

# **NEUROMODULAZIONE SACRALE: STORIA, EVOLUZIONE E RISULTATI**

Dott.ssa Stefania Martina

## **STORIA DELLA NEUROMODULAZIONE SACRALE**

La Neuromodulazione Sacrale è ormai considerata un nuovo trattamento per le patologie refrattarie dell'incontinenza urinaria o fecale, od entrambe, e per le patologie da rallentato transito (*Inertia coli*) o da stipsi rettale (*Obstructed defecation*).

I primi studi relativi alla fattibilità della tecnica provengono dall'esperienza urologica, ed in particolare è negli anni '50 che si documentano tentativi di elettrostimolazione per il controllo della funzione vescicale.

I primi tentativi per ottenere una minzione "artificiale" prevedevano una diretta stimolazione del midollo spinale (1-2), del muscolo detrusore (1-3-4) e del muscolo striato dell'apparato sfinterico (4-5). Nessuna delle precedenti metodiche diede però risultati soddisfacenti sullo svuotamento della vescica.

La ricerca si è pertanto concentrata sulla stimolazione elettrica delle radici nervose per il trattamento della disfunzione dello svuotamento vescicale (4-6-7).

I primi ad applicare i principi della neuro modulazione sacrale in pazienti affetti da disfunzione dello svuotamento vescicale o da incontinenza urinaria furono Tanagho e Schmidt (8). E' il 1981 l'anno in cui hanno effettuato il primo impianto dello stimolatore sacrale.

Attualmente la stimolazione elettrica delle vie nervose del plesso sacrale viene utilizzata nelle patologie da difficoltà minzionale, l'incontinenza fecale e i disturbi da stipsi colica e /o rettale.

Il primo report sul possibile utilizzo della neuro modulazione sacrale nel trattamento dell'incontinenza fecale è stato pubblicato nel 1995 (9). Sebbene l'esatto meccanismo d'azione della modulazione sacrale rimanga sconosciuto, sembra comunque, avere una componente multifattoriale. Infatti il *target* che viene stimolato è costituito da fibre nervose miste, che contengono sia i nervi somatomotori efferenti e sensori afferenti sia nervi autonomi(10), e l'interazione tra il sistema nervoso somatico ed il sistema nervoso autonomo costituisce parte integrante sul controllo nervoso della defecazione. La modulazione sacrale sembra avere un effetto sulla motilità rettale ed il miglioramento della continenza e della funzione defecatoria potrebbero essere correlate ad una variazione nella sensibilità rettale data ad una migliore coordinazione tra il retto e l'apparato sfinterico.

Il blocco delle fibre afferenti –C è uno dei meccanismi d'azione suggeriti (11), attraverso un riflesso modulazione/inibizione responsabile della regolazione del tono rettale e della contrattilità. Nuove evidenze cliniche hanno sottolineato l'importanza dell'effetto di “facilitazione” nelle vie nervose afferenti ai centri sovra-spinali.

## **EVOLUZIONE**

Classicamente la neuro modulazione sacrale prevede due *stages*: 1) la valutazione nervosa percutanea-fase diagnostica; 2) impianto permanente-fase terapeutica

Percutaneous Nerve Evaluation (PNE) delle radici nervosa (S2,S3 e S4) è diviso in due fasi: una fase acuta per testare la rilevanza funzionale e l'integrità di ogni radice nervosa che innervi lo sfintere striato ed una fase cronica per accertare il potenziale terapeutico della stimolazione nervosa sacrale nel singolo paziente.

## **PNE**

I forami sacrali S2, S3 e S4 sono individuati attraverso i reperi ossei del sacro con il paziente in posizione prona. Tipicamente il forame corrispondente a S2 è localizzabile in sede della proiezione posteriore della spina iliaca superiore e ad un dito ( 2 cm circa) lateralmente alla linea mediana. L'incavo dell'osso sacro si trova a livello di S3, ed S4 è a circa 2 cm al di sotto di S3.

Il test viene eseguito in locale con un ago spinale da 20 gauge isolato ed attraverso un neuro stimolatore esterno. L'inserzione dell'ago avviene in modo perpendicolare al sacro, con un'inclinazione rispetto al piano cutaneo che varia dai 60° agli 80°.

Dopo l'inserzione dell'ago nel forame sacrale scelto si procede alla connessione con il neuro stimolatore esterno. I parametri di stimolazione utilizzati in questa fase sono PW: 210 $\mu$ sec, Hz 25. L'ampiezza dello stimolatore elettrico varia di solito da 1 a 6 volts e si manifesta attraverso un aumento della contrazione del pavimento pelvico ed una contrazione specifica dello sfintere osservabile dall'orifizio anale. Ad ogni radice nervosa sacrale stimolata corrisponde generalmente un specifico movimento del perineo, dello sfintere anale e dell'arto inferiore ipsilaterale. Queste risposte sono in grado di garantire il corretto posizionamento dell'ago. La stimolazione di S2 provoca un movimento del perineo e dello sfintere anale ed anche una rotazione laterale della gamba ed una contrazione dell'alluce. La stimolazione di S3 provoca una flessione plantare dell'alluce, mentre stimolando S4 non si osservano movimenti degli arti e dei piedi.

Durante la stimolazione sacrale i pazienti possono avvertire una parestesia vescicale, vaginale (o scrotale) ed anale.

## NEUROSTIMOLAZIONE SACRALE TEMPORANEA

Una volta ottenuta un'adeguata risposta muscolare si procede all'inserzione di un filo stimolatore attraverso l'ago, che viene quindi rimosso. Il filo viene dunque connesso all'elettrostimolatore esterno per un minimo di 10-15 giorni. Durante questo periodo si può ottenere una risposta soggettiva.

# **TECNICHE CHIRURGICHE PER L'IMPIANTO**

## **PERMANENTE**

### a) Tecnica chirurgica "open"

Prima di procedere all'incisione, il forame sacrale viene ritestato attraverso la tecnica ad ago sopra-descritta. Individuato il forame si procede pertanto ad una incisione chirurgica lungo la linea mediana al di sopra del processo sacro spinoso fino al livello della sottostante fascia lombosacrale. Questa viene quindi incisa longitudinalmente per 1-2 cm dalla linea mediana. Dopo un ulteriore controllo del forame sacrale si introduce l'elettrodo definitivo che viene fissato al periostio.

Ogni elettrodo è quadri polare ed i quattro elettrodi che lo costituiscono si possono programmare indipendentemente attraverso il neuro stimolatore. Dopo aver ancorato l'estremità distale dell'elettrodo si procede alla tunnelizzazione della parte prossimale attraverso il tessuto sottocutaneo. L'incisione di uscita viene praticata sul fianco del paziente. A tal punto si procede al confezionamento di una tasca sottocutanea dove viene alloggiato l'IPG (Impulse Generator). La connessione tra elettrodo e IPG avviene attraverso una appropriata estensione. La tasca sottocutanea può essere confezionata o in sede addominale (fossa iliaca sinistra o destra) o in regione glutea. Questa seconda opzione, proposta nel 2001, ha dato risultati migliori in termini di dislocazione o dolore percepito dal paziente.

Per semplificare la tecnica d'impianto è stato proposto da Mamo un approccio meno invasivo attraverso una piccola incisione paramediana. La fluoroscopia è utilizzata per l'individuazione del forame sacrale prima che l'incisione venga praticata. Si procede quindi all'inserzione di un ago nel forame sacrale selezionato per il PNE test, ed un ago 14 gauge viene utilizzato per guidare e posizionare l'elettrodo definitivo nella corretta posizione senza ricorrere alla dissezione chirurgica. Il tratto prossimale dell'elettrodo viene quindi fissato alla fascia lombo dorsale.

#### b) Tecnica percutanea

Grazie al nuovo dispositivo Tined Lead della Medtronic™ si può utilizzare un elettrodo rivestito dotato di alette di fissazione, che permette il posizionamento dello stesso con un approccio percutaneo. Dopo l'inserzione dell'ago per il test PNE nel forame sacrale prescelto, un mandrino direzionale di metallo viene inserito attraverso l'ago che viene pertanto rimosso. Due piccole incisioni ai lati del filo guida vengono praticate per l'inserzione di due dilatatori sulla guida del mandrino direzionale. Tali dilatatori vengono fatti procedere sotto controllo fluoroscopico nel forame sacrale. Lasciando in sede la guaina dei dilatatori si inserisce, sempre sotto controllo radiologico, l'elettrodo definitivo. Una volta che la risposta alla stimolazione elettrica dei vari elettrodi viene confermata, l'introduttore viene rimosso lasciando l'elettrodo *in situ* e liberando le alette che lo ancorano al forame sacrale.

Attualmente, grazie all'evoluzione delle tecniche d'impianto mini-invasive, si può procedere ad un impianto in 2 tempi: una volta che l'elettrodo definitivo viene posto in situ, un'estensione percutanea viene usata per connetterlo con lo stimolatore esterno, permettendo pertanto anche un lungo periodo di valutazione (1-2 mesi) dell'efficacia della neuro modulazione. Infatti uno dei limiti del test temporaneo con PNE è rappresentato principalmente dall'alto tasso di dislocazione e pertanto un elevato numero di falsi negativi.

In questo caso, invece, una volta che il risultato sia stato soddisfacente è sufficiente usare un connettore che colleghi l'elettrodo con l'IPG. Inoltre un secondo vantaggio consiste nel non dover riposizionare l'elettrodo dalla posizione in cui aveva fornito i risultati desiderati.

## **RISULTATI**

Nell'Unità Operativa di Chirurgia Coloretale della Clinica Santa Rita di Vercella, è stata fatta una recente revisione sull'analisi dei risultati a medio e a lungo termine dei pazienti trattati con la neuro modulazione. In particolare, dal maggio 1996 al marzo 2007, sono stati impiantati 63 pazienti di cui 26 soffrivano di incontinenza fecale (41.27%), 31 di stipsi colica (49.21%), di cui 8 affetti da stipsi idiopatica e da rallentato transito e 23 soffrivano di obstructed defecation. I restanti 6 impianti erano stati effettuati per dolore pelvico cronico.



Sei pazienti sono stati persi al primo follow up. Il follow up medio nei restanti 57 pazienti è stato più di 21 mesi.

Dall'analisi dei risultati venne evidenziato che dei 26 pazienti con incontinenza fecale, 6 avevano dimostrato una perdita di efficacia del trattamento ed hanno dovuto rimuovere l'elettrodo sacrale; in altri 4 pazienti si osservò una perdita parziale dell'iniziale efficacia dopo un periodo medio di 42 mesi. Pertanto, nei restanti 16 pazienti (61,5%) si dimostrò una buona risposta a medio termine al trattamento.

Per quanto riguarda la categoria degli stitici, in 16 (48,5%) pazienti in follow up si evidenziò una diminuzione dello score medio basale.

Nella stessa Unità Operativa del CEC, dal settembre 2007 a dicembre 2008, abbiamo effettuato un valutazione aggiuntiva, sottoponendo altri 47 pazienti, affetti da disturbi della defecazione, ad intervento di Neuromodulazione Sacrale (I tempo).

45 pazienti erano di sesso femminile (95.7%), 2 di sesso maschile (4.3%) e l'età media era di 55 anni (25,9-81,1)

Dei 47 di pazienti, 25 soffrivano di incontinenza fecale (53.2%) e 22 di stipsi cronica (46.8%), di cui 9 (19.1%) erano affetti da stipsi idiopatica e da rallentato transito, mentre 13 (27.7%) soffrivano di *obstructed defecation*.

<i>Variable</i>		<i>No. (%)</i>
Age		55 ± 12.8 (25.9-81.1)
Female gender		45 (95.7%)
Diagnosi	Incontinenza	25 (53.2%)
	STC	9 (19.1%)
	DO	13 (27.7%)

Abbiamo sottoposto tutti i pazienti ad un inquadramento clinico completo mediante score dedicati pre e post intervento chirurgico.

Per la valutazione del grado di incontinenza e/o stipsi sono stati utilizzati i punteggi secondo la Wexner score scale.

Per i pazienti affetti da incontinenza ci siamo avvalsi inoltre, di parametri clinici quali la possibilità di posporre la defecazione in minuti (<1 minuto, <5 minuti, <10 minuti, <15 minuti, 30 minuti) e il numero di episodi di incontinenza settimanali.

Nei casi affetti da stipsi, analogamente, abbiamo utilizzato il numero di defecazioni settimanali e lo straining index.

Ad ogni paziente è stato fatto compilare il questionario per l'incontinenza (Fecal incontinence Quality of Life Questionnaire-FIQL versione italiana) e/o per la stipsi (PAC-QOL-

Valutazione della stitichezza da parte del paziente), prima dell'impianto e all'ultimo follow up.

E' stato ugualmente fornito il questionario sullo stato di salute SF 36 standard, da compilare anch'esso prima dell'impianto e all'ultimo follow up.

Considerando i pazienti in base all'esito clinico al trattamento a un mese dall' impianto dell'elettrocaterete, i risultati a breve termine ci consentono di dire che su un totale di 47 pazienti, l'83% (39/47) ha dimostrato un esito positivo.

Dei 22 pazienti con diagnosi principale di stipsi, 16 hanno dimostrato una buona risposta al trattamento (72,5%); in particolare, il 66,7% (6/9) degli affetti da slow transit constipation ed il 75,9% (10/13) degli affetti da defecazione ostruita.

Del gruppo dei 25 pazienti con diagnosi principale di incontinenza, 23 hanno dimostrato una buona risposta (93%).

	<i>Esito clinico positivo</i>
<b>Tutti</b>	39/47 (83%)
<b>Incontinenti</b>	23/25 (92%)
<b>Stitici</b>	16/22 (72.5%)
<b>STC</b>	6/9 (75.9%)
<b>DO</b>	10/13 (75.9%)

In particolare, del gruppo dei pazienti incontinenti, analizzando le singole variabili cliniche prese in considerazione, troviamo che per il parametro urgenza vi è una diminuzione, statisticamente significativa, con un guadagno medio di ben  $12.84 \pm 10.6$  minuti; considerando il numero di episodi di incontinenza settimanali. Analogamente, si può osservare una diminuzione significativa dello score di Wexner e dell'AMS.

Per quanto concerne la qualità della vita, studiata mediante FIQL e SF-36, si sono osservati significativi miglioramenti dopo NMS in tutte e tre le sfere: fisica, psichica e sociale.

Tra i pazienti affetti da stipsi, considerando la totalità dei casi trattati e valutando l'efficacia del trattamento con i parametri clinici adottati, troviamo che il numero di defecazioni settimanali medio è aumentato significativamente ( $p \leq 0.001$ ); lo score di Wexner e lo straining index si sono ridotti in modo significativo ( $p \leq 0.001$ ).

Anche in questa categoria, i parametri legati alla qualità della vita, PAQOL e SF-36 mettono in luce dei significativi miglioramenti.

## CLINICA – ANALISI STATISTICA

<i>Variable</i>		<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>p value</i>	
Incontinenti	Urgency	1.64±1.50	14.48±10.52	p<0.001	
	No inc/w	9.72±7.73	2.83±6.64	p<0.001	
	Wexner	14.36±3.84	7.72±4.74	p<0.001	
	AMS	104.92±13.63	67.92±31.10	p<0.001	
	FIQoL	Tot	1.96±0.67	3±0.96	p<0.001
		Lifestyle	2.14±0.94	3.14±0.90	p<0.001
		Coping	1.72±0.61	2.92±1.0	p<0.001
		Depression	2.28±0.74	3.04±0.89	p<0.001
	SF-36	Embarassement	1.72±0.90	3.08±1.08	p<0.001
PCS		42.71±11.16	50.07±10.28	p<0.001	
	MCS	37.87±12.54	45.95±8.25	p<0.001	
Stitici	No def/w	5.63±10.96	7.95±10.51	p<0.001	
	Wexner	17.68±2.94	10.95±6.40	p<0.001	
	Straining index	15.74±3.44	9.95±6.19	p<0.001	
	PAQoL	Tot	2.76±0.79	1.60±1.20	p=0.001
		Fisico	2.91±0.84	1.41±1.14	p<0.001
		Psichico	2.19±1.29	1.38±1.37	p=0.007
		Ansia	2.37±1.10	1.48±1.27	p=0.005
	SF-36	Soddisfazione	3.60±0.80	2.08±1.48	p=0.001
		PCS	42.64±11.49	47.98±11.43	p=0.019
	MCS	30.80±15.27	37.53±16.19	p=0.050	
Tutti	PCS	42.68±11.17	49.17±10.71	p<0.001	
Incontinenti+stitici	MCS	34.82±14.07	42.32±12.86	p<0.001	
STC	No def/w	8.25±16.58	10.25±15.96	p=0.025	
	Wexner	17.38±3.29	12.63±6.9	p=0.035	
	Straining index	15.50±3.8	11.13±6.98	p=0.057	
	PAQoL	Tot	2.65±0.84	1.98±1.23	p=0.124 - ns
		Fisico	2.78±0.54	1.75±1.04	p=0.040
		Psichico	2.39±1.39	1.80±1.46	p=0.171-ns
		Ansia	2.17±1.13	1.85±1.34	p=0.267-ns
	SF-36	Soddisfazione	3.35±1.16	2.38±1.62	p=0.186-ns
		PCS	46.66±8.49	47.94±8.18	p=0.604-ns
	MCS	29.36±13.65	36.82±17.99	p=0.094	
DO	No def/w	3.73±3.77	6.27±3.61	p=0.011	
	Wexner	17.91±2.81	9.73±6.07	p=0.002	
	Straining index	15.91±3.30	9.09±5.73	p=0.004	
	PAQoL	Tot	2.83±0.79	1.32±1.17	p=0.003
		Fisico	3.00±1.02	1.16±1.18	p=0.002
		Psichico	2.05±1.25	1.08±1.29	p=0.026
		Ansia	2.52±1.11	1.20±1.20	p=0.010
	SF-36	Soddisfazione	3.78±0.35	1.87±1.41	p=0.002
		PCS	39.72±12.84	48.01±13.73	p=0.017
	MCS	31.85±16.92	38.05±15.64	p=0.238-ns	

Dai risultati di questo studio si può osservare come la NMS possa rappresentare una nuova frontiera nel trattamento delle disfunzioni dell'area sacrale, costituendo la terapia con più ampie prospettive di riabilitazione delle funzioni autonome.

Ad oggi gli sforzi della ricerca tendono all'analisi ed alla identificazione del meccanismo d'azione della NMS e coinvolgono l'uso dei test neurofisiologici per la loro attitudine a descrivere le variazioni funzionali dell'attività nervosa.

Per tale ragione, nel corso dello studio, i pazienti sono stati inoltre sottoposti ad un inquadramento neurofisiologico del comparto pelvi perineale col fine di indagare e tentare di fare chiarezza sul funzionamento della neuro modulazione sacrale.

I dati ottenuti ad oggi, affinché possa essere raggiunto un campione statisticamente valido, non sono sufficienti.

E' ancora in corso il reclutamento dei pazienti da includere nello studio e l'analisi statistica. Tale studio sarà oggetto di pubblicazione a breve termine.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bradley W.E., G.W. Timm and S.N. Chou; A decade of experience with electronic stimulation of the micturition reflex. *Urol.Int* 1971;26:283-302

- 2.Heald T.,G.Agrawal and A.Kantrowitz: Studies in simulation of the bladder and its motor nerves. *Surgery* 1966; 60:848-856
- 3.Jonas U., L.W. Jones and E.A. Tanagho: Spinal cord versus detrusor stimulation. A comparative study in six acute dogs. *Invest. Urol.* 1975;13:171-174
- 4.Ingersoll E.H., L.L.Jones and E.S. Hegre: Effect on urinary bladder of unilateral stimulation of pelvic nerves in the dog. *Amer.J.Physiol.*1957;189:161-171
- 5.Holmquist B.:Electromicturition by pelvic nerve stimulation in dogs. *Scand.J.Urol.Nephrol. Suppl.*1968; 2:1-27
- 6.Heine J.P., R.A. Schmidt and E.A. Tanagho: Intraspinal sacral root stimulation for controlled micturing. *Invest Urol.* 1977; 15 (1): 78-82
- 7.Schmidt R.A., H. Bruschini and E.A Tanagho:Urinary bladder and sphincter response ti stimulation of dorsal and ventral sacral roots. *Invest Urol* 1979; 16:300-304
- 8.Tanagho E.A. ans Schmidt R.A.: Bladder pacemaker:Scientific basis and clinical future. *Urology* 1982; 20:614-619
- 9.Matzel K.E., U Stadelmaier, M. Hohenfellner and W. Hohenberger: Chronic sacral spinal nerve stimulation foe fecal incontinence. *Lancet* 1995; 346: 1124-112
- 10.Matzel K.E.: Sacral neurostimulation Principles and its role in the treatment of faecal incontinence. *Proceeding of the 6<sup>th</sup> biennial international meeting of Coloproctology 2000* Apr:101-103

11. Shaker H., Y. Wang, D. Loung, L. Balbaa, M.G. Fehlings and M.M. Hassouna: Role of C-afferent fibres in the mechanism of action of sacral nerve root modulation in chronic spinal cord injury. *BJU International* 2000; 85:905-910
12. Rosen H.R., C. Urbarz, B. Holzer, G. Novi and R. Schiessel: Sacral nerve stimulation as a treatment for fecal incontinence. *Gastroenterology* 2001; 121:536-541
13. Jarrett M.E., J.S. Varrma, G.S. Duthie, R.J. Nicholls and M.A. Kamm; Sacral nerve stimulation for faecal incontinence in the UK. *Br.J.Surg.* 2004;91: 755-761
14. Kenefick N.J, C.J. Vaizey, R.J. Nicholls, R. Cohen and M.A. Kamm: Sacral nerve stimulation for faecal incontinence due to systemic sclerosis. *Gut* 2002; 51:881-883
15. Jarret M.E., K.E. Matzel, M. Stosser, C.G. Baeten and M.A. Kamm: Sacral nerve stimulation for fecal incontinence following surgery for rectal prolapsed repair: a multicenter study. *Dis. Colon Rectum* 2005; 48:1243-1248
16. Matzel K.E, U. Stadelmaier, B. Bittorf, M. Hohenfellner and W. Hohenberger: Bilateral sacral spinal nerve stimulation for fecal incontinence after low anterior rectum resection. *Int J. Colorectal Dis.* 2002; 17: 430-434
17. Uludag O. And H.C. Dejong: Sacral neuromodulation for faecal incontinence. *Dis. Colon Rectum* 2002; 45:34-36