

**Νευροδιέγερση-νευρομετατροπή
των ιερών νωτιαίων νεύρων
στην αντιμετώπιση της δυσλειτουργίας
του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος
Βασικές αρχές-ενδείξεις-κλινική εφαρμογή-
αποτελέσματα**

Κατά την τελευταία δεκαετία παρατηρείται σημαντική ανάπτυξη της νευρομετατροπής-νευροδιέγερσης των ιερών νωτιαίων νεύρων ως νέας θεραπευτικής μεθόδου αντιμετώπισης της ανθεκτικής στα συμβατικά μοντέλα θεραπείας της χρόνιας δυσλειτουργίας του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος. Σκοπό της βραχείας αυτής ανασκόπησης αποτελεί η επικαιροποιημένη παράθεση των δεδομένων αναφορικά με τις βασικές αρχές της μεθόδου αυτής, τις ενδείξεις και τον τρόπο κλινικής εφαρμογής της, καθώς επίσης τις επιπλοκές και την αποτελεσματικότητά της. Μοιρονοί ο ακριβής μηχανισμός δράσης της νευρομετατροπής δεν είναι αποσαφηνισμένος, εντούτοις επικρατεί η υπόθεση ότι η εφαρμογή ηλεκτρικού ρεύματος τροποποιεί τη λειτουργία των αντανάκλαστικών νευρωνικών τόξων που ελέγχουν την εναλλαγή των φάσεων πλήρωσης και κένωσης της κύστης, με αποτέλεσμα την επαναρρύθμιση του ελέγχου της ούρησης. Κύρια ένδειξη εφαρμογής της μεθόδου αποτελεί η χρόνια δυσλειτουργία ούρησης που δεν αποκρίνεται στις συμβατικές μορφές θεραπείας και εκδηλώνεται ως σύνδρομο συχνουρίας-επιτακτικής ούρησης, επιτακτικού τύπου ακράτεια ούρων και ως ιδιοπαθής (μη νευρογενής) δυσχέρεια κένωσης της κύστης. Σπανιότερα εφαρμόζεται και σε περιστατικά νευρογενούς κύστης, όπως στη πολλαπλή σκλήρυνση, τις κακώσεις νωτιαίου μυελού, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, και τη νόσο Parkinson. Η κλινική εφαρμογή της περιλαμβάνει τρεις φάσεις: Το διαδερμικό εντοπισμό του κατάλληλου ιερού νεύρου με ηλεκτρόδιο-βελόνα, το συνεχή διαδερμικό ηλεκτροερεθισμό του νεύρου αυτού με ηλεκτρόδιο-σύρμα για χρονική περίοδο 4-14 ημερών, με σκοπό την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας και επομένως της καταλληλότητας εφαρμογής της τεχνικής και, τέλος, τη μόνιμη εμφύτευση του συστήματος νευροδιέγερσης. Οι επιπλοκές είναι συνήθως μικρής βαρύτητας (συχνότητα 22-43%) και διακρίνονται σε σχετιζόμενες με τη χειρουργική επέμβαση νευροφυσιολογικές μεταβολές και σε τεχνικά προβλήματα της συσκευής. Η μέση ολική αποτελεσματικότητα της μεθόδου ανέρχεται στο 88%, 80% και 71% σε περιστατικά συχνουρίας-επιτακτικής ούρησης, επιτακτικού τύπου ακράτειας ούρων και ιδιοπαθούς επίσχεσης ούρων, αντίστοιχα. Συμπερασματικά, η νευρομετατροπή των ιερών νεύρων φαίνεται ότι αποτελεί δραστική εναλλακτική -έναντι επεμβατικών επιλογών- μέθοδο αντιμετώπισης της ανθιστάμενης στις συμβατικές θεραπείες χρόνιας δυσλειτουργίας του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2007, 24(2):142-149
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2007, 24(2):142-149

Ε.Α. Σπυρόπουλος

Ουρολογική Κλινική, Ναυτικό
Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα

Sacral nerve neurostimulation-
neuromodulation in the treatment
of lower urinary tract dysfunction.
Basic principles-indications-clinical
application-results

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Επιτακτική ακράτεια ούρων
Ιδιοπαθής επίσχεση ούρων
Ιερά νεύρα
Νευροδιέγερση
Νευρομετατροπή
Υπερδραστήρια κύστη

Υποβλήθηκε 30.6.2005
Εγκρίθηκε 28.11.2005

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Την πρώτη γραμμή αντιμετώπισης της δυσλειτουργίας του κατώτερου ουροποιητικού (κυστεοουρηθρικής μονάδας), ιδιοπαθούς ή νευρογενούς αιτιολογίας, αποτελούν συντηρητικές θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως χορήγηση φαρμακευτικών παραγόντων, συμπεριφορικές παρεμβάσεις, ασκήσεις πυελικού εδάφους, τεχνικές βιοανάδρασης (biofeedback) και διαλείποντες καθετηριασμοί της κύστης.¹⁻⁶ Σε ποσοστό όμως <50% των ασθενών, στους οποίους εφαρμόζονται οι μέθοδοι αυτές, θα παρατηρηθεί σημαντική ανταπόκριση και βελτίωση της κλινικής τους εικόνας. Στους περισσότερους θα απαιτηθεί, προκειμένου να απαλλαγούν από τη σημαντική νοσηρότητα που προκαλεί η δυσλειτουργία αυτή, η εφαρμογή άλλων θεραπευτικών μέτρων, που κυμαίνονται από το μόνιμο καθετηριασμό ή τη χρησιμοποίηση απορροφητικών υλικών έως τη διενέργεια σημαντικής επεμβατικότητας και δυνητικής νοσηρότητας χειρουργικών πράξεων, όπως τοποθέτησης τεχνητού σφιγκτήρα, επεμβάσεων αυξητικής κυστεοπλαστικής, «απονεύρωσης» της κύστης, καθώς και ορθότοπης ή ετερότοπης εκτροπής των ούρων.^{4,7,8}

Η τεχνολογία του ηλεκτροερεθισμού με τη μορφή της νευροδιέγερσης, που τα τελευταία 15 χρόνια εμφανίζει σημαντική ανάπτυξη και συνεχείς βελτιώσεις, επιχειρεί να γεφυρώσει το χάσμα μεταξύ των δύο αυτών θεραπευτικών πόλων και να επιτύχει σημαντική βελτίωση της κλινικής εικόνας με την κατά το δυνατόν μικρότερη νοσηρότητα και επιβάρυνση της ποιότητας ζωής του ατόμου. Στη βραχεία ανασκόπηση που ακολουθεί και η οποία βασίστηκε σε μελέτη άρθρων καταχωρημένων στο MEDLINE (1990-2005) καθώς και σε αναδίφηση στοιχείων από βιβλία αναφοράς (textbooks), επιχειρείται η παράθεση των σύγχρονων δεδομένων αναφορικά με τις βασικές αρχές λειτουργίας της μεθόδου, τις ενδείξεις και τον τρόπο κλινικής εφαρμογής της, καθώς επίσης τις επιπλοκές και την αποτελεσματικότητά της.

2. ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

Η θεραπευτική βάση της ηλεκτροδιέγερσης-ηλεκτροερεθισμού στην Ουρολογία στηρίζεται στην εφαρμογή-διαβίβαση ηλεκτρικού ρεύματος, με σκοπό την τροποποίηση της λειτουργίας των πυελικών οργάνων ή των σύστοιχων νεύρων τους στο πλαίσιο αντιμετώπισης λειτουργικών διαταραχών και των δύο φάσεων του κύκλου της ούρησης (πλήρωση/κένωση κύστης).

Η εφαρμογή αυτή μπορεί να είναι:

- Περιφερική (τελικά όργανα-στόχοι, περιφερικά νεύρα) ή κεντρική (ιερά νεύρα και κυρίως το I₃)
- Στιγμιαία (ολιγόλεπτη), βραχείας διάρκειας (λίγες ώρες ή ημέρες), χρονία (μόνιμη εμφύτευση ηλεκτροδιεγέρτη)
- Με χρήση επιφανειακών (διαδερμικά) ή εμφυτευσιμων ηλεκτροδίων.^{1,5,9}

Οι στόχοι της ηλεκτροδιέγερσης είναι είτε η άμεση ενεργοποίηση επιθυμητής λειτουργίας, όπως πρόκληση συστολής του γραμμωτού σφιγκτήρα ή του εξωστήρα μύος, ή η έμμεση μεταβολή της αισθητικής ή και της κινητικής νεύρωσης των οργάνων του κατώτερου ουροποιητικού, διαδικασία που ορίζεται ως νευροτροποποίηση-νευρομετατροπή (neuromodulation).^{1,5,9}

Η νευροτροποποίηση αποτελεί νευροφυσιολογική διεργασία, κατά την οποία η διέγερση/ενεργοποίηση μιας νευρικής οδού τροποποιεί/διαμορφώνει τη λειτουργία άλλου νευρωνικού κυκλώματος μέσω νευροσυναπτικών αλληλεπιδράσεων. Αποτέλεσμα των τροποποιήσεων αυτών είναι η λειτουργική αναπροσαρμογή των εμπλεκόμενων στη δυσλειτουργία νευρωνικών αντανακλαστικών τόξων, η επαναρρύθμιση/εξισορρόπηση του κεντρικού ελέγχου της ούρησης και η τελική εναρμόνιση της λειτουργίας της κυστεοουρηθρικής μονάδας.^{5,10-12}

Η περιφερική νευροδιέγερση επιτυγχάνεται με ηλεκτροερεθισμό:

- Του περινέου, του πρωκτού, του κόλπου ή της ραχιαίας επιφάνειας του πέους, με κύριο στόχο την καταστολή της δραστηριότητας του υπογάστριου/πυελικού νευρικού πλέγματος, μέσω ερεθισμού του έσω αιδοϊκού νεύρου.^{1,5,13}
- Του κοινού περονιαίου ή του οπισθίου κνημιαίου νεύρου είτε με επιφανειακά ηλεκτρόδια ή με ηλεκτρόδια βελόνες (SANS), με τελικό μηχανισμό δράσης τη διέγερση των ιερών νωτιαίων νεύρων.^{1,14,15}
- Των προσθίων μηριαίων μυών με διαδερμικά-επιφανειακά ηλεκτρόδια και μηχανισμό δράσης ανάλογο του προηγούμενου¹⁶
- Διουρηθρικά του εξωστήρα μύος της κύστης.¹⁷

Η κεντρική νευροδιέγερση επιτυγχάνεται με συνεχή, χαμηλής έντασης, ηλεκτροερεθισμό των ιερών νωτιαίων νεύρων (κυρίως του I₃ και δευτερευόντως των I₂, I₄), μέσω του οποίου αυξάνεται η αγωγιμότητα των σωματικών προσαγωγών νευραξόνων, που ακολουθείται από κεντρική διαμόρφωση/τροποποίηση του ερεθίσματος με τελικό αποτέλεσμα την εναρμόνιση των νευρωνικών κυκλωμάτων ελέγχου της ούρησης.^{1,3,6,15,18}

Τη νευροφυσιολογική βάση δράσης της νευροτροποποίησης των ιερών νωτιαίων νευρών αποτελεί η επαγωγή αντενεργικών και αμοιβαία αλληλοαναιρούμενων επιδράσεων (ευοδωτικές/ανασταλτικές) στη λειτουργία του παρασυμπαθητικού/συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Έτσι, η νευροδιέγερση I₃ εμφανίζει διπτό μηχανισμό δράσης:

- Όταν ο νευροδιεγέρτης βρίσκεται σε κατάσταση “on”, το παρασυμπαθητικό σκέλος του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) καταστέλλεται, ενώ το συμπαθητικό σκέλος ενεργοποιείται, με αποτέλεσμα τη μείωση της συσταλτικότητας του εξωστήρα μυός και την αύξηση των αντιστάσεων εξόδου της κύστης.
- Όταν ο νευροδιεγέρτης βρίσκεται σε κατάσταση “off”, προκαλείται μέσω μηχανισμού ανάδρασης (rebound) καταστολή του συμπαθητικού και δραστηριοποίηση του παρασυμπαθητικού σκέλους του ΑΝΣ, με αποτέλεσμα την ευόδωση της συστολικής δραστηριότητας του τοιχώματος της κύστης και τη χάλαση του σφιγκτηριακού μηχανισμού-πυελικού εδάφους.^{6,19,20}

3. ΠΙΘΑΝΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΜΕΤΑΤΡΟΠΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ ΚΑΤΩΤΕΡΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

3.1. Καταστολή κυστικής υπερδραστηριότητας (υπερδραστήριος, «ασταθής» εξωστήρας)

Τον πιθανότερο μηχανισμό αποτελεί η καταστολή της διανευρωνικής μετάδοσης στο ανιόν (προσαγωγό) σκέλος του νευρωνικού κυκλώματος της ούρησης και η αναχαίτιση της ροής πληροφοριών προς το γεφυρικό κέντρο της ούρησης. Με το μηχανισμό αυτόν καταστέλλεται η αντανεκλαστική λειτουργία του εξωστήρα, ενώ διατηρείται ο εκούσιος έλεγχος της ούρησης.

Άλλος πιθανός μηχανισμός είναι η επιβράδυνση-καταστολή της συναπτικής μετάδοσης (αγωγιμότητας) των κυστικών παρασυμπαθητικών προγαγγλιακών νευρώνων. Με το μηχανισμό αυτόν αναχαιτίζεται τόσο η αντανεκλαστική όσο και η εκούσια ούρηση και, ως εκ τούτου, ο συγκεκριμένος μηχανισμός θεωρείται λιγότερο πιθανός.^{1,3,19,20}

3.2. Ευόδωση-πρόκληση συστολής του τοιχώματος της κύστης (υποδραστήριος εξωστήρας)

Μείωση της νευρωνικής αγωγιμότητας προς το σφιγκτηριακό μηχανισμό της ουρήθρας και τον κυστικό αυχένα προκαλεί αναχαίτιση του αντανεκλαστικού σύγ-

κλεισης του σφιγκτήρα (guarding reflex), που επιφέρει καταστολή του ουρηθροκυστικού αντανεκλαστικού χάλασης του εξωστήρα, με αποτέλεσμα υπερίσχυση των νευρικών ώσεων που ευοδώνουν τη συστολή του μυός της κύστης.^{1,3,19,20}

4. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΤΩΝ ΙΕΡΩΝ ΝΩΤΙΑΙΩΝ ΝΕΥΡΩΝ (I₃)

Θεραπευτικά, η νευροδιέγερση (νευρομετατροπή) των ιερών νωτιαίων νευρών (κυρίως του I₃) έχει ένδειξη εφαρμογής σε μορφές χρονίας διαταραχής της λειτουργίας της ούρησης που δεν ανταποκρίνονται σε επίμονες προσπάθειες συντηρητικής θεραπευτικής αντιμετώπισης (φαρμακευτικοί παράγοντες, συμπεριφορικές παρεμβάσεις, ασκήσεις του πυελικού εδάφους, βιοανάδραση [biofeedback], διαλείποντες καθετηριασμοί), όπως:

- α. Επιτακτικού τύπου ακράτεια ούρων (ιδιοπαθούς ή νευρογενούς αιτιολογίας)
- β. Σύνδρομο συχνουρίας-επιτακτικής ούρησης (ιδιοπαθούς ή νευρογενούς αιτιολογίας)
- γ. Ιδιοπαθής (μη νευρογενούς αιτιολογίας) δυσχέρεια ούρησης, μερική (ατελής κένωση κύστης) ή πλήρης (αδυναμία έναρξης ούρησης) επίσχεση ούρων.

Η επιτακτικού τύπου ακράτεια ούρων καθώς και το σύνδρομο συχνουρίας-επιτακτικής ούρησης ιδιοπαθούς αιτιολογίας αποτελούν την κύρια ένδειξη θεραπευτικής εφαρμογής νευροδιέγερσης I₃ και αιτιολογικά συσχετίζονται με:

- Καθυστερημένη ωρίμανση του αντανεκλαστικού της ούρησης
- Γήρανση
- Ψυχοσωματικές διαταραχές
- Αισθητικού τύπου διαταραχή (υπεραιοθησία κύστης).^{21,22}

Απαραίτητες προϋποθέσεις για την εφαρμογή νευροδιέγερσης στη νευρογενούς αιτιολογίας επιτακτική ακράτεια καθώς και στο σύνδρομο συχνουρίας/επιτακτικής ούρησης αποτελούν τα εξής:

- Ουροδυναμική τεκμηρίωση υπεραντανεκλαστικότητας του εξωστήρα
- Διατήρηση ικανοποιητικής χωρητικότητας της κύστης (περιορισμένης έκτασης ίνωση του τοιχώματός της)
- Διατήρηση σε σημαντικό βαθμό ακεραιότητας της περιφερικής νευρώσεως των ουροποιητικών οργάνων (κακώσεις/όγκοι νωτιαίου μυελού, εκτεταμένες χειρουργικές επεμβάσεις κοιλίας-πυέλου)
- Απουσία μυογενούς βλάβης/εκφύλισης της κύστης.

Δυνητικές ενδείξεις εφαρμογής είναι η τραυματική παραπληγία, η πολλαπλή σκλήρυνση, η νόσος Parkinson, οι υπερειρές κακώσεις του νωτιαίου μυελού, η εγκάρσια μυελίτιδα και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.

Η ιδιοπαθής, μη νευρογενής υποδραστηριότητα του εξωστήρα αποδίδεται αιτιολογικά σε:

- Υστέρηση της νευρομυϊκής ωρίμανσης
- Ψυχοσωματικές διαταραχές
- Ανεπαρκή εκπαίδευση ούρησης (lazy bladder)
- Γήρανση
- Αντανακλαστική καταστολή λόγω αυξημένης τονικότητας του πυελικού εδάφους-έξω σφιγκτήρα
- Αυξημένη δραστηριότητα με συνοδό υποσυσταλτικότητα του εξωστήρα (detrusor hyperactivity with impaired contractility)
- Σύνδρομο Fowler στις γυναίκες.^{1,6,15,21-24}

Τέλος, αν και οι περισσότεροι συγγραφείς περιορίζουν την εφαρμογή της μεθόδου στους ενήλικες (ηλικία >16 ετών), εντούτοις έχει εφαρμοστεί με αποτελεσματικότητα και ασφάλεια και σε παιδιά.^{6,24}

5. ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΣ ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Ασθενείς-υποψήφιοι να υποβληθούν σε εμφύτευση νευροδιεγέρτη, υποβάλλονται προεγχειρητικά σε πλήρη ουρολογικό και νευρο-ουρολογικό έλεγχο, που σκοπό έχει:

- Να αποκλείσει την παρουσία άλλων παθολογικών καταστάσεων, η συμπτωματολογία των οποίων είναι παρόμοια με λειτουργική διαταραχή της κύστης
- Να ταυτοποιήσει και να ταξινομήσει την υποκείμενη αιτιολογία της δυσλειτουργίας του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος
- Να εκτιμήσει τη βαρύτητα της διαταραχής, προκειμένου να υπάρξει μέτρο σύγκρισης με τη μετεγχειρητική κατάσταση που αναμένεται να προκύψει μετά από τη νευρομετατροπή.⁶

Αναλυτικότερα, ο έλεγχος αυτός περιλαμβάνει:^{6,21}

- a. Λεπτομερή λήψη ιστορικού (συμπτωματολογία της διαταραχής, συνήθειες ούρησης, συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις, προηγηθείσες χειρουργικές επεμβάσεις, χορηγούμενα φάρμακα κ.λπ.)
- β. Συμπλήρωση ημερολογίου καταγραφής όγκου προσλαμβανομένων υγρών, αριθμού-όγκου ουρήσεων, επεισοδίων ακράτειας ούρων (voiding diary)
- γ. Συμπλήρωση ειδικών ερωτηματολογίων (εργαλεία αντικειμενικής εκτίμησης των ποσοτικών και των ποιοτικών χαρακτηριστικών της δυσλειτουργίας)

δ. Κλινική εξέταση:

- Δακτυλική εξέταση προστάτη, κολπική εξέταση
- Νευρολογική εξέταση (εκτίμηση οσφυοϊερής νευρώσεως κ.λπ.)
- Κλινικές δοκιμασίες ακράτειας ούρων, ιδίως στις γυναίκες (stress test, ανύψωση αυχένα κύστης, Q-tip test-pad test)

ε. Μικροβιολογικός έλεγχος (εξέταση αίματος-ούρων)

στ. Κυτταρολογική εξέταση ούρων

ζ. Κυστεοσκοπικός έλεγχος (αποκλεισμός νεοπλασμάτων κύστης, λιθίασης, συγγενών διαμαρτιών)

η. Απεικονιστικός έλεγχος:

- Υπερηχογράφημα ουροποιητικού
- Ενδοφλέβια ουρογραφία
- Κυστεοουρηθρογραφία ούρησης

θ. Ουροδυναμικό έλεγχο: Αποτελεί το πλέον σημαντικό και αξιόπιστο εργαλείο, που προσδιορίζει με μεγάλη ακρίβεια την παθοφυσιολογική βάση της υποκείμενης διαταραχής και περιλαμβάνει κατά κύριο λόγο:

- Ουροροομέτρηση
- Κυστεομανομετρία πλήρωσης
- Μελέτη πίεσης-ροής (pressure-flow study)

Λιγότερο δε συχνά:

- Προφίλομετρία ουρηθρικών πιέσεων
- Μέτρηση πίεσης διαφυγής ούρων (leak-point pressure).

6. ΦΑΣΕΙΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ

Η κλινική εφαρμογή της νευροδιέγερσης πραγματοποιείται σε 3 αλληλοδιάδοχες και διακριτές φάσεις:^{1,5,6,15,25}

Φάση 1: Διαδερμικός ηλεκτροεντοπισμός της θέσης του κατάλληλου ιερού νωτιαίου νεύρου (L₃), με ηλεκτρόδιο-βελόνα (στιγμιαία νευροδιέγερση). Με αυτή τη δοκιμασία-φάση επιχειρείται η εκτίμηση της λειτουργικής ακεραιότητας των ιερών νωτιαίων νεύρων καθώς και των πιθανών νευροανατομικών παραλλαγών των σχετιζόμενων με το κατώτερο ουροποιητικό.

Φάση 2: Διαδερμικός ηλεκτροερεθισμός με ηλεκτρόδιο-σύρμα για χρονική περίοδο 4-7 ημερών (peripheral nerve evaluation, PNE) (βραχεία διέγερση), με σκοπό την εκτίμηση της κλινικής ανταπόκρισης στη νευροδιέγερση.

Τεχνική εντοπισμού-ηλεκτροερεθισμού των ιερών νωτιαίων νεύρων. Υπό τοπική αναισθησία στην περιοχή των ιερών τρημάτων ή με γενική αναισθησία χωρίς μυο-

χάλαση εντοπίζεται η ακριβής θέση των ιερών τρημάτων από τα οποία διέρχονται τα ιερά νωτιαία νεύρα και στα οποία εισάγεται ειδική βελόνα-ηλεκτρόδιο. Ο εντοπισμός επιτυγχάνεται με βάση οδηγία ανατομικά τοπογραφικά σημεία με ή χωρίς τη χρήση ακτινοσκόπησης. Ακολουθεί διαβίβαση ηλεκτρικού ρεύματος στο ηλεκτρόδιο και μέσω αυτού ερεθισμός των ιερών νεύρων, συνηθέστερα του I₃ (κύρια νεύρωση του εξωστήρα μυός) και λιγότερο συχνά του I₂ ή του I₄. Κλινικά σημεία επιτυχούς διέγερσης (θετική απάντηση) του I₃ ιερού νεύρου αποτελούν τα ακόλουθα:

- Σύγκλιση της μεσογλουτιαίας αύλακας
- Πελματιαία κάμψη του μεγάλου δακτύλου του σύστοιχου άκρου ποδός
- Παραισθησίες (αίσθηση «τραβήγματος» ή «συγμών») εκφραζόμενες στο περίνεο, το αιδοίο, τον κόλπο, το πέος και το ορθό.

Στη συνέχεια, με οδηγό τη βελόνα αυτή τοποθετείται ούρμα-ηλεκτρόδιο σε επαφή με το ερεθιζόμενο νεύρο και ακολουθεί ενεργοποίηση του συστήματος εξωτερικής ηλεκτροδιέγερσης, το οποίο φέρεται από τον ασθενή συνεχώς για διάστημα 4-7 ημερών.

Σημεία θετικής κλινικής απάντησης και επομένως ένδειξη μετάβασης στην επόμενη φάση, αποτελούν τα εξής:

- Μείωση τόσο της έντασης όσο και της συχνότητας εμφάνισης των συμπτωμάτων, σε ποσοστό >50% στις περιπτώσεις υπερδραστήριου εξωστήρα και υπερευαίσθητης κύστης
- Μείωση του υπολείμματος ούρων μετά από ούρηση σε όγκο <50 mL (υποδραστήριος εξωστήρας, μερική ή πλήρης χρονία επίσχεση ούρων).

Σε μια προσπάθεια μείωσης των τριών αυτών φάσεων σε δύο, δεδομένα πρόσφατων μελετών υποστηρίζουν τη θέση ότι μεγαλύτερη χρονική περίοδος δοκιμαστικής νευροδιέγερσης -κατ' ελάχιστο 14 ημέρες- συμβάλλει στην ασφαλέστερη επιλογή των υποψηφίων για μόνιμη εμφύτευση διεγέρτη. Το αποτέλεσμα της δοκιμασίας αυτής φαίνεται ότι είναι ακόμη ακριβέστερο όταν από την αρχή τοποθετηθούν μόνιμα ηλεκτρόδια, τα οποία, διαθέτοντας τέσσερα σημεία επαφής με το νεύρο, αυξάνουν τις πιθανότητες επιτυχούς νευρικής διέγερσης.²⁷

Φάση 3: Μόνιμη εμφύτευση και ενεργοποίηση συστήματος νευροδιέγερσης (χρονία νευροδιέγερση). Το σύστημα χρονίας νευροδιέγερσης αποτελείται από τα εξής επιμέρους στοιχεία:²⁶

- Ένα νευροδιεγέρτη (pacemaker)
- Εμφυτεύσιμα τετραπολικά ηλεκτρόδια, με τα οποία είναι δυνατός ο προγραμματισμός και η συνεχής ρύθ-

μιση της λειτουργίας (εναλλαγή κατάστασης λειτουργίας on-off)

- Μια τετραπολική προέκταση (συνδετικό καλώδιο) των ηλεκτροδίων
- Ένα εξωτερικό (ηλεκτρομετρικό) σύστημα προγραμματισμού, με το οποίο, μέσω κυμάτων ραδιοσυχνότητας (RF), ο θεράπων ιατρός μπορεί κατάλληλα να ρυθμίζει και να αναπροσαρμόζει τις παραμέτρους λειτουργίας του εμφυτεύομένου νευροδιεγέρτη
- Έναν ανάλογης λειτουργίας εξωτερικό προγραμματιστή, με τον οποίο ο ασθενής μπορεί να προβαίνει σε προσαρμογές των παραμέτρων ηλεκτροερεθισμού, όπως αυτές έχουν προγραμματιστεί από το θεράποντα, ανάλογα με τις ανάγκες λειτουργίας.

Στοιχεία χειρουργικής τεχνικής. Η εμφύτευση συστήματος νευροδιέγερσης αποτελεί μικρής προς μέσης βαρύτητας χειρουργική επέμβαση. Υπό γενική αναισθησία χωρίς μυοχάλαση και με τον ασθενή τοποθετημένο σε πρηνή θέση, φέρεται κάθετη τομή κατά τη μέση γραμμή του ιερού οστού και διανοίγεται το δέρμα, τα υποκείμενα μόρια και η ιερονωτιαία απονεύρωση. Στη συνέχεια, διενεργείται ηλεκτροεντοπισμός του I₃ νεύρου άμφω, όπως προαναφέρθηκε, που ακολουθείται από εμφύτευση τετραπολικών (quadlead) ηλεκτροδίων στα κατάλληλα ιερά τρήματα σε στενή επαφή με τα σύστοιχα νεύρα και καθήλωσή τους στο περίοστεο και την απονεύρωση. Τα άπω άκρα των ηλεκτροδίων αυτών συνδέονται με προεκτάσεις, που στη συνέχεια, μέσω δημιουργούμενης υποδόριας σήραγγας (tunnel), διεκβάλλονται στο προσθιοπλάγιο κοιλιακό τοίχωμα ή στο οπίσθιο τοίχωμα στο ύψος της οπισθίας άνω λαγονίου άκανθας. Σε μία από τις θέσεις αυτές δημιουργείται υποδόριος θύλακος, όπου και εμφυτεύεται ο νευροδιεγέρτης, αφού έχει ήδη συνδεθεί με τις προεκτάσεις των τετραπολικών ηλεκτροδίων. Μετεγχειρητικά, ο νευροδιεγέρτης ρυθμίζεται και ενεργοποιείται τηλεμετρικά μέσω του εξωτερικού προγραμματιστή (ενδεικτικές τιμές ρύθμισης: 1,5-5,5 volts, 210 μsec διάρκεια [τάση], 10-15 κύκλοι/sec [συχνότητα], διεγείρουν ικανοποιητικά τα σωματικά νεύρα).^{4,6,15,27}

7. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΝΕΥΡΟΔΙΕΓΕΡΣΗΣ

Εμφανίζονται κυρίως στη χρονία νευροδιέγερση και μπορεί να απαιτήσουν διορθωτική επανεπέμβαση σε ποσοστό που κυμαίνεται από 6-50%. Οι κυριότερες επιπλοκές είναι:^{1,6,15,29}

- Οι σχετιζόμενες με την επέμβαση τοποθέτησης και τη λειτουργία του συστήματος:
 - Πόνος στις θέσεις εμφύτευσης (ηλεκτροδίων και ή νευροδιεγέρτη): 20%

- Φλεγμονή χειρουργικού τραύματος: 7%
- Μεταβολές εντερικής λειτουργίας: 3%
- Αλλαγή ρυθμού καταμήνιου κύκλου: 0,9%
- Χρόνιος ερεθισμός δέρματος: 0,8%
- Απόρριψη εμφυτεύματος: 0,4%
- Τραυματισμός νεύρου: 0,4%
- Οι σχετιζόμενες με το νευροδιεγέρτη και τα παρελκόμενά του:
 - Θραύση-μετατόπιση ηλεκτροδίων: 3,9-9,1%
 - Προβλήματα ηλεκτρικής μόνωσης (transient electric shock): 5,6%
 - Δυσλειτουργία νευροδιεγέρτη: 2,2%.

Όπως φαίνεται από τα ανωτέρω δεδομένα, ο πόνος στην περιοχική εμφύτευση του νευροδιεγέρτη αποτελεί τη σημαντικότερη επιπλοκή, που αιτιολογικά αποδίδεται στη θέση εμφύτευσης (προσθιοπλάγιο κοιλιακό τοίχωμα). Για το λόγο αυτόν, έχει εφαρμοστεί με επιτυχία (μείωση ποσοστού εμφάνισης πόνου) η τοποθέτηση του συστήματος νευροδιεγερσης σε άλλη θέση (διαφορετικά δερμοτόμια), όπως η άνω γλουτιαία χώρα.¹⁵

8. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

8.1. Επιτακτικού τύπου ακράτεια ούρων

Σε πολυκεντρική μελέτη, η μέση συνολική ανταπόκριση (που ορίστηκε ως >50% βελτίωση της συμπτωματολογίας) ήταν 80%. Αναλυτικότερα, παρατηρήθηκε μείωση στις επιμέρους παραμέτρους εκτίμησης της βαρύτητας της ακράτειας, σε σχέση με το χρόνο, όπως εμφανίζεται στον πίνακα 1.^{1,8,30}

8.2. Σύνδρομο συχνουρίας-επιτακτικής ούρησης

Σε μελέτη που διενεργήθηκε σε 12 κέντρα, ως κριτήριο αποτελεσματικότητας της νευροδιεγερσης τέθηκε η αύξηση του όγκου ούρων πρόκλησης της επιτακτικής

Πίνακας 1. Βελτίωση (μείωση) παραμέτρων εκτίμησης βαρύτητας επιτακτικού τύπου ακράτειας ούρων, μετά από εφαρμογή νευροδιεγερσης I₃, σε σχέση με το χρόνο.

Βαρύτητα ακράτειας	6 μήνες	12 μήνες	18 μήνες
Οποιαδήποτε απώλεια	75%	79%	76%
Σημαντική απώλεια	90%	80%	84%
Κατανάλωση απορροφητικών υλικών	83%	76%	76%

αίσθησης για ούρηση. Με βάση την παράμετρο αυτή, η μέση θετική ανταπόκριση (αύξηση όγκου ουρήσεων, μείωση βαθμού επιτακτικότητας και αριθμού ουρήσεων ανά 24ωρο) στους ασθενείς με σύνδρομο συχνουρίας-επιτακτικής ούρησης ήταν 88%, με διάρκεια έως και 24 μήνες μετά από την εμφύτευση του νευροδιεγέρτη.^{1,6,8}

8.3. Ιδιοπαθής επίσχεση ούρων

Με κριτήρια κλινικής αποτελεσματικότητας την εξάλειψη της ανάγκης για χρήση καθετήρα ή και τη μείωση του όγκου υπολείμματος ούρων κατά τη διενέργεια διαλειπόντων καθετηριασμών της κύστης, μελέτη με συμμετοχή 13 ειδικών κέντρων κατέδειξε ότι η μέση θετική ανταπόκριση μετά από εφαρμογή νευροδιεγερσης ήταν 58% αναφορικά με την πρώτη παράμετρο και 13% για τη δεύτερη (≥50% μείωση του υπολείμματος ούρων ανά καθετηριασμό) (συνολική μέση θετική ανταπόκριση 71%) με διάρκεια >18 μηνών.³¹

Μεταξύ των πιθανότερων υποθέσεων που προσεγγίζουν την παθοφυσιολογική εξήγηση των αιτιών αποτυχίας της μεθόδου περιλαμβάνονται οι παρακάτω:

- Συμπίεστική κάκωση του ιερού νεύρου, που επιφέρει τροφικές αλλοιώσεις και διαταραχή της ηλεκτρικής του αγωγιμότητας
- Ανάπτυξη ινώδους ιστού μεταξύ του ηλεκτροδίου νευροδιεγερσης και του σύστοιχου νεύρου
- Μετατόπιση του ηλεκτροδίου
- Επαναδραστηριοποίηση παθολογικών νευρωνικών αντανεκλαστικών τόξων στο πλαίσιο της φυσιολογικής νευροπλαστικότητας του νευρικού συστήματος.^{6,32,33}

9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ηλεκτροδιεγερση των ιερών νωτιαίων νεύρων (νευροδιεγερση-νευρομετατροπή), και κυρίως του I₃, αποτελεί δραστική εναλλακτική μέθοδο αντιμετώπισης ποικίλων μορφών ανθιστάμενης στις συμβατικές θεραπευτικές μεθόδους δυσλειτουργίας του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος, σε σχέση με περισσότερο επιθετικές και επομένως μεγαλύτερης νοσηρότητας χειρουργικές παρεμβάσεις. Κλινική βελτίωση με σημαντική διάρκεια επιτυγχάνεται στην πλειονότητα των περιπτώσεων εφαρμογής της μεθόδου, ενώ περιστατικά όπου η δυσλειτουργία του κατώτερου ουροποιητικού οφείλεται σε υπερδραστηριότητα του εξωστήρα μυός της κύστης εμφανίζουν καλύτερη ανταπόκριση.

ABSTRACT

Sacral nerve neurostimulation-neuromodulation in the treatment of lower urinary tract dysfunction. Basic principles-indications-clinical application-results

E. SPYROPOULOS

Urologic Clinic, Navy Hospital of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2007, 24(2):142–149

During the last fifteen years, sacral nerve neuromodulation-neurostimulation has begun to be developed as a therapeutic tool for the treatment of refractory chronic lower urinary tract dysfunction. This is a comprehensive review of the current state of the art of this surgical innovation in terms of basic principles, indications, clinical application, complications and results. The mode of action of neuromodulation is still not fully understood, but it is hypothesized that the electrical current modulates reflex pathways involved in the filling and evacuation phases of the micturition cycle, rebalancing micturition control. The main indication for intervention is chronic voiding dysfunction, refractory to conventional treatments, causing urgency-frequency syndrome, urge incontinence and idiopathic (non-neurogenic) voiding difficulty. Less common indications are multiple sclerosis, suprasacral spinal cord injuries, stroke, and Parkinson's disease. Its clinical application consists principally of three stages: Percutaneous location of the sacral spinal nerve with a needle electrode, percutaneous test stimulation with wire electrodes to assess the therapeutic potential in the individual patient over a period of 4 to 14 days, and permanent implantation of the neurostimulation device. Complications are usually minimal (rate 22–43%) and can be classified into surgery-related morbidity, neurophysiological alterations and hardware problems. The mean total clinical success rate has been estimated to be 88%, 80% and 71% in cases of urgency-frequency, urge incontinence and idiopathic urinary retention, respectively. On the basis of these results, it appears that sacral nerve neuromodulation represents an effective alternative treatment modality in patients with various forms of chronic lower urinary tract dysfunction refractory to conventional treatment, successfully bridging the gap between conservative treatment options and highly invasive surgical procedures.

Key words: Idiopathic urinary retention, Neuromodulation, Neurostimulation, Overactive bladder, Sacral nerves, Urge urinary incontinence

Βιβλιογραφία

1. BRAUN MP, SEIF C, VAN DER HORST C, JUNEMANN KP. Neuro-modulation – Sacral, peripheral and central: Current status, indications, results and new developments. *EAU Update Series* 2004, 2:187–194
2. SPINELLI M, MOLHO D, MORGANTI C, GIARDIELLO G. Additional tools for patient selection and outcome evaluation in sacral nerve modulation: Psychometric test evaluation in urinary retention. In: *New perspectives in sacral nerve stimulation*. Martin Dunitz Ltd, London, 2002:173–182
3. CHANCELLOR MB, LENG W. The mechanism of action of sacral nerve stimulation in the treatment of detrusor overactivity and urinary retention. In: *New perspectives in sacral nerve stimulation*. Martin Dunitz Ltd, London, 2002:17–28
4. VAN KERREBROECK EV. Neuromodulation-neurostimulation: An introduction. http://www.medtronicmdforum.com/SNSForum/NE_Neuromodulation.shtml
5. WEIN JA. Neuromuscular dysfunction of the lower urinary tract and its management. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds) *Campbell's Urology*. 8th ed. Saunders, Philadelphia, 2002:931–1026
6. HOHENFELLNER M, DAHMS SE, MATZEL K, THUROFF JW. Sacral neuromodulation for the treatment of lower urinary tract dysfunction. *BJU Int* 2000, 85(Suppl 3):10–19
7. UNITED STATES DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Urinary incontinence in adults: Acute and chronic management. AHCPR Publication No 96–0682. Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, March 1996
8. HASSOUNA MM, SIEGEL SW, LYCKLAMA A, NIJEHOLT AAB. Sacral neuromodulation in the treatment of urgency-frequency symptoms: A multicentre study on efficacy and safety. In: *New perspectives in sacral nerve stimulation*. Martin Dunitz Ltd, London, 2002:159–171
9. ANDERSEN JT, BLAIVAS JG, CARDOZO L, THUROFF J. Lower urinary tract rehabilitation techniques: Seventh report on the standardization of terminology of lower urinary tract function. Appendix 1, part 3. In: Abrams P (ed) *Urodynamics*. 2nd ed. Springer-Verlag, London, 2000:242–254
10. BEMELMANS BHC, MUNDY RM, CRAGGS MD. Neuromodulation by implant for treating lower urinary tract symptoms and dysfunction. *Eur Urol* 1999, 36:81–91

11. JONAS U, VAN DEN HOMBERGH U. Complications of sacral nerve stimulation. In: *New perspectives in sacral nerve stimulation*. Martin Dunitz Ltd, London, 2002:183–196
12. TANAGHO EA, SCHMIDT RA. Electrical stimulation in the clinical management of the neurogenic bladder. *J Urol* 1988, 140:1331–1339
13. FALL M, MADERSBACHER TP. Peripheral electrical stimulation. In: Mundy AR, Stephenson TP, Wein AJ (eds) *Uroynamics: Principles, practice, application*. Churchill Livingstone, London, 1994:495–520
14. McGUIRE EJ, SHI-CHUN Z, HORWINSKI ER. Treatment for motor and sensory detrusor instability by electrical stimulation. *J Urol* 1983, 129:78–84
15. PAYNE CK. Urinary incontinence: Nonsurgical management. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds) *Campbell's Urology*. 8th ed. Saunders, Philadelphia, 2002:1069–1091
16. OKADA N, IGAWA Y, OGAWA Y, NISHIZAWA O. Transcutaneous electrical stimulation of thigh muscles in the treatment of detrusor overactivity. *Br J Urol* 1998, 81:560–564
17. DECTER RM, SNYDER P, LAUDERMILCH C. Transurethral electrical bladder stimulation: A follow-up report. *J Urol* 1994, 152:812–817
18. DeGROAT WC, KRUSE MN, VIZZARD MA, ARAKI I, ROPPOLO JR. Modification of urinary bladder function after neural injury. In: Seil F (ed) *Advanced Neurology: Neuronal regeneration, reorganization and repair*. Lippincott-Raven, New York, 1997:347–364
19. VAPNEK JM, SCHMIDT RA. Restoration of voiding in chronic urinary retention using the neuroprosthesis. *World J Urol* 1991, 9:142–144
20. SCHULTZ-LAMPEL D, JIANG C, LINDSTROM D, THUROFF JW. Experimental results on mechanisms of action of electrical neuromodulation in chronic urinary retention. *World J Urol* 1998, 16:301–304
21. GRUNEWALD V, HOFNER K. Pretreatment diagnostic evaluation. In: *New perspectives in sacral nerve stimulation*. Martin Dunitz Ltd, London, 2002:69–79
22. SCHEEPENS WA, VAN KERREBROECK PEV. Indications and predictive factors. In: *New perspectives in sacral nerve stimulation*. Martin Dunitz Ltd, London, 2002:89–97
23. CHARTIER-KASTLER EJ, BOSCH JLHR, PERRIGOT M, CHANCELLOR MO, RICHARD F, DENYS P. Long-term results of sacral nerve stimulation (S3) for the treatment of neurogenic refractory urge incontinence related to detrusor hyperreflexia. *J Urol* 2000, 164:1746–1751
24. TANAGHO E. Neuromodulation in the management of voiding dysfunction in children. *J Urol* 1992, 148:655–657
25. GRUNEWALD V, HOFNER K. Pretreatment diagnostic evaluation. In: *New perspectives in sacral nerve stimulation*. Martin Dunitz Ltd, London, 2002:69–79
26. GERBER M, SWOYER J, TRONNES C. Hardware: Development and function. In: *New perspectives in sacral nerve stimulation*. Martin Dunitz Ltd, London, 2002:81–88
27. KESSLER TM, MADERSBACHER H, KISS G. Prolonged sacral neuromodulation testing using permanent leads: A more reliable patient selection method? *Eur Urol* 2005, 47:660–665
28. SCHMIDT R, DOGGWEILER R, KAULA N. Evoked response monitoring: A way to optimization of chronic S3 stimulation. *J Urol* 1997, 157:80–84
29. JONAS U, VAN DEN HOMBERGH U. Complications of sacral nerve stimulation. In: *New perspectives in sacral nerve stimulation*. Martin Dunitz Ltd, London, 2002:183–196
30. SCHMIDT RA, JONAS U, OLESON K. Clinical results of sacral nerve stimulation: Sacral nerve stimulation for the treatment of refractory urinary urge incontinence. In: *New perspectives in sacral nerve stimulation*. Martin Dunitz Ltd, London, 2002:141–149
31. JONAS U, FOWLER CJ, GRUNEWALD V. Clinical results of sacral nerve stimulation: Efficacy of sacral nerve stimulation for urinary retention: Results up to 18 months after implantation. In: *New perspectives in sacral nerve stimulation*. Martin Dunitz Ltd, London, 2002:150–158
32. THON WF, BASKIN LS, JONAS U, TANAGHO EA, SCHMIDT RA. Surgical principles of sacral foramen electrode implantation. *World J Urol* 1991, 9:133–137
33. ZVARA P, SAH S, HASSOUNA M. An animal model for the neuromodulation of neurogenic bladder dysfunction. *Br J Urol* 1998, 82:267–271

Corresponding author:

E. Spyropoulos, 24 Riga Pheraiou street, GR-175 63 Paleo Phaliro, Greece
 e-mail: BAGXAR@HOL.GR

