



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

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

DOTTORATO DI RICERCA IN:

TERAPIE AVANZATE IN CHIRURGIA E RIABILITAZIONE
DEL PAVIMENTO PEL VICO FEMMINILE

CICLO DEL CORSO DI DOTTORATO:

XXII

Titolo della tesi:

EFFETTI DELLA STIMOLAZIONE PERCUTANEA DEL
NERVO TIBIALE (PTNS) SU PAZIENTI AFFETTI DA URGE
INCONTINENCE: RISULTATI DI UNO STUDIO DOPPIO CIECO
CONTROLLATO CON PLACEBO.

Dott. RAFFAELE RANAVOLO

A.A. 2009/2010

Docente Guida/Tutor: Prof. ENRICO FINAZZI AGRO'

Coordinatore: Prof. EMILIO PICCIONE

INDICE

INTRODUZIONE	3
ANATOMIA E FISIOLOGIA DELLE BASSE VIE URINARIE	6
LA NEUROMODULAZIONE NEL TRATTAMENTO DEI LUTS	10
LA STIMOLAZIONE PERCUTANEA DEL NERVO TIBIALE (PTNS)....	23
INTRODUZIONE ED OBIETTIVI DELLO STUDIO	35
MATERIALI E METODI	37
RISULTATI.....	43
DISCUSSIONE	50
CONCLUSIONI	55
BIBLIOGRAFIA	56

INTRODUZIONE

I sintomi relativi alle disfunzioni del basso tratto urinario (LUTS) possono variare dal dolore pelvico cronico, ai disturbi della fase di svuotamento non ostruttivi, o ai disturbi della fase di riempimento, come nella sindrome della vescica iperattiva.

Questi disturbi possono avere un grosso impatto sulla qualità di vita dei pazienti⁽¹⁾.

Diversamente dai pazienti neurologici, dove la disfunzione del sistema nervoso centrale o periferico è riconosciuta essere la causa di questi sintomi, l'eziologia nei pazienti non neurologici è, nella maggioranza dei casi, sconosciuta.

I LUTS costituiscono un problema urologico frequente. La sindrome della vescica iperattiva (Over Active Bladder: OAB) affligge circa il 17% della popolazione adulta in Europa e negli Stati Uniti^(2,3) ed ha una prevalenza stimata mondiale di 50-100 milioni⁽⁴⁾. I costi economici sono alti, ma possono solo essere intuitsi poiché il disturbo è spesso trascurato dai medici e quindi sottostimato^(5,6,7). L'impatto dell'OAB probabilmente aumenterà in futuro, poiché la popolazione mondiale sta invecchiando e la prevalenza aumenta con l'età⁽⁸⁾.

I disturbi del basso tratto urinario sono inizialmente trattati con le terapie di tipo conservativo (tecniche di comportamento, fisioterapia,

cateterizzazione intermittente e farmaco-terapia). Quando i trattamenti conservativi falliscono, può essere consigliata una terapia invasiva (sostituzione o ampliamento vescicale). Comunque la chirurgia non è molto diffusa a causa delle percentuali di complicanze e di rifiuto a sottoporsi ad essa⁽⁹⁾.

La neuromodulazione è stata introdotta come trattamento alternativo nei pazienti refrattari alle terapie conservative, che non sono pronti per la chirurgia⁽¹⁰⁾.

La neuromodulazione è un processo fisiologico, che influenza l'attività di una via neuronale e modula la pre-esistente attività in un'altra, mediante interazioni sinaptiche⁽¹¹⁾. Differenti terapie neuromodulative sono state sviluppate, come la stimolazione del nervo pudendo, del nervo sacrale, la stimolazione delle estremità inferiori. La percentuale del loro successo è variabile⁽¹²⁾.

La stimolazione percutanea del nervo tibiale (PTNS) è un trattamento neuromodulatorio recentemente introdotto⁽¹³⁾, con percentuali di successo riportato del 21-71%⁽¹⁴⁻¹⁹⁾. Questa terapia sembra essere più efficace nei pazienti che soffrono di disturbi della fase di riempimento piuttosto che in quelli con disturbi dello svuotamento o con dolore pelvico cronico.

Il nervo tibiale è un nervo misto contenente fibre motorie e

sensitive. Il meccanismo di azione è ancora poco chiaro, ma si suppone che la PTNS moduli i segnali in arrivo e in partenza dalla vescica (S₂-S₃) con la stimolazione afferente, attraverso il plesso sacrale⁽¹⁵⁾.

Durante il trattamento PTNS, un ago 34 gauge è posizionato approssimativamente 5 cm sopra al malleolo mediale, tra il margine posteriore della tibia ed il muscolo soleo. Inoltre, un elettrodo è posto sul calcagno ipsilaterale. L'ago e l'elettrodo sono connessi ad uno stimolatore a basso voltaggio (9 V).

Lo stimolatore ha parametri fissi di stimolazione: ampiezza dell'impulso 200 ms, frequenza dell'impulso 20 Hz e intensità dello stimolo variabile tra 0-10 mA. A conferma del corretto posizionamento dell'ago, la potenza dello stimolo è lentamente aumentata sino ad ottenere la flessione dell'alluce e/o lo sbandieramento delle altre dita (risposta motoria). Inoltre i pazienti hanno una risposta sensitiva alla stimolazione, quale il formicolio sotto la pianta del piede e/o sulle dita⁽¹⁰⁾. L'efficacia del trattamento è solitamente determinata dopo 12 settimane di trattamento con sessioni di 30 minuti circa^(10,15-19).

ANATOMIA E FISIOLOGIA DELLE BASSE VIE URINARIE

Per comprendere le basi fisiologiche della neuromodulazione, sono essenziali alcuni concetti di fisiologia e di innervazione della vescica.

La vescica ha un ciclo bi-fasico, che consiste in una fase di riempimento, ed in una fase di svuotamento, che sono regolate dal sistema nervoso parasimpatico, simpatico, somatico e centrale. L'innervazione della vescica è rappresentata schematicamente in FIGURA 1.

I nervi efferenti simpatici del plesso ipogastrico originano dal midollo spinale

T₁₁-L₂⁽²⁰⁾. Queste fibre sono attive durante la fase di riempimento della vescica, ed agiscono nell'inibizione dei nervi efferenti parasimpatici⁽²¹⁾, nella distensione della cupola vescicale e nella contrazione dello sfintere intrinseco, del collo vescicale e dell'uretra^(22,23).

L'informazione afferente è condotta attraverso le fibre A-delta e C.

Le fibre A-delta conducono le sensazioni di urgenza minzionale e di distensione vescicale, dovuto al riempimento della vescica; le fibre C conducono le sensazioni attinenti a stimoli nocivi⁽²⁴⁾. Entrambi i tipi di fibre proiettano allo stesso livello spinale, T₁₁-L₂, attraverso il plesso

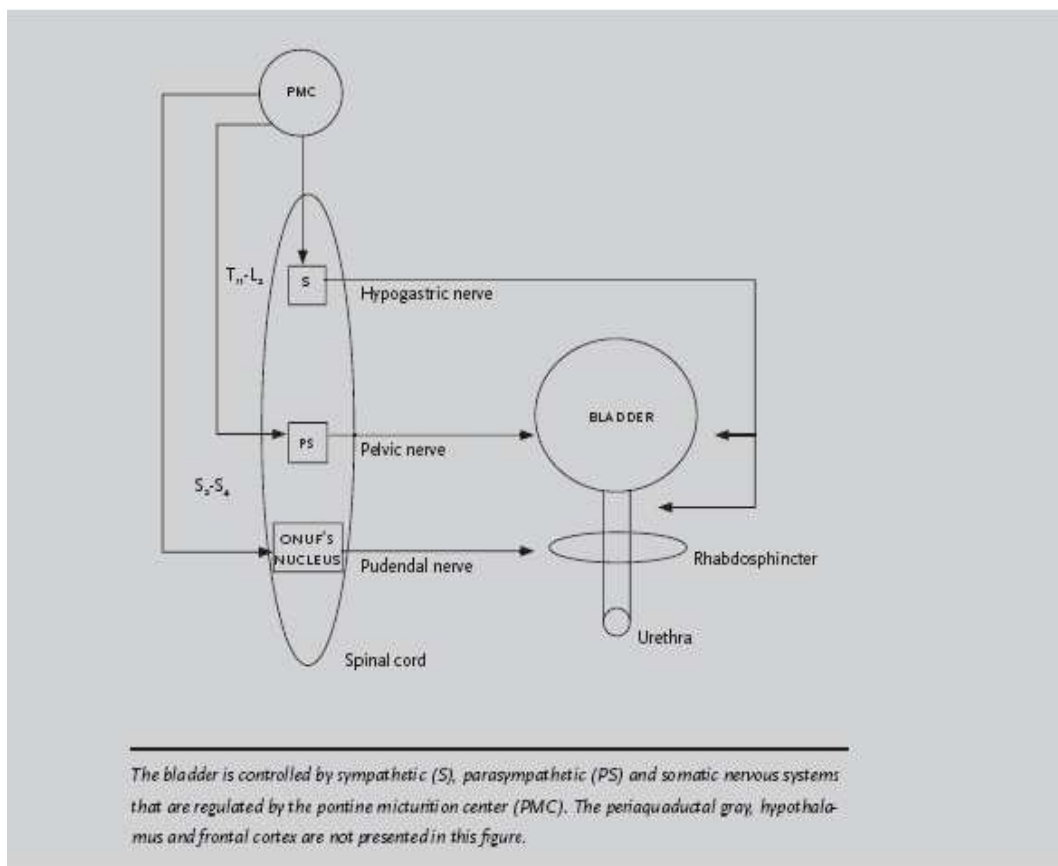
ipogastrico^(25,26). L'informazione afferente può essere proiettata al tronco encefalico ed alla corteccia⁽²⁷⁾. Le fibre C sono attivate durante processi patologici, come infezioni del tratto urinario e condizioni neuropatiche⁽²⁸⁾.

I nervi efferenti parasimpatici del plesso pelvico ed i nervi pelvici originano a livello spinale S₂-S₄. Queste fibre sono attivate durante la fase minzionale, con la conseguente contrazione del muscolo detrusore ed il rilassamento dello sfintere intrinseco⁽²⁹⁾. L'informazione afferente, attraverso le fibre A-delta e C, è condotta, mediante il plesso pelvico, al midollo spinale (S₂-S₄)^(26,27,30,31). Queste fibre sono connesse, direttamente o indirettamente attraverso interneuroni, alle fibre efferenti e formano un arco riflesso⁽³²⁾. L'informazione afferente può essere proiettata sia al tronco che al diencefalo⁽²⁷⁾. Le fibre somatiche del nervo pudendo originano dal nucleo di Onuf al livello di S₂-S₄ ed innervano il raddomiosfintere⁽³³⁾. L'inibizione di queste fibre da inizio alla minzione e risulta nel rilassamento dello sfintere stesso⁽³⁴⁾. La minzione e la continenza sono controllati centralmente dal tronco encefalico e dal diencefalo, e sono regolati dalla sostanza periacqueduttale grigia, dall'ipotalamo, ed infine dal centro pontino mediale della minzione o regione-M, e dal centro pontino laterale della continenza o regione-L⁽³⁵⁾. Le regioni M ed L fanno parte, insieme, del meccanismo di on-off

switch. La regione M proietta ai neuroni motori della vescica nel midollo spinale⁽³⁶⁾ e agli interneuroni inibitori della commissura dorsale grigia, che inibiscono i neuroni motori sfinterici nel nucleo di Onuf durante la minzione⁽³⁷⁻³⁹⁾. La regione L proietta al nucleo di Onuf^(40,41). La sostanza periacqueduttale grigia riceve informazioni circa il riempimento vescicale e proietta alla regione M⁽⁴²⁾.

L'ipotalamo proietta direttamente al centro pontino della minzione e probabilmente comunica il segnale di “minzione sicura”^(43,44).

FIGURA 1



Il normale svuotamento inizia dopo un'adeguata informazione proveniente dalle afferenze vescicali e dalla corteccia frontale. La regione M è, quindi, attivata (switch on) con conseguente rilassamento, coordinato, riflesso, dei muscoli dello sfintere uretrale e del pavimento pelvico ed attivazione del muscolo detrusore⁽⁴⁵⁾.

Questo è realizzato dai nuclei del tronco encefalico che simultaneamente inibiscono i neuroni motori somatici nel midollo spinale sacrale (nucleo di Onuf) ed attivano i neuroni motori sacrali parasimpatici. Dopo lo svuotamento vescicale, il centro pontino della continenza (regione L) sarà attivata (switch off). Ciò determina la contrazione del pavimento pelvico ed un aumento della pressione uretrale⁽⁴⁰⁾.

LA NEUROMODULAZIONE NEL TRATTAMENTO DEI LUTS

I pazienti affetti da disturbi del basso tratto urinario manifestano una serie di sintomi che possono essere schematizzati in alterazioni della fase di svuotamento ed alterazioni della fase di riempimento, oltre al dolore cronico pelvico. L'eziologia di queste disfunzioni nei soggetti non affetti da patologie del sistema nervoso periferico e/o centrale, è spesso sconosciuta.

La neuromodulazione rappresenta un trattamento alternativo per quei pazienti che sono refrattari alle cure conservative, compresa la terapia farmacologica, e che non sono pronti per una chirurgia dagli effetti irreversibili. La neuromodulazione è definita come un processo fisiologico nel quale, l'influenza dell'attività in un percorso neuronale modula l'attività preesistente in un'altra, attraverso interazioni sinaptiche⁽⁴⁶⁾. Terapie differenti, come la stimolazione intravesicale, la stimolazione del nervo pudendo, la stimolazione nervosa sacrale (SNS) e la stimolazione delle estremità inferiori sono state sviluppate con disparate percentuali di successo^(47,48). Sebbene siano state condotte molte ricerche nel campo, il meccanismo preciso di funzionamento della neuromodulazione è ancora sconosciuto, salvo lo sviluppo di diverse teorie.

Dolore cronico pelvico

Nel trattamento del dolore, il funzionamento delle tecniche di neuromodulazione sembra sia legato al meccanismo del “gate control”⁽⁴⁹⁾.

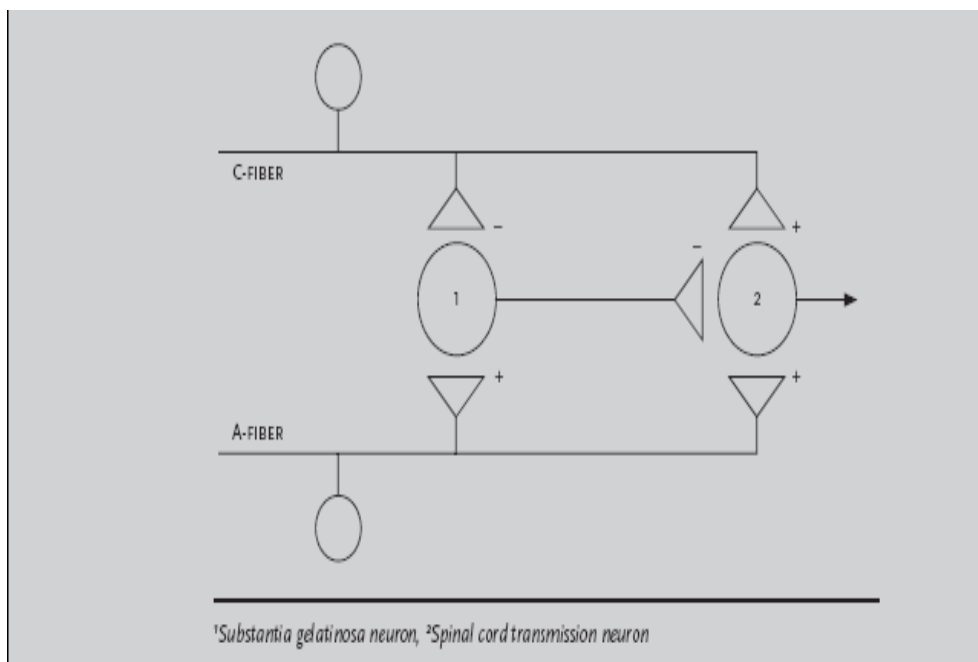
La teoria del gate-control asserisce che la percezione del dolore non dipende dai recettori del dolore che mandano le informazioni al cervello, piuttosto da un pattern di segnali nervosi periferici⁽⁵⁰⁾. E' opinione che il meccanismo del gate-control sia presente a livello midollare, e che può prevenire la sensazione di dolore e la reazione ad essa. Gli interneuroni della sostanza gelatinosa delle corna dorsali del midollo costituiscono i componenti del gate. Le inibizioni presinaptiche o le facilitazioni delle fibre afferenti (FIGURA 2) modulano i messaggi ai neuroni di trasmissione midollari. L'attivazione delle fibre A eccita i neuroni della sostanza gelatinosa che, a turno, inibiscono la trasmissione sinaptica e chiudono il cancello, con conseguente ipoalgesia. L'iperalgia è determinata dall'attivazione delle fibre C che risulta in un aumento della trasmissione presinaptica. Inoltre, gli impulsi derivanti dalle corna dorsali sembrano essere controllati dal sistema discendente contenente le fibre del tronco, del talamo e del lobo limbico.

Il meccanismo del gate control sembra, appunto, essere il sistema di funzionamento della neuromodulazione nel trattamento del dolore

pelvico cronico⁽⁵¹⁻⁵³⁾.

Si pensa che la neuromodulazione ripristini il controllo al “gate” midollare, così come ai siti sovraspinali, come il tronco encefalico e i nuclei del sistema limbico. Studi^(54,55) che utilizzano la stimolazione nervosa elettrica transcutanea (TENS) supportano l’esistenza di inibizioni discendenti, così come supposto nella teoria del gate control di Melzack e Wall⁽⁵⁰⁾. Il midollo ventrale rostrale sembra essere coinvolto in questo meccanismo e la serotonina e gli oppioidi sono, probabilmente, usati per ridurre il dolore. Infine, è stato suggerito che gli effetti analgesici possano essere mediati dalla modulazione del sistema autonomo⁽⁵⁶⁾ e che l’adenosina giochi un ruolo nel meccanismo d’azione^(57,58).

FIGURA 2



Sindrome della vescica iperattiva

Diverse teorie sul meccanismo di funzionamento della vescica sono state proposte. E' stato suggerito che la stimolazione nervosa sacrale (SNS) induca ipertrofia muscolare del pavimento pelvico e modifichi le proprietà istochimiche del muscolo, risultando in un aumento dell'efficienza del pavimento pelvico⁽⁵⁹⁾. Ciò è stato supportato da studi sui cani⁽⁶⁰⁾, che hanno mostrato l'ipertrofia delle fibre muscolari dello sfintere striato esterno e l'aumento della pressione di chiusura uretrale durante la SNS cronica. In seguito, è stato postulato che questa teoria è più applicabile al trattamento dell'incontinenza urinaria da stress⁽⁶¹⁾.

La stimolazione diretta della via motoria e la stimolazione retrograda del neurone motore spinale nel nucleo di Onuf, o l'attivazione della via inibitoria centrale, attraverso la stimolazione afferente del nervo pudendo, potrebbero, comunque, sopprimere le contrazioni vescicali instabili.

Un'altra teoria riguarda l'attivazione dei nervi sensitivi⁽⁶²⁾. Questo è stato supportato dagli studi sulla latenza della risposta motoria alla SNS, che hanno dimostrato che la latenza era approssimativamente 10 volte maggiore di quella che ci si sarebbe aspettata se la risposta fosse stata mediata dalla stimolazione diretta del nervo motore⁽⁶³⁾.

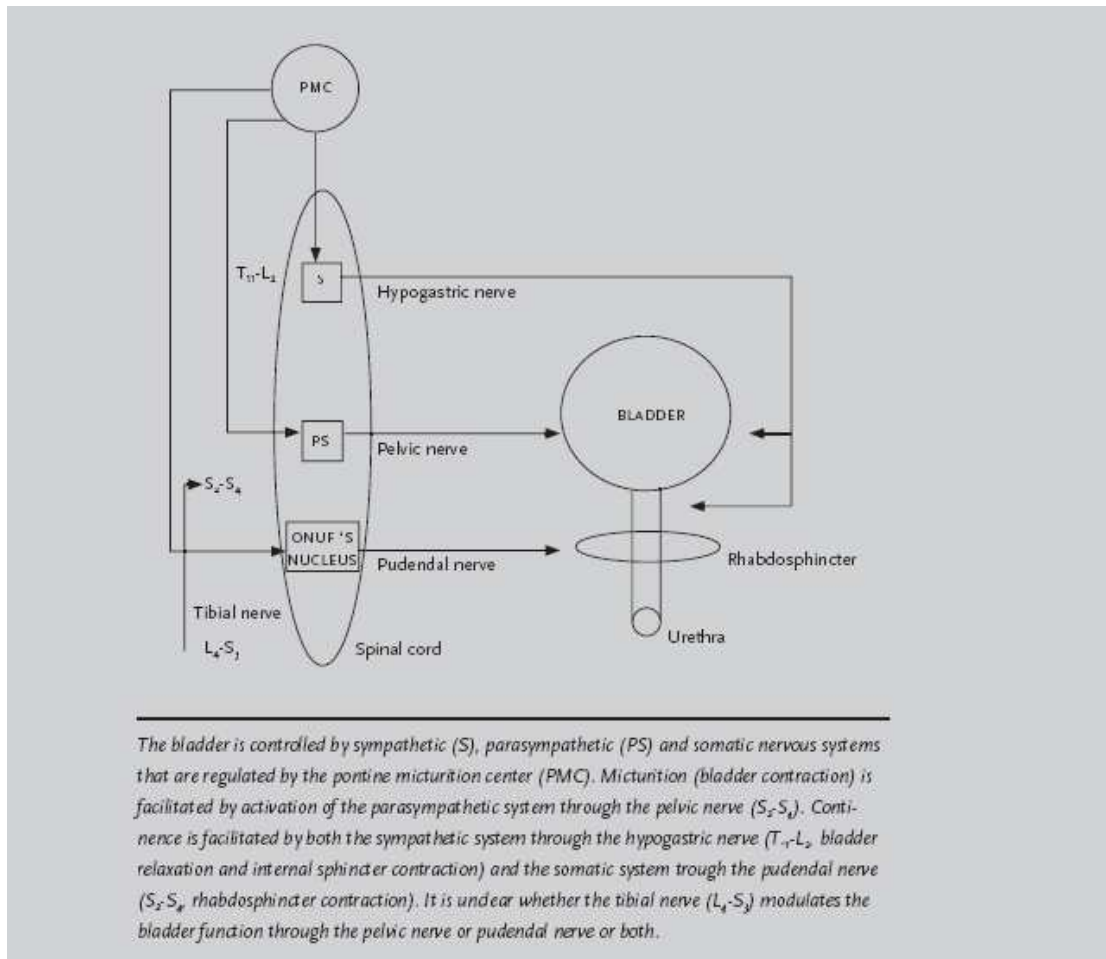
Inoltre, la latenza della risposta corticale è più breve durante la stimolazione nervosa sacrale cronica, indicando l'attivazione delle fibre afferenti somatosensoriali⁽⁶⁴⁾. L'attivazione di nervi sensitivi supporta la teoria del gate control.

Studi animali⁽⁶⁵⁾ mostrano che la via spino-bulbo-spinale è coinvolta nel normale riflesso minzionale. Le afferenze vescicali A delta proiettano ai nuclei pontini del tronco encefalico, che, a turno, danno inizio a segnali inibitori ed eccitatori che proiettano all'arco riflesso lombo-sacrale controllando la vescica e la funzione sfinterica.

I segnali sensoriali provenienti dal pavimento pelvico, attraverso le fibre mieliniche del pudendo possono controllare le informazioni vescicali erronee convogliate dalle afferenze vescicali tipo A o C al gate, attraverso gli interneuroni segmentali sacrali e sovraspinali, mediante il sistema riflesso spino-bulbo-spinale. Quando un sistema tipo gate control è controllato da influenze inibitorie (interneuroni del midollo e del tronco encefalico) da parte dei nuclei pudendi somatici su nuclei parasimpatici pelvici, la causa della sindrome della vescica iperattiva potrebbe essere un difetto dei sistemi di controllo inibitori che agiscono sulle afferenze nervose pudende⁽⁶⁶⁾. Inoltre, è stato suggerito che la neuromodulazione agisca sulla sindrome della vescica iperattiva ripristinando l'equilibrio tra i sistemi di controllo inibitori ed eccitatori.

Ciò potrebbe essere fatto in diversi siti di entrambi i sistemi nervosi centrale e periferico⁽⁶⁷⁾ come mostrato in FIGURA 3.

FIGURA 3



Il coinvolgimento sovraspinale nella teoria del gate control è supportata da studi con l'elettroencefalogramma (EEG) durante la stimolazione nervosa sacrale (SNS)⁽⁶⁸⁾. Questi studi hanno dimostrato che entrambi i potenziali corticali, a breve e lunga latenza, possono essere riprodotti nell'area sensoriale corticale, indicando un sito di modulazione sovraspinale-mediato, molto probabilmente nelle aree

sensoriali della corteccia.

Inoltre studi con la tomografia ad emissione di fotoni (PET) e con la risonanza magnetica (RMN) hanno dimostrato che la SNS non ha effetti sulle aree cerebrali che sono importanti nel processo minzionale stesso. Infatti l'attività dell'emisfero destro dominante la minzione è, comunque, relativamente ridotta e l'attività nelle aree cerebrali che sono importanti per il desiderio in generale, per la sensazione di ripienezza vescicale e per l'inizio della minzione è diminuita⁽⁶⁹⁾. Inoltre, il massimo effetto della SNS è raggiunta dopo diverse ore o giorni, indicando un effetto di apprendimento nel cervello (plasticità neuronale)⁽⁷⁰⁾.

Quest'ultimo è supportato da studi con la PET che hanno dimostrato che le aree cerebrali importanti per l'apprendimento motorio sono attivate durante le prime ore della SNS. Dopo tale periodo iniziale, le aree corticali motorie addominali e del pavimento pelvico sono più facilmente eccitate e gli effetti della SNS sono più prolungati e pronunciati⁽⁷⁰⁾. Infine, questi lavori scientifici hanno mostrato che la SNS attiva il giro cingolato medio, con conseguente aumentata consapevolezza del grado di riempimento vescicale.

Un altro meccanismo d'azione della SNS potrebbe essere l'attivazione dei nervi simpatici ipogastrici, che hanno un effetto

inibitore sulle fibre parasimpatiche dei gangli pelvici⁽⁷¹⁾. Inoltre, recenti pubblicazioni hanno indicato che sono coinvolti nel funzionamento della SNS anche i recettori vanilloidi⁽⁷³⁾ e quelli non N-metil-D-aspartato (non-NMDA)⁽⁷²⁾.

Per la stimolazione nervosa pudenda, è stato dimostrato che le vie spinali connettono i circuiti riflessi somatici e autonomici, che hanno in gran parte un effetto inibitorio. Sono stati identificati due meccanismi che coinvolgono il nervo pudendo e che inibiscono direttamente la vescica. A basse pressioni vescicali, le contrazioni della vescica sono sopresse attraverso i nervi ipogastrici simpatici, mentre ad alte pressioni, i neuroni pelvici eccitatori parasimpatici vengono attivati, con conseguente inibizione centrale^(73,74). Inoltre, la stimolazione del nervo pudendo risulta in un'attivazione dei nervi ipogastrici simpatici ed inibizione delle efferenze eccitatorie pelviche allo svuotamento vescicale⁽⁷⁵⁾. Tutto ciò può essere spiegato dalla presenza di un meccanismo tipo gate control nel midollo che modula entrambe le afferenze pelviche ed ipogastriche. I dati che supportano questa teoria sono stati presentati in pazienti con lesione completa del midollo spinale⁽⁷⁶⁾. Gli studi hanno dimostrato che la latenza della risposta del collo vescicale, durante la stimolazione del nervo pudendo, aumenta significativamente ed è sensibile all'agente alfa-bloccante fentolamina,

suggerendo il coinvolgimento delle fibre simpatiche alfa-adrenergiche. Le fibre afferenti somatiche del nervo pudendo proiettano ai neuroni simpatici nel midollo spinale toraco-lombare e l'efflusso urinario dal collo vescicale è regolato dal simpatico che viaggia con il nervo ipogastrico, mantenendo il tono del collo vescicale attraverso i recettori alfa-adrenergici⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾.

Un'altro meccanismo d'azione è quello per cui il sistema simpatico, attivato, sopprime l'attività vescicale attraverso il sistema beta-adrenergico o con gli interneuroni midollari che rilasciano neurotrasmettitori inibitori come l'encefalina, la glicina o l'acido g-aminobutirrico⁽⁸⁰⁾.

La stimolazione del nervo pudendo in volontari sani ha mostrato, con la risonanza magnetica funzionale, l'attivazione specifica della corteccia somatosensoriale e somatomotoria^(81,82,83). Inoltre, è stato suggerito che l'amigdala e la sostanza periacqueduttale grigia vengono attivate durante la stimolazione del nervo pudendo⁽⁸¹⁾. L'attivazione corticale indotta dalla stimolazione del nervo pudendo è, comunque, non identica all'attivazione corticale indotta dalla stimolazione nervosa sacrale (SNS).

Un effetto di trascinamento (effetto carry-over) è stato dimostrato in studi condotti su animali, con la stimolazione del nervo pudendo⁽⁸⁴⁾ e

con la stimolazione intravesicale⁽⁸⁵⁾, in contrasto alla SNS dove non è stato ancora descritto. Per la stimolazione intravesicale, l'effetto carry-over sembra essere determinato dal potenziamento a lungo termine delle sinapsi eccitatorie nella via riflessa della minzione⁽⁸⁵⁾, in analogia ad altre sinapsi centrali eccitatorie⁽⁸⁶⁾. L'effetto carry-over della stimolazione del nervo pudendo potrebbe essere causata dalla modulazione negativa di sinapsi eccitatorie nella via centrale della minzione⁽⁸⁴⁾.

Questo è supportato dagli studi di Bear e Malenka⁽⁸⁷⁾, i quali hanno dimostrato che l'attivazione intensa di segnali inibitori su cellule bersaglio risulta in una riduzione prolungata nell'efficacia sinaptica delle sinapsi eccitatorie (depressione long-term) nell'ippocampo. La depressione long-term potrebbe spiegare l'effetto carry-over sia per la TENS che per la PTNS.

L'effetto modulatorio della stimolazione del pudendo potrebbe essere prolungato da frequenti sessioni di stimolazione⁽⁸⁴⁾, poiché l'effetto carry-over è reversibile. Il meccanismo d'azione della TENS e della PTNS, nella vescica iperattiva, è legato sicuramente al meccanismo del gate control⁽⁸⁸⁾. E' stato comunque dimostrato, per la TENS, che differenti frequenze di stimolazione hanno effetti diversi. La TENS a 2 Hz sembra attivare le fibre afferenti del nervo pudendo,

mentre la stimolazione a 50 Hz agisce nell'attivazione delle fibre del muscolo striato parauretrale. La TENS a 150 Hz influenza la branca anteriore cutanea del nervo ileoipogastrico o sembra inibire le afferenze dei nervi splanchnici pelvici, che si associano al plesso ipogastrico inferiore, risultando in una riduzione della contrattilità vescicale. Un altro modo d'azione della TENS è quello di provocare sollievo dal dolore, ciò aumenta la capacità vescicale e postpone la minzione⁽⁸⁹⁾.

La stimolazione del nervo tibiale, come la stimolazione nervosa sacrale⁽⁹⁰⁾, riduce l'espressione della proteina Fos dopo irritazione chimica della vescica⁽⁹¹⁾, indicando una riduzione dell'attività cellulare neuronale midollare e quindi, esplica un'azione neuromodulatoria. La proteina Fos è il terzo messaggero che modula l'attività cellulare ed è espresso specialmente nei neuroni, dopo stimolazione esterna⁽⁹¹⁾ e nel midollo spinale, dopo irritazione del basso tratto urinario⁽⁹²⁾.

Il nervo tibiale è un nervo misto contenente fibre nervose sensitive e motorie. La PTNS sembra trattare la sindrome della vescica iperattiva modulando i segnali da e verso la vescica attraverso il plesso sacrale con la stimolazione afferente retrograda. Ciò è stato confermato da studi in femmine di gatto anestetizzate⁽⁹³⁾. Questo studio ha, inoltre, confermato l'osservazione che l'effetto della PTNS è temporaneo e che un trattamento di mantenimento è necessario.

Disturbi dello svuotamento

Sono state proposte differenti teorie sul meccanismo d'azione della neuromodulazione nei disturbi della fase di svotamento:

la stimolazione diretta delle afferenze nervose del pudendo, risultante in un cambiamento diretto del comportamento del pavimento pelvico⁽⁹⁴⁾, così come un effetto rebound⁽⁹⁵⁾, la soppressione del riflesso della continenza ed il ritorno del meccanismo di switch on-off nel tronco encefalico.

Il riflesso della continenza è un riflesso vescico-uretrale ed è mediato dalle vie afferenti simpatiche all'uretra. Il riflesso è eccitatorio e risulta in una contrazione del muscolo liscio uretrale durante la fase di riempimento vescicale⁽⁹⁶⁾. Esso è attivato durante la tosse o esercizi vari provocando, momentaneamente, un aumento della pressione vescicale, che previene l'incontinenza urinaria da stress con la contrazione dello sfintere uretrale esterno. Il riflesso è attivato dalle afferenze vescicali che si connettono con gli interneuroni sacrali; questi ultimi attivano i neuroni efferenti dello sfintere esterno uretrale⁽⁹⁷⁾. Studi condotti su animali hanno fornito dati indicanti che i riflessi della continenza possono essere modulati dall'attivazione nervosa afferente e, quindi, inibire l'attività vescicale attraverso vie spinali o sovraspinali⁽⁹⁸⁻¹⁰³⁾.

Lo switch on-off sembra essere il più logico meccanismo d'azione della neuromodulazione; anche la ritenzione urinaria non ostruttiva, dovuta alla spasticità dello sfintere uretrale e del pavimento pelvico, sembra essere causata da un difetto di questo meccanismo⁽¹⁰⁴⁾. In questi casi, la PET ha dimostrato l'attivazione del ponte durante la SNS nei pazienti con ritenzione urinaria⁽¹⁰⁵⁾.

Secondo Vapnek e Schmidt⁽¹⁰⁶⁾, la stimolazione nervosa sacrale agisce sulla ritenzione non ostruttiva eliminando la spasticità dello sfintere uretrale e del pavimento pelvico e non attraverso la diretta attivazione dei nervi sacrali parasimpatici, poiché l'intensità di stimolazione della SNS è troppo bassa per la depolarizzazione di queste fibre nervose amieliniche.

In conclusione, sebbene diverse ipotesi sono state fornite e svariata ricerca scientifica è stata condotta, l'esatto meccanismo d'azione della neuromodulazione nel trattamento dei LUTS è ancora sconosciuto. Nel trattamento della stress incontinenza, sembra che la neuromodulazione induca cambiamenti fisiologici nei muscoli del pavimento pelvico e sfinterici. Nel trattamento della sindrome della vescica iperattiva, nel disturbo di svuotamento non ostruttivo e nel dolore pelvico cronico, il meccanismo d'azione sembra essere più complicato e capace di coinvolgere l'asse nervoso a differenti livelli.

LA STIMOLAZIONE PERCUTANEA DEL NERVO TIBIALE (PTNS)

La stimolazione percutanea del nervo tibiale (PTNS) è una tecnica di neuromodulazione del basso tratto urinario ottenuta attraverso la stimolazione elettrica del nervo tibiale posteriore. Questa tecnica fu descritta per la prima volta da Stoller alla fine degli anni Novanta per il trattamento della sindrome della vescica iperattiva⁽¹³⁾. Infatti, l'acronimo "SANS" (Stoller Afferent Nerve Stimulation) è ancora utilizzato per indicare questa tecnica. Il punto dove l'ago è inserito, situato 4-5 cm cranialmente al malleolo mediale, già era conosciuto dall'agopuntura cinese tradizionale, come il sito per la regolazione della funzione vescicale⁽¹⁰⁷⁾. Inoltre, esperimenti su animali hanno mostrato che la stimolazione elettrica della zampa posteriore produce l'inibizione del muscolo detrusore⁽¹⁰⁹⁾. Basando la sua ricerca su questi concetti, McGuire⁽¹⁰⁸⁾ ha mostrato, nel 1983, che la stimolazione elettrica transcutanea del nervo tibiale posteriore può sopprimere l'iperattività detrusoriale su base neurogena. Da allora molti dati sono stati pubblicati su questa tecnica; ciononostante diversi punti rimangono oscuri.

Descrizione della tecnica

La tecnica descritta da Stoller⁽¹³⁾ ed usata in molti studi dopo, consiste nell'elettrostimolazione del nervo, ottenuta da un ago metallico

34 G inserito 4-5 cm cranialmente al malleolo mediale; una volta che la corrente elettrica è stata applicata, la flessione dell'alluce o il movimento delle altre dita del piede è il segnale che conferma il posizionamento corretto dell'ago. È degno di nota che la flessione del grande dito del piede è ottenuta dalla stimolazione diretta del nervo S3: questo conferma la presenza delle fibre di S3 nel nervo tibiale. Infatti, il nervo tibiale posteriore è un nervo misto, sensitivo e motorio, che deriva dai nervi spinali L4-S3; in particolare, le fibre che provengono dal nervo S3 (responsabile della maggior parte dell'innervazione vescicale) sono presenti in questo nervo⁽¹⁰⁹⁾. La corrente elettrica è continua, la sua durata è 200 ms e la sua frequenza è 20 Hz; l'intensità è la più alta tollerata dal paziente. Le sessioni di stimolazione durano 30 minuti e sono eseguite una volta a settimana per 10-12 settimane nella maggioranza dei lavori pubblicati. In un rapporto su un piccolo numero di pazienti⁽¹⁹⁾, la possibilità di una stimolazione più frequente è stata analizzata: secondo questa pubblicazione, una stimolazione compiuta 3 volte a settimana sembra garantire gli stessi risultati ottenuti con un protocollo di stimolazione settimanale. Il vantaggio di sessioni più frequenti è quello di ottenere effetti in meno tempo (4 settimane invece di 10-12): infatti, i risultati sembrano essere dipendenti dal numero di

stimolazioni compiute e non dal tempo trascorso dall'inizio del programma di stimolazione^(19,110).

Così, la stimolazione diretta (retrograda o afferente) di S3 a livello midollare può essere prodotta dalla stimolazione del nervo tibiale posteriore, evitando di generare correnti elettriche dolorose sull'area genitale. Il vantaggio di questa tecnica è di essere mini-invasiva e ben tollerata; infatti, è una terapia non chirurgica, che, in confronto alla neuromodulazione nervosa sacrale, non necessita di un impianto di uno stimolatore a permanenza. In FIGURA 4 è rappresentato lo strumentario necessario alla stimolazione. Lo stimolatore (Urgent PC^{TM.}) ha ottenuto l'approvazione dalla FDA nel 2000.

Durante la 4° Consultazione Internazionale sull'Incontinenza (ICI), tenutasi a Parigi a luglio 2008, la PTNS è stata raccomandata per il trattamento dell'urgenza incontinenza con un grado di raccomandazione C, il livello di raccomandazione meno forte, secondo l'Oxford Centre for Evidence Based Medicine, basato sulla letteratura scientifica⁽¹³¹⁾.

Fig. 4: PTNS stimulation Kit



Risultati nella sindrome della vescica iperattiva

Molti studi sono stati pubblicati negli ultimi dieci anni, che hanno valutato gli effetti della PTNS sulla sindrome della vescica iperattiva^(10,111). Secondo questi studi, la percentuale complessiva di pazienti trattata con successo è ,circa, il 63%. Sfortunatamente, la definizione di "successo" è stata diversa fra gli studi eseguiti: per esempio, Klingler ha utilizzato dei parametri urodinamici e clinici⁽¹⁰⁾ , in altri studi, gli obiettivi primari misurati sono stati il numero di minzioni al giorno⁽¹⁵⁾, e la riduzione del 25% di questo numero è stata considerata il "successo"; secondo altri autori, sono stati estrapolati i dati dal diario minzionale e dai questionari di QoL⁽¹⁷⁾ ed una riduzione del 50% del

numero di episodi di incontinenza è stato il parametro considerato come il successo del trattamento.

Anche con questi limiti, una percentuale di successo globale del 63% sembra essere un esito molto buono in una popolazione di pazienti che non rispondono alle terapie convenzionali.

Miglioramenti sono riportati non solo nei sintomi, ma anche nei valori urodinamici: una riduzione dell'iperattività detrusoriale è stata osservata da Klingler⁽¹⁰⁾;

Vandoninck ha mostrato un aumento della capacità cistometrica e della soglia di comparsa delle contrazioni involontarie della vescica⁽¹¹¹⁾. Le caratteristiche urodinamiche sembrano, inoltre, essere importanti per predire quali pazienti trarranno profitto maggiormente dal trattamento. Infatti, i pazienti che hanno sintomi d'urgenza, ma che non mostrano all'esame urodinamico iperattività detrusoriale (o mostrano iperattività detrusoriale solamente ai grandi volumi vescicali) sembrano essere più pronti a rispondere al trattamento⁽¹¹¹⁾.

Risultati nella ritenzione urinaria non ostruttiva

La PTNS è stata utilizzata anche nel trattamento della ritenzione urinaria non ostruttiva, in analogia alla neuromodulazione nervosa sacrale. L'esperienza in questo campo è limitata a pochi articoli scientifici; secondo questi dati, la percentuale di pazienti trattati con

successo varia dal 41 al 67%, secondo i parametri scelti per classificare il "successo"^(17,18,112).

In un studio pubblicato da Vandoninck⁽¹¹²⁾, il miglioramento dei parametri urodinamici della fase di svuotamento (flusso massimo, pressione detrusoriale al flusso massimo, residuo urinario post minzionale) può essere considerato come successo ottenuto.

Ci potrebbero essere, inoltre, alcune evidenze che mostrerebbero l'utilità dell'urodinamica nel rilevare quei pazienti "responders" al trattamento: infatti, quelli che avevano, in condizioni di base, una situazione meno cattiva sembrano rispondere meglio alla PTNS⁽¹¹²⁾

Risultati nel dolore pelvico cronico

Solamente tre studi sono stati pubblicati sull'effetto della PTNS sul dolore pelvico cronico⁽⁵³⁾. Secondo questi, la tecnica sembra essere efficace nel 42% dei pazienti colpiti da tale condizione "difficile da trattare". L'efficacia del trattamento è stata valutata con parametri sia soggettivi che oggettivi: in particolare è stata riportata la riduzione nella scala VAS (visual analogic scale) per il dolore ed il miglioramento nel questionario sulla qualità della vita (SF-36). La percentuale di pazienti considerata come "responders" sembra, comunque, essere più bassa di quella riportata per la sindrome della vescica iperattiva.

Risultati nei bambini

La PTNS sembra dare risultati nel trattamento dei LUTS non-neurogenici nei bambini: in un studio da Hoebeke e colleghi⁽¹¹³⁾, 17 su 28 pazienti (60%) con urgenza hanno avuto una riduzione significativa del sintomo dopo trattamento; 16 su 23 pazienti (69%) con urgenza incontinenza hanno riportato un miglioramento significativo della loro incontinenza, con 4 (17%) diventati completamente asciutti.

9 su 21 pazienti (43%) con curva uroflussometrica anormale prima del trattamento, hanno mostrato una dinamica minzionale normale dopo PTNS. Inoltre, è stato evidenziato un aumento della capacità vescicale. Questi risultati sono stati confermati da De Gennaro⁽¹¹⁴⁾, che ha sottolineato come la PTNS sia, generalmente, ben accettata dai bambini, con bassi risultati nella scala V.A.S. Lo stesso autore ha dimostrato che i bambini con vescica iperattiva hanno avuto un miglioramento dei sintomi nell'80% di casi, l'incontinenza è guarita in 5 su 9 casi e l'urodinamica ha mostrato normalizzazione della capacità vescicale cistometrica nel 62.5%. Inoltre, i sintomi sono migliorati nel 71% dei bambini con ritenzione urinaria.

Risultati nei pazienti con vescica neurologica

Pochi reports sono stati pubblicati sugli effetti della PTNS nei pazienti con vescica neurologica. Escludendo il rapporto da McGuire nel 1983, solamente due studi sono stati pubblicati su questo tema. Uno, pubblicato dal nostro gruppo⁽¹¹⁵⁾, ha mostrato che 9 su 14 pazienti con vescica neurologica (secondaria a sclerosi multipla, a malattia di Parkinson, a ictus od a danno del midollo spinale) hanno avuto un miglioramento significativo dei sintomi e dei parametri urodinamici dopo PTNS. In particolare, pazienti con lesione del midollo spinale incompleta hanno mostrato essere più prони a rispondere al trattamento che quelli con lesione cerebrale.

Nel secondo studio, Amarenco e colleghi⁽¹¹⁶⁾ hanno evidenziato un effetto acuto della PTNS all'urodinamica, su una popolazione di 44 pazienti, 37 dei quali erano neurolesi (sclerosi multipla, danno al midollo spinale, malattia di Parkinson). Tutti i pazienti avevano sintomi da sindrome di vescica iperattiva. Durante la stimolazione, un aumento significativo del volume alla prima contrazione detrusoriale involontaria, ed un aumento della capacità cistometrica, alla cistometria standard, è stato evidenziato. Il miglioramento dell'iperattività vescicale è un risultato incoraggiante tale da proporre la stimolazione del nervo tibiale

posteriore come modalità di trattamento non invasivo nei pazienti con vescica neurologica.

Complicazioni

Nessuna complicazione maggiore è stata riportata in letteratura, dopo trattamento con la PTNS. E' stato descritto da alcuni autori soltanto un dolore da medio a moderato nel luogo della puntura; la maggioranza dei pazienti, con l'inclusione dei bambini⁽¹¹⁴⁾, sembra tollerare perfettamente il posizionamento dell'ago e la stimolazione susseguente.

Stimolazione cronica

Pochi dati sono stati pubblicati sugli effetti a lungo termine della PTNS.

È possibile ottenere risultati permanenti dopo PTNS? Come dovrebbero essere trattati i pazienti dopo le 10-12 stimolazioni iniziali?

Secondo un rapporto presentato durante il congresso dell' International Continence Society, tenutosi in Heidelberg nel 2002⁽¹¹⁷⁾, la maggior parte dei pazienti (32/34) mantiene i risultati ottenuti, dopo stimolazione, se è trattato con periodica (ma meno frequente) stimolazione. Il problema è che, quasi, il 30% dei pazienti sembra perdere gli effetti quando stimolati meno frequentemente di ogni 2 settimane; inoltre il 33% dei pazienti abbandona il protocollo di stimolazione. Secondo questi risultati, il bisogno di un trattamento

cronico alternativo è divenuto evidente: per questa ragione, è stato proposto l'impianto di un ricevitore sottocutaneo che potrebbe essere attivato a casa dal paziente, senza ago⁽¹¹⁸⁾.

Van der Pal e coll. hanno osservato che, 12 mesi dopo l'impianto, il 50% di pazienti manteneva il miglioramento ottenuto dopo PTNS. La stimolazione transcutanea, come proposta da McGuire⁽¹⁰⁸⁾, potrebbe essere un'alternativa per il trattamento cronico.

Meccanismi di azione

Un effetto di inibizione del detrusore può essere trovato dopo stimolazione elettrica della zampa posteriore o del pudendo, in modelli animali^(107,124). Questo risultato potrebbe essere presente anche negli uomini ed essere responsabile della riduzione dell'iperattività detrusoriale dopo PTNS. Ma quale è il sito d'azione di questa stimolazione? Un effetto potrebbe essere prodotto sul midollo spinale sacrale, come mostrato da Chang e coll.⁽⁹²⁾ che ha descritto una riduzione dell'espressione di c-Fos (un marcatore dell'attività metabolica neuronale), nel midollo spinale sacrale di ratto, dopo stimolazione elettrica della zampa posteriore. D'altra parte, un effetto sulle aree cerebrali è stato trovato dopo neuromodulazione sacrale. In particolare, Blok ha scoperto⁽¹²⁵⁾, attraverso studi di Tomografia ad Emissione di Positroni, che una variazione di flusso di sangue è ottenuta, durante

stimolazione del nervo sacrale, nella corteccia prefrontale e somatosensoriale. Braun⁽⁶⁸⁾ ha dimostrato, durante la stimolazione nervosa sacrale, la presenza di potenziali evocati a lunga latenza, riproducibili (LL-SSEP), a livello della corteccia somatosensoriale.

Secondo questi risultati, gli autori hanno ipotizzato un sito cerebrale d'azione della stimolazione nervosa sacrale, probabilmente a livello della corteccia somatosensoriale o a livello di altri centri coinvolti nel controllo della minzione (corteccia prefrontale, sistema limbico, corteccia motoria). Un'azione a questo livello potrebbe essere benissimo ottenuta dalla PTNS: in un recente studio⁽¹²⁶⁾, il nostro gruppo ha mostrato che un aumento significativo in ampiezza di LL-SSEP (P80 e P100) può essere trovato dopo PTNS (un giorno dopo l'ultima sessione di stimolazione). Questo risultato potrebbe riflettere una modificazione nei meccanismi di elaborazione degli stimoli sensoriali, attivati dalle afferenze somatosensoriali a livello corticale. La scoperta suggerisce una possibile riorganizzazione dell'eccitabilità corticale dopo PTNS dovuta all'attivazione di un segnale periferico. Così, la PTNS potrebbe esercitare un ruolo nel potenziamento a lungo termine dei circuiti cerebrali. Ancora è da dimostrare che questo risultato sia responsabile del successo clinico del trattamento; in ogni modo, la nostra esperienza è la prima

dimostrazione di un effetto cerebrale di una neuromodulazione nervosa periferica, durando dopo la fine della stimolazione.

In conclusione, è possibile affermare che questo trattamento è sicuro ed efficace in circa il 63% dei pazienti con sindrome da vescica iperattiva, secondo la letteratura^(10,15,17,18,111).

Questo risultato (anche se la possibilità di un effetto placebo parziale non può essere esclusa) è molto interessante, considerando che tutti i pazienti erano non responders ai trattamenti convenzionali. Buoni risultati possono essere ottenuti anche nella ritenzione urinaria non ostruttiva, nel dolore pelvico cronico e nei disturbi urinari nei bambini. Ulteriore ricerca deve essere compiuta per chiarire ancora dei punti controversi presenti.

INTRODUZIONE ED OBIETTIVI DELLO STUDIO

Nonostante i diversi lavori scientifici pubblicati sugli effetti della stimolazione percutanea del nervo tibiale nei disturbi del basso tratto urinario, ed in particolare, nella sindrome della vescica iperattiva, nessuno studio controllato è disponibile per escludere che i risultati possano essere determinati da un effetto placebo.

Da studi farmacologici, noi sappiamo, che la percentuale di pazienti classificati come "responders", ma trattati con placebo, può essere compresa tra il 28% ed il 43%⁽¹¹⁹⁻¹²¹⁾. Questa percentuale è lontana dal 63% dei responders, riportati per la PTNS; inoltre, l'osservazione che la periodicità della stimolazione è critica per l'efficacia del trattamento⁽¹¹⁷⁾, sembra essere in contrasto con un effetto placebo puro: infatti, sembra difficile capire perché un effetto placebo possa persistere per due, ma non per tre settimane. Due rapporti preliminari su questo tema sono stati pubblicati^(122,123): secondo questi due studi, nessun paziente trattato con una tecnica di "placebo" è stato considerato un "responder", mentre il 63-75% dei pazienti trattati con PTNS sono risultati "responders". In uno di questi studi⁽¹²²⁾, i pazienti trattati prima con placebo sono stati trattati in una seconda sessione con PTNS: anche in questo gruppo, è stato trovato un 63% di responders alla PTNS.

Il presente lavoro è uno studio prospettico, doppio cieco, controllato con placebo, basato su una tecnica placebo originale, che ha lo scopo di valutare l'efficacia della PTNS in pazienti di sesso femminile affetti da incontinenza da urgenza (urge incontinence).

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio

Lo studio è stato approvato dal comitato etico e tutte le pazienti hanno firmato un consenso informato dettagliato. Il lavoro è stato condotto presso l'Urologia dell'Ospedale dell'Università Tor Vergata di Roma. Da febbraio 2007 a febbraio 2009, sono state arruolate 35 pazienti di sesso femminile. Dopo aver prestato il proprio consenso allo studio, le pazienti sono state assegnate, in modo random, al gruppo A (trattamento PTNS) o al gruppo B (placebo), seguendo una randomizzazione computerizzata.

I criteri di inclusione e di esclusione dallo studio sono elencati in tabella 1.

Tabella 1. Criteri di Inclusione e di Esclusione.

Criteri di inclusione
Sesso femminile
Urge incontinenze e incontinenza da iperattività detrusoriale diagnosticata urodinamicamente
Assenza di risposta alla terapia comportamentale e riabilitativa o agli antimuscarinici
Consenso informato scritto
Età ≥ 18
Competenza mentale e capacità di comprendere tutte le esigenze dello studio
Capacità di comprendere le procedure, i vantaggi e i possibili effetti collaterali
Volontà e capacità a completare il diario minzionale di 3 giorni e il questionario I-QoL
Capacità vescicale ≥ 100 ml
Nessun segno di alterazioni neurologiche all'esame obiettivo; nessuna storia di patologia neurologica
Nessun trattamento farmacologico o nessun cambiamento nella preesistente farmacoterapia nei 30 giorni antecedenti lo studio
Criteri di esclusione
Gravidanza o intenzione ad essere incinta durante lo studio
Infezioni del tratto urinario in corso o ricorrenti (>4/anno)
Presenza di fistola urinaria, calcoli vescicali o renali, cistite interstiziale.
Diabete mellito
Pacemaker cardiaco

Sono state arruolate soltanto pazienti di sesso femminile per evitare variabili di genere nell'interpretazione dei risultati.

Il gruppo A è stato trattato con 12 sessioni di PTNS da 30 minuti, tre volte a settimana, secondo la tecnica descritta da Vandoninck⁽¹⁵⁾.

Un ago 34-gauge è stato inserito, per via percutanea, approssimativamente, 5 cm sopra il malleolo mediale della caviglia destra o sinistra. Un elettrodo di superficie è stato posto sul lato mediale del calcagno ipsilaterale.

L'ago e l'elettrodo sono stati connessi ad uno stimolatore elettrico (UrgentPC[®], Uroplasty, Minnetonka, MN, USA) a basso voltaggio (9 V). La corrente di stimolazione (0-10 mA), con una frequenza fissa di 20 Hz, ed una ampiezza di pulsazione di 200 msec, è stata aumentata sino a che la flessione dell'alluce e/o lo sbandieramento di tutte le dita del piede sia diventata visibile.

Se non è stata evidenziata una chiara risposta motoria, l'ago è stato rimosso e la procedura di inserzione ripetuta. Nella maggior parte delle pazienti, la risposta motoria è stata accompagnata da una risposta sensitiva di formicolio diffuso alla pianta del piede. La corrente è stata fissata al più alto livello tollerabile dalla singola paziente.

Il gruppo B è stato sottoposto ad un trattamento placebo sempre con 12 sessioni di stimolazione da 30 minuti, eseguite 3 volte a settimana. Un ago 34 G (lo stesso usato per la PTNS) è stato posizionato sul capo mediale del muscolo gastrocnemio; lo stimolatore è rimasto attivato per circa 30 secondi, per lasciare l'esperienza alle pazienti di una moderata sensazione di elettrostimolazione. Poi, lo stesso, è stato spento durante il resto del trattamento. La scelta di una differente posizione dell'ago per la terapia placebo è stata finalizzata all'eliminazione di qualunque possibile effetto agopuntura⁽¹²⁷⁾, conseguente la perforazione della cute sopra il malleolo mediale, sul comportamento del basso tratto urinario. La

corrente è stata fornita solo per pochi secondi per evitare possibili effetti della stimolazione elettrica degli arti inferiori sul basso tratto urinario, come dimostrato da Lindstrom su modelli animali⁽¹²⁸⁾.

Alle pazienti di entrambi i gruppi è stato detto che avrebbero potuto non percepire la sensazione di stimolazione elettrica a causa dell'assuefazione; a tutte le pazienti sono state nascoste le procedure usate (PTNS o placebo). Prima del trattamento e dopo 12 sessioni, tutte le pazienti hanno compilato il diario minzionale dei 3 giorni, riportando il numero degli episodi di incontinenza, il numero di minzioni e i volumi vuotati così come l'Incontinence Quality of Life (I-QoL) score⁽¹²⁹⁾.

Le pazienti con una riduzione $\geq 50\%$ degli episodi di urge incontinence sono state considerate "responders". L'obiettivo primario è stato quello di valutare la percentuale di responders nei due gruppi. Gli obiettivi secondari, analizzati all'inizio del trattamento e dopo 12 sessioni di PTNS/placebo sono stati: numero degli episodi di incontinenza, numero di minzioni, volumi vuotati e I-QoL score.

Per verificare l'inconsapevolezza delle pazienti verso il tipo di trattamento assegnato loro, dopo tre sessioni, è stato chiesto quale procedura le pazienti hanno pensato di aver ricevuto. Questa valutazione è stata effettuata dopo 3 sessioni per evitare che il miglioramento clinico potesse influenzare la risposta. E' stata quindi analizzata la concordanza

tra il trattamento pensato dalle pazienti e quello effettivamente somministrato.

I risultati dei due gruppi sono stati raccolti da due operatori ed analizzati da un terzo medico e da uno statistico, entrambi all'oscuro della procedura utilizzata nella singola paziente.

Dimensione del campione e analisi della potenza

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'efficacia della PTNS in confronto al trattamento placebo. Di conseguenza, l'ipotesi di lavoro era che la PTNS avrebbe determinato un aumento dei responders clinicamente rilevante, mentre l'ipotesi nulla era una eguaglianza nella proporzione dei responders nei due gruppi (prova di superiorità). Il criterio di significatività (alfa) è stato fissato a 0.050 (due code).

Con una dimensione del campione di 15 pazienti in ogni gruppo, questo studio ha sviluppato una potenza del 82.3% a produrre un risultato statisticamente significativo, assumendo che la differenza in proporzione sia stata 0.45 (specificamente, 0.05 verso 0.50).

Questo risultato è stato selezionato perché la grandezza è ragionevole, secondo quanto precedentemente pubblicato⁽¹³⁰⁾. Tenendo conto di una percentuale di drop-out del 10%, il numero delle pazienti da reclutare è stato fissato a 17 per ogni gruppo, 34 in totale.

Analisi Statistica

Per verificare il principale endpoint (percentuale di responders), è stato applicato il test del chi-quadrato. Sono stati anche valutati il numero degli episodi di incontinenza, il numero delle minzioni, il volume vuotato e I-QoL. Le prime due variabili erano “count data” e, quindi, esse non dovevano essere analizzate considerando la gaussiana.

Così, tali variabili sono state analizzate con un modello di General Estimating Equations (GEE), assumendo una distribuzione di Poisson. Per questo tipo di modello, la statistica ANOVA F è stata sostituita dalla statistica Wald. Comparazioni post-hoc sono state eseguite secondo la procedura di Sidak. Sempre il modello GEE ci ha permesso di analizzare il volume vuotato, distribuito in modo logaritmico.

I-QoL ha mostrato una distribuzione gaussiana ed è stata analizzata con il modello tradizionale ANOVA.

La concordanza tra tipo di trattamento effettivamente somministrato e tipo di trattamento immaginato dalle pazienti è stato valutato con l'indice di Cohen's Kappa.

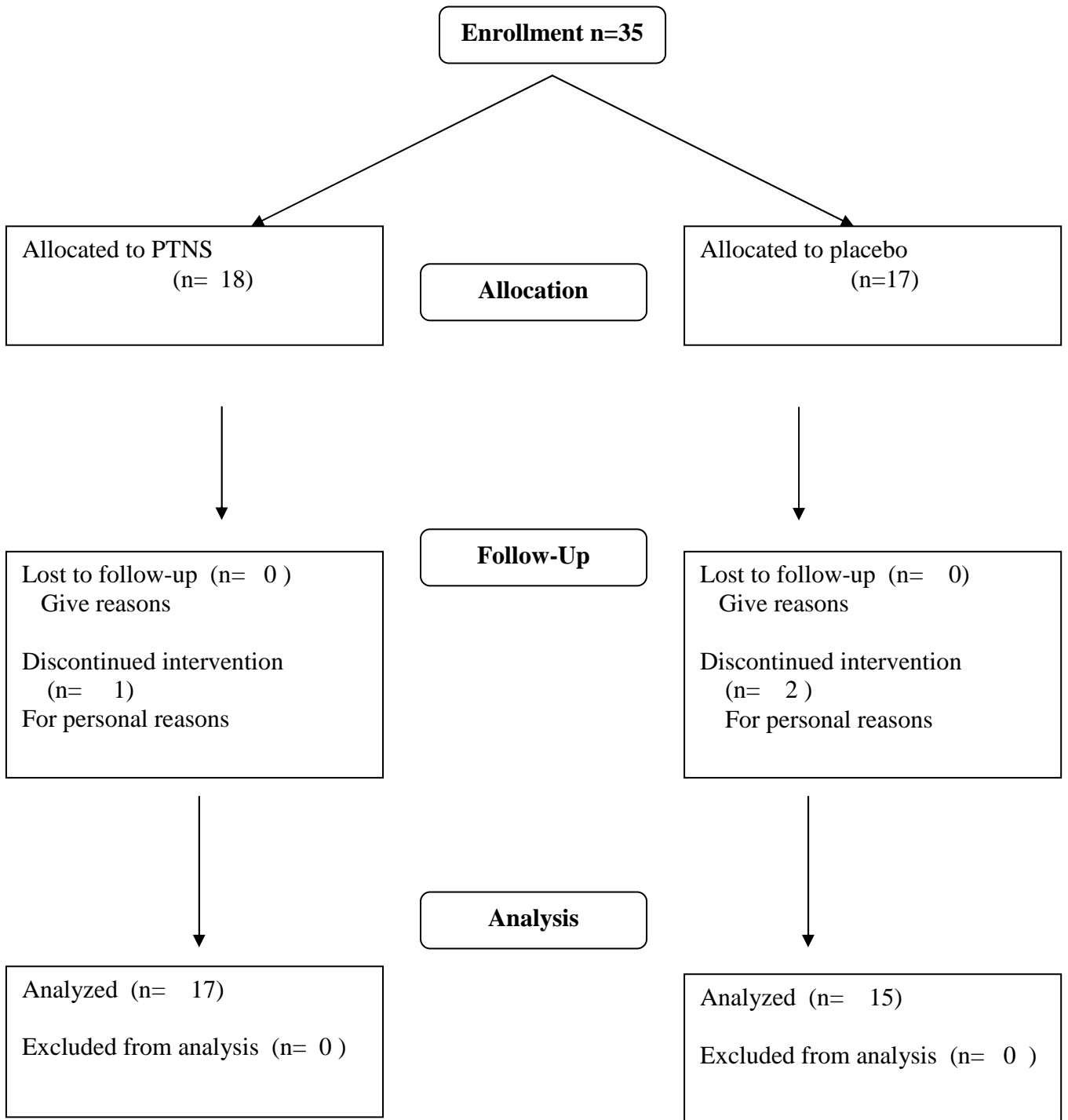
RISULTATI

Da febbraio 2007 a febbraio 2009, 35 pazienti di sesso femminile sono state arruolate per questo studio. 18 pazienti sono state assegnate in maniera random al gruppo PTNS (età media 44,9 anni) e 17 (età media 45,5 anni) al gruppo placebo. I due gruppi erano comparabili per tutti gli aspetti.

Una paziente del gruppo PTNS e due pazienti del gruppo placebo non hanno completato lo studio per motivi personali, non riguardanti la tecnica utilizzata.

I dati relativi alle 17 pazienti PTNS ed alle 15 del gruppo placebo sono rappresentati schematicamente.

CONSORT flow diagram



I parametri di base per i due gruppi sono riportati in Tabella 2

Tabella 2: Baseline measures in Placebo and PTNS groups

	Placebo (n=15)					PTNS (n=17)				
	Mean	SD	Med.	Min	Max	Mean	SD	Med.	Min	Max
Incontinence episodes/3 days	4.2	2.1	5	2	8	4.1	1.8	4	1	7
Micturitions/day	15.0	5.7	15	8	25	13.6	4.0	12	9	21
Mean Voided Volume (ml)	143.0	46.7	125	90	270	150.5	51.6	129	90	250
I-QoL score	69.5	7.8	70	58	82	69.6	7.4	68	55	82

Il numero dei responders che hanno riportato una riduzione $\geq 50\%$ degli episodi di incontinenza è stata di 12 su 17 (71%) nel braccio PTNS e 0 su 15 (0%) nel braccio placebo (chi-quadrato=16.9, df=1, $p<.001$).

Il modello GEE, con gli episodi di incontinenza come variabile dipendente di Poisson, indica che entrambi i termini principali (Trattamento: $p=.001$; Tempo: $p<.001$) sono stati significativi. Comunque, la scoperta principale è stata la forte significatività dell'azione reciproca Trattamento X Tempo ($p<.001$), indicando che le differenze pre-post sono state dipendenti dal tipo di trattamento.

Analizzando i risultati, scopriamo che, nel gruppo placebo, il numero degli episodi di incontinenza variano da 4.2 a 3.8 e questo cambiamento non è stato significativo ($p=.394$). Dall'altra parte, nel gruppo PTNS, si è osservato una riduzione statisticamente significativa degli episodi di incontinenza da 4.1 a 1.8 ($p<.001$).

Un'analisi simile è stata condotta con il numero di minzioni come variabile Poisson dipendente. Ancora, entrambi i fattori principali (Trattamento: $p=.007$; Tempo: $p<.001$) sono risultati significativi così come l'interazione Trattamento X Tempo ($p<.001$).

Nel gruppo placebo la variazione nel numero di minzioni da 14.7 a 13.9, non è stata statisticamente significativa ($p=.960$). Nel braccio PTNS, la riduzione del numero di minzioni da 13.6 a 9.5, è stata una riduzione statisticamente significativa ($p<.001$).

Il volume vuotato, considerato come variabile logaritmica-normale dipendente, è stato analizzato in associazione al Trattamento ($p=.030$), al Tempo ($p<.001$) ed alla loro interazione ($p=.001$). Nessuna differenza è stata osservata nel gruppo placebo (da 146.0 a 150.4, $p=.879$) mentre un aumento statisticamente significativo è stato trovato nel braccio PTNS (da 150.5 a 186.5, $p<.001$).

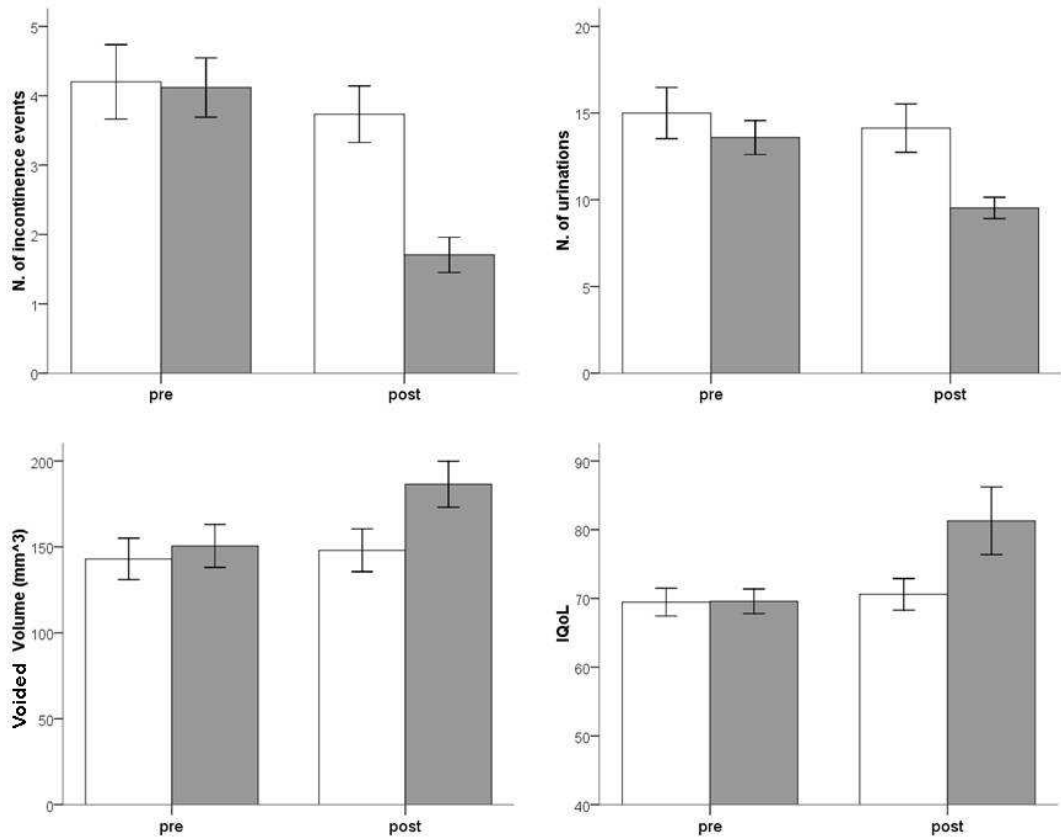
L'ultimo parametro considerato, I-QoL, ha mostrato un pattern simile.

Il modello ANOVA ha indicato che, oltre gli effetti principali, l'interazione Trattamento X Tempo è stato significativo ($p=.027$), dovuto alla mancanza di cambiamenti significativi dopo il trattamento placebo (da 69.5 a 70.6, $p=.619$) e ad un aumento significativo dopo le sessioni PTNS (da 69.6 a 81.3, $p=.025$). La tabella 3 e la figura 5 riassumono quanto detto.

Tabella 3: Efficacy measures in Placebo and PTNS groups

	Placebo		PTNS	
	Pre	Post	Pre	Post
Percentage of responders	-	0%	-	71%
Incontinence episodes/3 days	4.2 (3.2-5.2)	3.8 (3.0-4.5)	4.1 (3.3-5.2)	1.8 (1.2-2.2)
Micturitions/day	14.7 (11.9-17.4)	13.9 (11.3-16.5)	13.6 (11.7-15.5)	9.5 (8.4-10.7)
Mean Voided Volume (ml)	146.0 (121.0-171.1)	150.4 (125.8-175.1)	150.5 (126.8-174.3)	186.5 (160.9-212.0)
I-QoL score	69.5 (65.5-73.5)	70.6 (62.2-79.1)	69.6 (65.8-73.3)	81.3 (73.4-89.2)
Perception of treatment	Placebo: 8 PTNS: 7		Placebo: 6 PTNS: 11	

Fig. 5: Comparison of voiding parameters from baseline to post-treatment (mean and 95% confidence intervals)



	Placebo group
	PTNS group

Per verificare l'inconsapevolezza delle pazienti rispetto al trattamento assegnato, abbiamo osservato che la concordanza delle pazienti tra il tipo di trattamento somministrato ed il tipo di trattamento immaginato è stato abbastanza basso (60%).

Questo non è stato significativamente diverso da un evento casuale (Kappa=.18, p=.305), suggerendo una bassa capacità di riconoscere il trattamento ricevuto.

Nessun effetto collaterale serio è stato riportato nei due gruppi. Le pazienti di entrambi i gruppi hanno riportato occasionalmente un dolore transitorio al sito di stimolazione.

DISCUSSIONE

La stimolazione percutanea del nervo tibiale è stata analizzata per il trattamento dell'iperattività detrusoriale (OAB) in diversi studi pubblicati^(15,16,17). L'eterogeneità dei dati presenti in letteratura e la mancanza di studi controllati hanno determinato la classificazione ad un Livello di Evidenza 3 per l'efficacia della PTNS nel trattamento del OAB, come recentemente riportato dall'International Consultation on Continence (ICI) del 2008⁽¹³¹⁾. Sfortunatamente l'ICI non ha avuto il tempo di analizzare lo studio controllato sulla PTNS, che è stato pubblicato da Peters dopo la fine dei lavori dell'ICI 2008⁽¹³²⁾. Questo è uno studio randomizzato, multicentrico, controllato, che ha comparato l'efficacia della PTNS alla tolterodina a rilascio prolungato. Dopo 12 settimane di terapia si è osservato un miglioramento simile nei due gruppi per quanto riguarda la frequenza urinaria, gli episodi di incontinenza urinaria da urgenza, la severità dell'urgenza e minzioni notturne, così come per l'incremento del volume vuotato.

Gli Autori hanno concluso che la PTNS è sicura e garantisce un miglioramento statisticamente significativo nei pazienti affetti da sintomi da vescica iperattiva, con effetti comparabili alla farmacoterapia. Secondo quanto affermato dagli Autori dello studio, una delle limitazioni

è stata la mancanza del confronto placebo nel braccio tolterodina e nel braccio PTNS.

Così, un possibile “effetto placebo”, che influenzi i risultati, non può essere escluso in questa, come nelle precedenti pubblicazioni. L’effetto placebo è la capacità dei pazienti di influenzare i propri sintomi con il comportamento e le convinzioni.

Conseguentemente, nei lavori non controllati con placebo, l’influenza dei meccanismi di cui sopra non può essere scissa dall’effetto della terapia. Il nostro è uno studio, controllato con placebo, sui risultati della PTNS nei pazienti affetti da over active bladder (OAB), in particolare su pazienti di sesso femminile con incontinenza da iperattività detrusoriale all’urodinamica.

Il primo problema da risolvere per il disegno dello studio è stato quello di trovare una tecnica placebo per la PTNS. Quando lo studio è stato concepito, i dati pubblicati quest’anno da Peters⁽¹³³⁾ non erano ancora disponibili, ovviamente. In quest’ultimo lavoro un ago di Streitberg (placebo) veniva inserito in corrispondenza del sito del nervo tibiale. La sensazione di stimolazione elettrica era data da un dispositivo TENS, stimolando una zona differente del piede. I pazienti erano capaci di discriminare correttamente la PTNS dal trattamento falso soltanto nel 33% dei casi, così da validare questa tecnica.

La tecnica placebo usata nel nostro lavoro ha cercato di evitare i possibili effetti di un'agopuntura vicino al punto PTNS.

Per questo motivo, è stato scelto un differente sito di inserzione dell'ago (muscolo gastrocnemio) e lo stimolatore è stato attivato solo brevemente per evitare i possibili effetti della stimolazione elettrica delle estremità inferiori sul tratto urinario inferiore. Questa tecnica placebo, similmente a quanto osservato dal Peters et al, non viene facilmente riconosciuta dalle pazienti: infatti, solo nel 60% dei casi il trattamento PTNS o il trattamento placebo è stato correttamente riconosciuto, ma questa percentuale non è significativamente differente da una scelta casuale (Kappa=.18, p=.305).

Il primo obiettivo dello studio, così come nel lavoro di Vandoninck⁽¹¹²⁾, è stato la valutazione della percentuale dei “responders” nei due gruppi, definita come la percentuale di riduzione maggiore o uguale al 50% degli episodi di incontinenza: 12 di 17 (71%) nel braccio PTNS, ma nessun paziente nel braccio placebo (p<.001) è stato definito responders. Nel gruppo placebo, il numero degli episodi di incontinenza è diminuito da 4.2 a 3.8, ma questo risultato non è stato significativo. Nel gruppo PTNS, gli episodi di incontinenza sono diminuiti da 4.1 a 1.8, che è risultata una riduzione statisticamente significativa (p<.001). Risultati simili sono stati osservati per il numero di minzioni e i volumi

vuotati: entrambi i parametri sono migliorati in modo significativo nelle pazienti trattate con la PTNS e sono rimasti quasi immutati nel gruppo placebo.

E' interessante osservare che anche il risultato I-QoL nel gruppo PTNS è aumentato in modo significativo (da 69.6 a 81.3, $p=.025$), ma non nel gruppo placebo (da 69.5 a 70.6, $p=.619$).

Tutto ciò conferma che la PTNS è una buona opzione terapeutica per i pazienti affetti da iperattività vescicale, in particolare per le donne con incontinenza da urgenza ed i risultati sono equiparabili a quelli riportati nei lavori precedenti^(15-17,131)

In particolare, la PTNS è capace di migliorare non solo i parametri del diario minzionale, ma anche la qualità di vita delle donne con urgenza incontinenza. Inoltre è una tecnica minimamente invasiva, che non necessita di una stimolazione continua ma soltanto di periodiche sessioni di stimolazione, con nessun evento avverso serio riferito^(15-18,112,131).

I risultati, recentemente riportati, mostrano che, nei pazienti con OAB, il miglioramento dei sintomi ottenuto con 12 sessioni di stimolazione percutanea del nervo tibiale, settimanalmente, è mantenuto o anche aumentato al 12° mese di follow-up⁽¹³⁴⁾.

Il nostro lavoro ha dimostrato di escludere un rilevante effetto placebo della PTNS: nessun paziente del gruppo placebo è stato

considerato “responders”, secondo la definizione stabilita. Inoltre, nel gruppo placebo, è stata ottenuta una piccola, non significativa, riduzione degli episodi di incontinenza e del numero di minzioni.

La mancanza di un effetto placebo, nelle pazienti incluse in questo studio, può essere parzialmente dovuta all’oggettività dei parametri di valutazione scelti; dati estrapolati dal diario minzionale e dal punteggio sulla qualità di vita. E’, altresì, possibile che questa popolazione di pazienti, già trattata con terapie standard (trattamento comportamentale e riabilitativo, antimuscarinici), sarebbe stata meno prona a mostrare un effetto placebo positivo, con un ulteriore trattamento. I risultati ottenuti dal nostro studio sembrano confermare i dati, recentemente, provenienti dalla letteratura: infatti, un lavoro randomizzato di stimolazione percutanea del nervo tibiale verso placebo è stato recentemente pubblicato da Peters e collaboratori⁽¹³⁵⁾. Secondo questo studio, i soggetti trattati con stimolazione percutanea del nervo tibiale ottengono miglioramenti, statisticamente significativi, dei sintomi vescicali, con il 54.5% che riferiscono una moderata o una marcata risposta positiva rispetto al 20.9% dei soggetti trattati con placebo.

CONCLUSIONI

La nostra è una sperimentazione controllata con placebo su una tecnica di neuromodulazione, che ha la finalità di influenzare il basso tratto urinario. Secondo i risultati di questo studio, l'effetto placebo sembra essere trascurabile per le pazienti di sesso femminile con urge incontinenze trattate con la PTNS. D'altra parte, per queste pazienti, la PTNS è un trattamento efficace con il 71% delle pazienti classificate come "responders". La tecnica placebo descritta nel nostro lavoro sembra mimare la PTNS senza, peraltro, alcun effetto terapeutico.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Boyle P, Robertson C, Mazzetta C, et al. The relationship between lower urinary tract symptoms and health status: the UREPIK study. *BJU Int* 2003; 92:575-80
- 2 Milsom I, Abrams P, Cardozo L et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87:760-6
- 3 Wein A, Rovner E. Definition and epidemiology of overactive bladder. *Urology* 2002; 60(Suppl1):7-12
- 4 Nitti V. Clinical impact of overactive bladder. *Rev Urol* 2002; 4(suppl 2):S2-S6
- 5 Debruyne F, Heesakkers J. Clinical and socioeconomic relevance of overactive bladder. *Urology* 2004; 63(Suppl 1):42-4
- 6 Wagner T, Hu T. Economic costs of urinary incontinence in 1995. *Urology* 1998; 51:355-61
- 7 Wilson L, Brown J, Shin G, et al. Annual direct cost of urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2001; 98:398-406
- 8 Stewart W, Van Rooyen J, Cundiff G, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003; 20:327-36
- 9 Bemelmans B, Mundy A, Craggs M. Neuromodulation by implant for treating lower urinary tract symptoms and dysfunction. *Eur Urol* 1999; 36:81-91
- 10 van Balken M, Vandoninck V, Gisolf K, et al. Posterior tibial nerve stimulation as neuromodulative treatment of lower urinary tract dysfunction. *J Urol* 2001; 166:914-8
- 11 Craggs M, McFarlane J. Neuromodulation of the lower urinary tract. *Exp Physiol* 1999; 84:149-60
- 12 van Balken M, Vergunst H, Bemelmans B. The use of electrical devices for the treatment of bladder dysfunction: a review of methods. *J Urol* 2004; 172:846-51
- 13 Stoller M. Afferent Nerve Stimulation for Pelvic Floor Dysfunction [abstract 62]. *Eur Urol* 1999; 35(suppl 2):16
- 14 van Balken M, Vandoninck V, Messelink BJ, et al. Percutaneous tibial nerve stimulation as neuromodulative treatment of chronic pelvic pain. *Eur Urol* 2003; 43:158-63
- 15 Vandoninck V, van Balken M, Finazzi A, et al. Posterior tibial nerve stimulation in the treatment of urge incontinence. *Neurourol Urodyn* 2003; 22:17-23
- 16 Klingler HC, Pycha A, Schmidbauer J, Marberger M. Use of peripheral neuromodulation of the S3 region for treatment of detrusor overactivity: a urodynamic-based study. *Urology* 2000; 56:766-71
- 17 Govier FE, Litwiller S, Nitti V, et al. Percutaneous afferent neuromodulation for the refractory overactive bladder: results of a multicenter study. *J.Urol* 2001; 165:1193-8
- 18 Vandoninck V, van Balken M, Finazzi AE, et al. Posterior tibial nerve stimulation in the treatment of idiopathic nonobstructive voiding dysfunction. *Urology* 2003; 61:567-72

- 19 Finazzi AE, Campagna A, Sciobica F, et al. Posterior tibial nerve stimulation: is the once-a week protocol the best option? *Minerva Urol Nefrol* 2005; 57:119-23
- 20 Chai T, Steers W. Neurophysiology of micturition and continence. *Urol Clin North Am* 1996; 23: 221-36
- 21 De Groat W, Booth A. Inhibition and facilitation in parasympathetic ganglia of the urinary bladder. *Fed Proc* 1980; 39:2990-6
- 22 De Groat W, Booth A. Physiology of the urinary bladder and urethra. *Ann Intern Med* 1980; 92:312-5
- 23 Gosling J, Dixon J, Lendon R. The autonomic innervation of the human male and female bladder neck and proximal urethra. *J Urol* 1977; 118:302-5
- 24 De Groat W: Anatomy and physiology of the lower urinary tract. *Urol Clin North Am* 1993; 16:383-401
- 25 Bahns E, Ernsberger U, Janig W, Nelke A. Functional characteristics of lumbar visceral afferent fibres from the urinary bladder and the urethra in the cat. *Pflugers Arch* 1986; 407:510-8
- 26 Habler H, Janig W, Koltzenburg M. Activation of unmyelinated afferent fibres by mechanical stimuli and inflammation of the urinary bladder in the cat. *J Physiol* 1990; 425:545-62
- 27 Blok B, Holstege G. The central nervous system control of micturition in cats and humans. *Behav Brain Res* 1998; 92:119-25
- 28 Bors E, Blinn K. Spinal reflex activity from the vesical mucosa in paraplegic patients. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1957; 78:339-54
- 29 Dalmoose A, Rijkhoff N, Andersen I, et al. Bladder and urethral responses to pelvic nerve stimulation in the pig. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2002; 210:34-45
- 30 Bahns E, Halsband U, Janig W. Responses of sacral visceral afferents from the lower urinary tract, colon and anus to mechanical stimulation. *Pflugers Arch* 1987; 410:296- 303
- 31 Iggo A. Tension receptors in the stomach and the urinary bladder. *J Physiol* 1955; 128:593-607
- 32 Morgan C, Nadelhaft I, De Groat W. The distribution of visceral primary afferents from the pelvic nerve to Lissauer's tract and the spinal gray matter and its relationship to the sacral parasympathetic nucleus. *J Comp Neurol* 1981; 201:415-40
- 33 Thor K, Morgan C, Nadelhaft I, et al. Organization of afferent and efferent pathways in the pudendal nerve of the female cat. *J Comp Neurol* 1989; 288:263-79
- 34 Angel MJ, Fyda D, McCrea D, Shefchyk S. Primary afferent depolarization of cat pudendal afferents during micturition and segmental afferent stimulation. *J Physiol* 1994; 479:451-61
- 35 Blok B. Central pathways controlling micturition and urinary continence. *Urology* 2002; 59(5 Suppl 1):13-7
- 36 Loewy A, Saper C, Baker R. Descending projections from the pontine micturition center. *Brain Res* 1979; 172:533-8
- 37 Blok B, de Weerd H, Holstege G. The pontine micturition center projects to sacral cord GABA immunoreactive neurons in the cat. *Neurosci Lett* 1997; 233:109-12

- 38 Blok B, van Maarseveen J, Holstege G. Electrical stimulation of the sacral dorsal gray commissure evokes relaxation of the external urethral sphincter in the cat. *Neurosci Lett* 1998; 249:68-70
- 39 Sie J, Blok B, de Weerd H, Holstege G. Ultrastructural evidence for direct projections from the pontine micturition center to glycine-immunoreactive neurons in the sacral dorsal gray commissure in the cat. *J Comp Neurol* 2001; 429:631-7
- 40 Holstege G, Griffiths D, de Wall H, Dalm E. Anatomical and physiological observations on supraspinal control of bladder and urethral sphincter muscles in the cat. *J Comp Neurol* 1986; 250:449-61
- 41 Zermann D, Ishigooka M, Doggweiler R, Schmidt R. Central autonomic innervation of the lower urinary tract: a neuroanatomy study. *World J Urol* 1998; 16:417-22
- 42 Blok B, Holstege G. Direct projections from the periaqueductal gray to the pontine micturition center (M-region). An anterograde and retrograde tracing study in the cat. *Neurosci Lett* 1994; 166:93-6
- 43 Ding Y, Wang D, Xu J, Ju G. Direct projections from the medial preoptic area to spinally-projecting neurons in Barrington's nucleus: an electron microscope study in the rat. *Neurosci Lett* 1999; 271:175-8
- 44 Holstege G. Some anatomical observations on the projections from the hypothalamus to brainstem and spinal cord: an HRP and autoradiographic tracing study in the cat. *J Comp Neurol* 1987; 260:98-126
- 45 Mallory B, Roppolo J, De Groat W. Pharmacological modulation of the pontine micturition center. *Brain Res* 1991; 546:310-20
- 46 Craggs M, McFarlane J. Neuromodulation of the lower urinary tract. *Exp Physiol* 1999; 84:149-60
- 47 Fandel T, Tanagho E. Neuromodulation in voiding dysfunction: a historical overview of neurostimulation and its application. *Urol Clin North Am* 2005; 32:1-10
- 48 van Balken M, Vergunst H, Bemelmans B. The use of electrical devices for the treatment of bladder dysfunction: a review of methods. *J Urol* 2004; 172:846-51
- 49 Alo K, Holsheimer J. New trends in neuromodulation for the management of neuropathic pain. *Neurosurgery* 2002; 50:690-703
- 50 Melzack R, Wall P. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150:971-9
- 51 Long D, Hagfors N. Electrical stimulation in the nervous system: the current status of electrical stimulation of the nervous system for relief of pain. *Pain* 1975; 1:109-23
- 52 Shealy C, Mortimer J, Reswick J. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg* 1967; 46:489-91
- 53 van Balken M, Vandoninck V, Messelink B, et al. Percutaneous tibial nerve stimulation as neuromodulative treatment of chronic pelvic pain. *Eur Urol* 2003; 43:158-63
- 54 Shimizu T, Koja T, Fujisaki T, Fukuda T. Effects of methysergide and naloxone on analgesia induced by the peripheral electric stimulation in mice. *Brain Res* 1981; 208:463-7
- 55 Woolf C, Mitchell D, Barrett G. Antinociceptive effect of peripheral segmental electrical stimulation in the rat. *Pain* 1980; 8:237-52

- 56 Sluka K, Walsh D. *Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness. J Pain* 2003; 4:109-21
- 57 Marchand S, Li J, Charest J. *Effects of caffeine on analgesia from transcutaneous electrical nerve stimulation. N Engl J Med* 1995; 333:325-6
- 58 Salter M, Henry J. *Evidence that adenosine mediates the depression of spinal dorsal horn neurons induced by peripheral vibration in the cat. Neuroscience* 1987; 22:631-50
- 59 Tanagho E. *Concepts of neuromodulation. NeuroUrol Urodyn* 1993; 12:487-8
- 60 Bazeed M, Thuroff J, Schmidt R, et al. *Effect of chronic electrostimulation of the sacral roots on the striated urethral sphincter. J Urol* 1982; 128:1357-62
- 61 Bemelmans B, Mundy A, Craggs M. *Neuromodulation by implant for treating lower urinary tract symptoms and dysfunction. Eur Urol* 1999; 36:81-91
- 62 Leng W, Chancellor M. *How sacral nerve stimulation neuromodulation works. Urol Clin North Am* 2005; 32:11-8
- 63 Fowler C, Swinn M, Goodwin R, et al. *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
- 64 Malaguti S, Spinelli M, Lazzeri M, Giardiello G. *Evaluation of afferent pathway modulation in patients implanted with sacral neuromodulation for lower urinary tract symptoms (LUTS) [abstract 562]. Eur Urol* 2003; 1 (Suppl 2):143
- 65 Morrison J. *Bladder control: role of higher levels of the central nervous system. In: Torrens M, Morrison J, editors. The physiology of the lower urinary tract. London: Springer; 1987. pp. 237-74*
- 66 Fall M, Lindstrom S. *Electrical stimulation. A physiologic approach to the treatment of urinary incontinence. Urol Clin North Am* 1991; 18:393-407
- 67 Schmidt R. *Advances in genitourinary neurostimulation. Neurosurgery* 1986; 19:1041-4
- 68 Braun P, Baezner H, Seif C, et al. *Alterations of cortical electrical activity in patients with sacral neuromodulator. Eur Urol* 2002; 41:562-6
- 69 Blok B, Groen J, Bosch J, et al. *Brain activation during sacral neuromodulation in urge incontinence: a combined PET and MRI study [abstract 86]. In: ICS 2002 Scientific Programme; 2002*
- 70 Blok B, Groen J, Veltman D, et al. *Brain plasticity and urge incontinence: pet studies during the first hours of sacral neuromodulation [abstract 90]. In: ICS 2003 Scientific Programme; 2003*
- 71 De Groat W, Booth A. *Inhibition and facilitation in parasympathetic ganglia of the urinary bladder. Fed Proc* 1980; 39:2990-6
- 72 Riazimand S, Mense S. *Interaction between neurotransmitter antagonists and effects of sacral neuromodulation in rats with chronically hyperactive bladder. BJU Int* 2005; 96:900-8
- 73 Zhou Y, Wang Y, Abdelhady M, et al. *Change of vanilloid receptor 1 following neuromodulation in rats with spinal cord injury. J Surg Res* 2002; 107:140-4
- 74 Lindstrom S, Fall M, Carlsson C, Erlandson B. *The neurophysiological basis of bladder inhibition in response to intravaginal electrical stimulation. J Urol* 1983; 129:405-10
- 75 Fall M, Erlandson B, Carlsson C, Lindstrom S. *The effect of intravaginal electrical stimulation on the feline urethra and urinary bladder. Neuronal mechanisms. Scand J Urol Nephrol* 1977; 44 (Suppl):19-30

- 76 De Groat W, Saum W. Sympathetic inhibition of the urinary bladder and of pelvic ganglionic transmission in the cat. *J Physiol* 1972; 220:297-314
- 77 Reitz A, Schmid D, Curt A, et al. Afferent fibers of the pudendal nerve modulate sympathetic neurons controlling the bladder neck. *Neurourol Urodyn* 2003; 22:597-601
- 78 De Groat W, Steerd W. Autonomic regulations of the urinary bladder and the sexual organs. In: Loewy A, Spyer K, editors. *Central regulations of autonomic functions*. New York: Oxford University Press; 1990; pp. 310-23
- 79 De Groat W, Booth A, Krier J, et al. Neural control of the urinary bladder and the large intestine. In: Mcc Brooks C, Koizumi K, Sato A, editors. *Integrative functions of the autonomic nervous system*. Tokyo: Tokyo University Press; 1979; pp. 50-67
- 80 Kunisawa Y, Kawabe K, Nijima T, et al. A pharmacological study of alpha-adrenergic receptor subtypes in smooth muscle of human urinary bladder base and prostatic urethra. *J Urol* 1985; 134:396-8
- 81 De Groat W, Kawatani M. Neural control of the urinary bladder: possible relationship between peptidergic inhibitory mechanisms and detrusor instability. *Neurourol Urodyn* 1985; 4:285-300
- 82 Lotze M, Wietek B, Birbaumer N, et al. Cerebral activation during anal and rectal stimulation. *Neuroimage* 2001; 14:1027-34
- 83 Binkofski F, Schnitzler A, Stottrop K, Enck P. Limbic and somatic cortex activations in electrical anorectal stimulation. *NeuroImage* 2000; 11 (Suppl):S893
- 84 Stottrop K, Schnitzler A, Witte O, et al. Cortical representation of the anal canal. *Gastroenterology* 1998; 114:A843
- 85 Jiang C, Lindstrom S. Prolonged increase in micturition threshold volume by anogenital Afferent stimulation in the rat. *Br J Urol* 1998; 82:398-403
- 86 Jiang C. Modulation of the micturition reflex pathway by intravesical electrical stimulation: an experimental study in the rat. *Neurourol Urodyn* 1998; 17:543-53
- 87 Madison D, Malenka R, Nicoll R. Mechanisms underlying long-term potentiation of synaptic transmission. *Annu Rev Neurosci* 1991; 14:379-97
- 88 Bear M, Malenka R. Synaptic plasticity: LTP and LTD. *Curr Opin Neurobiol* 1994; 4:389-99
- 89 Musa I. The role of afferent input in the reduction of spasticity: an hypothesis. *Physiotherapy* 1986; 72:179-82
- 90 Fall M, Carlsson C, Erlandson B. Electrical stimulation in interstitial cystitis. *J Urol* 1980; 123:192-5
- 91 Wang Y, Hassouna M. Neuromodulation reduces c-fos gene expression in spinalized rats: a double-blind randomized study. *J Urol* 2000; 163:1966-70
- 92 Chang C, Huang S, Hsu K, et al. Electroacupuncture decreases c-fos expression in the spinal cord induced by noxious stimulation of the rat bladder. *J Urol* 1998; 160:2274-9
- 93 Birder L, Roppolo J, Erickson V, De Groat W. Increased c-fos expression in spina lumbosacral projection neurons and preganglionic neurons after irritation of the lower urinary tract in the rat. *Brain Res* 1999; 834:55-65

- 94 van der Pal F, van Balken M, Heesakkers J, et al. Maintenance percutaneous tibial nerve stimulation (PTNS) treatment in successfully treated patients with refractory overactive bladder syndrome: a necessity. *Eur Urol* 2005; 47 (Suppl 4):144
- 95 Goodwin R, Swinn M, Fowler C. The neurophysiology of urinary retention in young women and its treatment by neuromodulation. *World J Urol* 1998; 16:305-7
- 96 Schultz-Lampel D, Jiang C, Lindstrom S, Thuroff J. Experimental results on mechanisms of action of electrical neuromodulation in chronic urinary retention. *World J Urol* 1998; 16:301-4
- 97 De Groat W, Nadelhaft I, Milne RJ, et al. Organization of the sacral parasympathetic reflex pathways to the urinary bladder and large intestine. *J Auton Nerv Syst* 1981;3:135-60
- 98 Shaker H, Hassouna M. Sacral nerve root neuromodulation: an effective treatment for refractory urge incontinence. *J Urol* 1998; 159:1516-9
- 99 De Groat W, Ryall R. The identification and characteristics of sacral parasympathetic preganglionic neurones. *J Physiol* 1968; 196:563-77
- 100 De Groat W, Ryall R. Recurrent inhibition in sacral parasympathetic pathways to the bladder. *J Physiol* 1968; 196:579-91
- 101 De Groat W. Nervous control of the urinary bladder of the cat. *Brain Res* 1975; 87:201-11
- 102 Veraa R, Grafstein B. Cellular mechanisms for recovery from nervous system injury: a conference report. *Exp Neurol* 1981; 71:6-75
- 103 De Groat W. Excitation and inhibition of sacral parasympathetic neurons by visceral and cutaneous stimuli in the cat. *Brain Res* 1971; 33:499-503
- 104 De Groat W. Mechanisms underlying recurrent inhibition in the sacral parasympathetic outflow to the urinary bladder. *J Physiol* 1976; 257:503-13
- 105 Raz S, Smith R. External sphincter spasticity syndrome in female patients. *J Urol* 1976; 115:443-6
- 106 Vapnek J, Schmidt R. Restoration of voiding in chronic urinary retention using neuroprosthesis. *World J Urol* 1991; 9:142-4
- 107 Jiang C, Lindström S: Inhibitory effect of tibial nerve stimulation on the micturition reflex in the rat. ICS congress 2002, Heidelberg (Germany), abstract 483.
- 108 McGuire EJ, Zhang SC, Horwinski ER, Lytton B: Treatment of motor and sensory detrusor instability by electrical stimulation. *J Urol* 1983;129(1):78-9.
- 109 Gray, Henry. *Anatomy of the Human Body*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1918; Bartleby.com, 2000.
- 110 D'Amico A., Finazzi Agrò E., Petta F., Ipektchi L., Bitelli M., Heffawi N., Caltagirone C.: Percutaneous tibial nerve stimulation (PTNS): short term vs. long term follow-up. *Urodynamic*, 12 (3): 101-102, 2002.
- 111 Vandoninck V, van Balken MR, Finazzi Agrò E, Petta F, Micali F, Heesakkers JP, Debruyne FM, Kiemeney LA, Bemelmans BL. Percutaneous tibial nerve stimulation in the treatment of overactive bladder: urodynamic data. *Neurourol Urodyn*. 2003;22(3):227-32.

- 112 Vandoninck V, Van Balken MR, Finazzi Agrò E, Heesakkers JP, Debruyne FM, Kiemeney LA, Bemelmans BL. Posterior tibial nerve stimulation in the treatment of voiding dysfunction: Urodynamic data. *Neurourol Urodyn*. 2004;23(3):246-51.
- 113 Hoebeker P, Renson C, Petillon L, Vande Walle J, De Paepe H. Percutaneous electrical nerve stimulation in children with therapy resistant nonneuropathic bladder sphincter dysfunction: a pilot study. *J Urol*. 2002 Dec;168(6):2605-7.
- 114 De Gennaro M, Capitanucci ML, Mastracci P, Silveri M, Gatti C, Mosiello G. Percutaneous tibial nerve neuromodulation is well tolerated in children and effective for treating refractory vesical dysfunction. *J Urol*. 2004 May;171(5):1911-3.
- 115 Finazzi Agrò E, Petta F, D'Amico A, Miano R, Musco S, Micali F, Caltagirone C: *Trattamento dell'incontinenza urinaria neurogena per mezzo della stimolazione elettrica per cutanea del nervo tibiale posteriore*. *Nuova rivista di Neurologia*, 13 (2): 66-70, 2003
- 116 Amarenco G, Ismael SS, Even-Schneider A, Raibaut P, Demaille-Wlodyka S, Parratte B, Kerdraon J. Urodynamic effect of acute transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in overactive bladder. *J Urol*. 2003 Jun;169(6):2210-5.
- 117 Finazzi Agrò E., Petta F., Shestani T., Miano R., Parisi A. I., Heffawi N., Caltagirone C.: *Follow-up of percutaneous tibial nerve stimulation (PTNS) treated patients*. *Neurourol Urodyn* 2002;21, 4: 401.
- 118 van der Pal F, van Balken M, Heesakkers J, Debruyne F, Bemelmans B: *Tibial Nerve Stimulation by implant in the treatment of refractory overactive bladder syndrome: 12 month follow up*. *Proceedings of the ICS 2005 Congress, Montreal (Canada)*.
- 119 Burgio KL, Locher JL, Goode PS, Hardin JM, McDowell BJ, Dombrowski M, Candib D. 1998. *Behavioral vs drug treatment for urge urinary incontinence in older women: a randomised controlled trial*. *JAMA* 280(23):1995-2000.
- 120 Madersbacher H, Halaska M, Voigt R, Alloussi S, Hofner K. 1999. *A placebo-controlled, multicentre study comparing the tolerability and efficacy of propiverine and oxybutynin in patients with urgency and urge incontinence*. *BJU Int* 84(6):646-51.
- 121 Thuroff JW, Bunke B, Ebner A, Faber P, de Geeter P, Hannappel J, Heidler H, Madersbacher H, Melchior H, Schafer W. 1991. *Randomized, double-blind, multicenter trial on treatment of frequency, urgency and incontinence related to detrusor hyperactivity: oxybutynin versus propantheline versus placebo*. *J Urol* 145(4):813-6.
- 122 Finazzi Agrò E, Petta F, Bove P, D'Amico A, Germani S, Campagna A, Sciobica F, Miano R. *Percutaneous tibial nerve stimulation (PTNS) in the treatment of urge incontinence: a double blind, placebo controlled study*. *Urologica* 2005, 15 (3): 171,2.
- 123 Vohra A. K, Britchford A, Neale E, Husain I, Waterfall N: *The efficacy of Stoller afferent nerve stimulation in frequency/urgency syndrome: a randomised control trial*. *ICS congress 2002, Heidelberg (Germany)*, abstract 217.
- 124 Jiang CH, Lindstrom S. *Prolonged enhancement of the micturition reflex in the cat by repetitive stimulation of bladder afferents*. *J Physiol*. 1999 Jun 1;517 (Pt 2):599-605.

- 125 Blok B, Groen J, Bosch J, Veltman D, Lammertsma A: Brain activation during sacral neuromodulation in urge incontinence: a combined PET and MRI study. *Neurourol Urodyn*, 21, 4: 395, 2002.
- 126 Finazzi Agrò E, Pachatz C, Petta F, Pietrantuono F, Mirabile G, Miano R, Pierantozzi M, Zuccalà A, Marfia GA. Long latency somatosensory evoked potentials: modifications after percutaneous tibial nerve stimulation. *Urocinamica* 2005, 15 (3): 179-80.
- 127 Chang PL: Urodynamic studies in acupuncture for women with frequency, urgency and dysuria. *J Urol* 140:563. 1988
- 128 Lindstrom S, Sudsuang R: Functionally specific bladder reflexes from pelvic and pudendal nerve branches; an experimental study in cat. *Neurourol Urodyn* 8:392-3. 1989
- 129 Wagner TH, Patrick DL, Bavendam TG et al: Quality of life of persons with urinary incontinence: development of a new measure. *Urology* 47(1):67- 71. 1996
- 130 MacDiarmid SA, Kenneth PM, Shobeiri AS et al: Long-Term Durability of Percutaneous Tibial Nerve Stimulation for the Treatment of Overactive Bladder. *J Urol*, 183: 234-240, 2010
- 131 Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A: Incontinence, 4th edition, 4th International Consultation on Incontinence, Paris July 5-8, 2008, Editions 21, 2009
- 132 Peters KM, MacDiarmid SA, Wooldridge LS et al: Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus extended-release tolterodine: results from the overactive bladder innovative therapy trial. *J Urol* 182(3):1055-61. 2009
- 133 Peters K, Carrico D, Burks F. Validation of a sham for percutaneous tibial nerve stimulation (PTNS). *Neurourol Urodyn* 28(1):58-61. 2009
- 134 MacDiarmid SA, Kenneth PM, Shobeiri AS et al: Long-Term Durability of Percutaneous Tibial Nerve Stimulation for the Treatment of Overactive Bladder. *J Urol*, 183: 234-240, 2010
- 135 Peters KM, Carrico DJ, Perez-Marrero RA et al: Randomized Trial of Percutaneous Tibial Nerve Stimulation Versus Sham Efficacy in the Treatment of Overactive Bladder Syndrome: Results From the SUmiT Trial. *J Urol*, in pub, 2010