Schurch B, Stohrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D (2000) Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results. *J Urol* 164: 692–697 *Sacral Neuromodulation* 221
- 107) Sethia KK, Webb RJ, Neal DE (1991) Urodynamic study of ileocystoplasty in the treatment of idiopathic detrusor instability. *Br J Urol* 67: 286–290
- 108) Shaker HS, Hassouna M (1998) Sacral nerve root neuromodulation: An effective treatment for refractory urge incontinence. *J Urol* 159: 1516–1519
- 109) Shaker HS, Hassouna M (1998) Sacral root neuromodulation in idiopathic nonobstructive chronic urinary retention. *J Urol* 159: 1476–1478
- 110) Shefchyk SJ (2001) Sacral spinal interneurons and the control of urinary bladder and urethral striated sphincter muscle function. *J Physiol* 533: 57–63
- 111) Shumaker SA, Wyman JF, Uebersax JS, McClish D, Fantl JA (1994) Health related QOL measures for women with urinary incontinence: the Incontinence Impact Questionnaire and the Urogenital Distress Inventory. *Qual Life Res* 3: 291–306

- 112) Siegel SW, Catanzaro F, Dijkema HE, Elhilali MM, Fowler CJ, Gajewski JB, Hassouna MM, Janknegt RA, Jonas U, van Kerrebroeck PE, Lycklama a Nijeholt AA, Oleson KA, Schmidt RA (2000) Long-term results of a multicenter study on sacral nerve stimulation for treatment of urinary urge incontinence, urgency-frequency, and retention. *Urol* 56: 87–91
- 113) Sindou M (1995) Microsurgical DREZtomy (MDT) for pain, spasticity, and hyperactive bladder, a 20-year experience (1995) *Acta Neurochir (Wien)* 137: 1–5
- 114) Spinelli M, Bertapelle P, Capellano F, Zanollo A, Carone R, Catanzaro F, Giardiello G, De Seta F, Gins Group (2001) Chronic sacral neuromodulation in patients with lower urinary tract symptoms: results from a national register. *J Urol* 166: 541–545
- 115) Spinelli M, Giardiello G, Arduini A (2003) New percutaneous technique of 222 J. R. Vignes et al. sacral nerve stimulation has high initial success rate: Preliminary results. *Eur Urol* 43: 70–74
- 116) Stewart WF, Van Trooyen JB, Cundix GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, Hunt TL, Wein AJ (2003) Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 20: 327–336
- 117) Tanagho EA, Schmidt RA (1982) Bladder pacemaker: scientific basis and clinical future. *Urol* 20: 614–619
- 118) Tanagho EA, Schmidt RA (1988) Electrical stimulation in the clinical management of the neurogenic bladder. *J Urol* 140: 1331–1339
- 119) Thon WF, Baskin LS, Jonas U et al (1991) Neuromodulation of voiding dysfunction and pelvic pain. *World J Urol* 9: 138–141
- 120) Vignes JR, De Seze M, Sesay M, Barat M, Gue´rin J (2003) Neurostimulation des racines sacrées antérieures avec rhizotomies postérieures (Technique de Brindley). *Neurochirurgie* 49: 383–394
- 121) Vignes JR, Liguoro D, Sesay M, Barat M, Gue´rin J (2001) Dorsal rhizotomy with anterior sacral root stimulation for neurogenic bladder. *Stereotact Funct Neurosurg* 76: 243–245

- 122) Wagner TH, Wu TW (1998) Economic costs of urinary incontinence in 1995. *Urol* 5: 355–361
- 123) Ware JE, Sherbourne CD (1992) The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36). *Med Care* 30: 473–483
- 124) Weil EH, Ruiz-Cerda JL, Eerdmans PH, Janknegt RA, Bemelmans BL, van Kerrebroeck PE (2000) Sacral root neuromodulation in the treatment of refractory urinary urge incontinence: a prospective randomized clinical trial. *Eur Urol* 37: 161–171
- 125) Weil EH, Ruiz-Cerda JL, Eerdmans PH, Janknegt RA, van Kerrebroeck PE (1998) Clinical results of sacral neuromodulation for chronic voiding dysfunction using unilateral sacral foramen electrodes. *World J Urol* 16: 313–321 *Sacral Neuromodulation* 223
- 126) Woodford BJ, Carter RR, McCreery D, Bullara LA, Agnew WF (1996) Histopathologic and physiologic effects of chronic implantation of microelectrodes in sacral spinal cord of the cat. *J Neuropathol Exp Neurol* 55: 982–991
- 127) Wyman JF, Harkins SW, Fantl JA (1990) Psychological impact of urinary incontinence in the community dwelling population. *J Am Geriatr Soc* 38: 282–288
- 128) Yoshimura N (1999) Bladder afferent pathway and spinal cord injury: possible mechanisms inducing hyperreflexia of the urinary bladder. *Prog Neurobiol* 57: 583–606
- 129) Lubeck DP, Withmore K, Sant GR, Alvares-Horine S, Lai C (2001) Psychometric validation of the O’Leary-Sant interstitial cystitis symptom index in a clinical trial of pentosan polysulfate sodium. *Urology* 57:62-66
- 130) Ito T, Tomoe H, Ueda T, Yoshimura N, Sant G, Hanno P (2003) Clinical symptoms scale for interstitial cystitis for diagnosis and for following the course of the disease. *Int J Urol* 10: S24
- 131) Brubaker L, Benson JT, Bent A, et al: Transvaginal electrical stimulation for female urinary incontinence. *Am J ObstetGynecol* 177: 536–540, 1997
- 132) Govier FE, Litwiller S, Nitti V, et al: Percutaneous afferent neuromodulation for the refractory overactive bladder: results of a multicenter study. *J Urol* 165: 1193–1198, 2001

- 133) Schmidt RA, Jonas U, Oleson KA, Janknegt RA, Hassouna MM, Siegel SW, van Kerrebroeck PE: Sacral nerve stimulation for treatment of refractory urinary urge incontinence. Sacral Nerve Stimulation Study Group; J Urol 1999; vol. 162, n.2
- 134) Fowler CJ, Swinn MJ, Goodwin RJ, Oliver S, Craggs M: Studies of the latency of pelvic floor contraction during peripheral nerve evaluation show that the muscle response is reflexly mediated; J Urol 2000; 163: 881-3
- 135) Braun PM, Baezner H, Seif C, Boehler G, Bross S, Eschenfelder CC, Alken P, Hennerici M, Juenemann P: Alterations of cortical electrical activity in patients with sacral neuromodulator; Eur Urol 2002; 41: 562-7
- 136) Shaker H, Wang Y, Loung D, Balbaa L, Fehlings MG, Hassouna MM: Role of C-afferent fibres in the mechanism of action of sacral nerve root neuromodulation in chronic spinal cord injury BJU International 2000, 85, 905-910
- 137) Wang Y, Hassouna MM: Neuromodulation reduces c-fos gene expression in spinalized rats: a double-blind randomized study; J Urol; 163,1996-1970, June 2000