

Stymulacja nerwów krzyżowych w leczeniu zaburzeń czynnościowych dolnych dróg moczowych

Sacral nerve stimulation in the treatment of the lower urinary tract function disorders

Miotła Paweł¹, Kulik-Rechberger Beata², Skorupski Paweł¹, Rechberger Tomasz¹

¹ II Katedra i Klinika Ginekologii UM w Lublinie, Polska

² Zakład Propedeutyki Pediatrii UM w Lublinie, Polska

Streszczenie

Zaburzenia czynnościowe dolnego układu moczowego u kobiet jak nietrzymanie moczu w wyniku parć nagłych, idiopatyczna retencja moczu oraz objawy parć nagłych z częstomoczem często nie reagują na klasyczne leczenie w postaci modyfikacji trybu życia i farmakoterapii. W takich przypadkach konieczne jest dodatkowe, alternatywne leczenie, które łagodzi te dokuczliwe objawy.

Technika neuromodulacji nerwów krzyżowych (sacral nerve stimulation, SNS) wykorzystuje bodźce elektryczne, które aktywują lub hamują odruchy nerwowe odpowiedzialne za oddawanie moczu, przez stymulowanie nerwów krzyżowych unerwiających pęcherz moczowy, zewnętrzny zwieracz cewki moczowej i mięśnie dna miednicy. Mechanizm działania SNS nie jest do końca zrozumiały, ale przypuszcza się, że wpływa ona na połączenia nerwowe na różnych poziomach centralnego układu nerwowego i ustala równowagę między hamującymi i pobudzającymi mechanizmami kontrolującymi odruch mikcji. Udowodniono, że jest ona skuteczną alternatywną metodą postępowania, nie tylko w leczeniu uporczywych parć nagłych u dorosłych i u dzieci, ale także w przypadkach idiopatycznej retencji moczu i objawach parć nagłych z częstomoczem.

Słowa kluczowe: **stymulacja / nerwy krzyżowe / leczenie / zaburzenia czynnościowe / dolne drogi moczowe /**

Adres do korespondencji:

Tomasz Rechberger
II Katedra i Klinika Ginekologii UM
Polska, 20-054 Lublin, ul. Jaczewskiego 8
tel.: +48 81 72 44 268, fax: +48 81 72 44 849
e-mail: rechbergt@yahoo.com

Otrzymano: 15.08.2011
Zaakceptowano do druku: 20.10.2011

Summary

Functional disorders of the female lower urinary tract like urge incontinence, idiopathic urinary retention and symptoms of urgency-frequency occasionally do not respond properly to classical behavioral and pharmacological therapy. Therefore, additional alternative therapies are needed to alleviate these bothersome symptoms. Sacral neuromodulation (SNS) utilize mild electrical pulses which activate or suppress neural reflexes responsible for voiding by stimulating the sacral nerves that innervate the bladder, external urethral sphincter and pelvic floor muscles. The exact mechanism of SNS action is not yet fully understood but it is assumed that it influences the neuroaxis at different levels of the central nervous system and restores the balance between inhibitory and activatory control over the voiding reflex. There is numerous evidence on the success of SNS not only in the treatment of refractory urge incontinence in adult and children but also in idiopathic urinary retention and symptoms of urgency-frequency.

Key words: **sacral nerve stimulation / treatment / function disorders / lower urinary tract /**

Zaburzenia czynnościowe mikcji u kobiet w postaci parć naglących (z lub bez nietrzymania moczu) oraz zespół pęcherza hipotonicznego (zaleganie moczu bez współistniejącej przeszkody podpęcherzowej) mogą nie reagować na klasyczne leczenie farmakologiczne. W takich przypadkach, uznana, skuteczną metodą postępowania jest neuromodulacja nerwów krzyżowych, szczególnie u pacjentów, u których schorzenie nie ma podłoża neurogenego.

Historia stosowania prądu elektrycznego w leczeniu zaburzeń urologicznych zaczyna się w roku 1878, kiedy to zastosowano elektrostymulację dopęcherzową u pacjentów z pęcherzem hipotonicznym i całkowitym zastojem moczu [1].

W późniejszych latach elektrostymulację zaczęto stosować u pacjentów z neurogeną retencją moczu jak i z neurogeną nadreaktywnością pęcherza moczowego [2]. Pionierskie badania dotyczące elektrostymulacji nerwów krzyżowych (*sacral nerve stimulation* – SNS) przeprowadził Nashold, który poddał temu zabiegowi czterech pacjentów [3]. Kolejne doświadczenia w tej dziedzinie zawdzięczamy badaniom Brindley'a i Jonasa [4, 5].

Nowoczesne podstawy aktualnie stosowanych metod elektrostymulacji nerwów krzyżowych w zaburzeniach urologicznych to wynik badań doświadczalnych Tanagho i Schmidta, którzy wykazali, że skurcz zwieracza cewki hamuje aktywność wypieracza i stabilizuje odruch mikcji w sytuacji, gdy czuciowe drogi nerwowe są nienaruszone [6, 7]. Dokładny mechanizm działania elektrostymulacji nerwów krzyżowych nie jest do końca poznany, i to pomimo zastosowania takich metod diagnostycznych jak PET i MRI [8, 9, 10].

Funkcjonowanie pęcherza moczowego i cewki moczowej podlega licznym mechanizmom regulacyjnym ze strony centralnego oraz obwodowego układu nerwowego. (Rycina 1).

W roku 2004 *International Consultation on Incontinence* (ICI) wypracowało algorytm postępowania u pacjentów cierpiących na naglące nietrzymanie moczu [11]. Ustalono, że w przypadkach opornych na wstępne leczenie zachowawcze, obejmujące zmianę stylu życia, biofeedback i farmakoterapię należy rozważyć postępowanie alternatywne. (Rycina 2).

W 1997 roku SNS uzyskała rejestrację *Food and Drug Administration* (FDA) jako uznana metoda lecznicza w zaburzeniach związanych z nietrzymaniem moczu w przypadku nadreaktywności pęcherza moczowego.

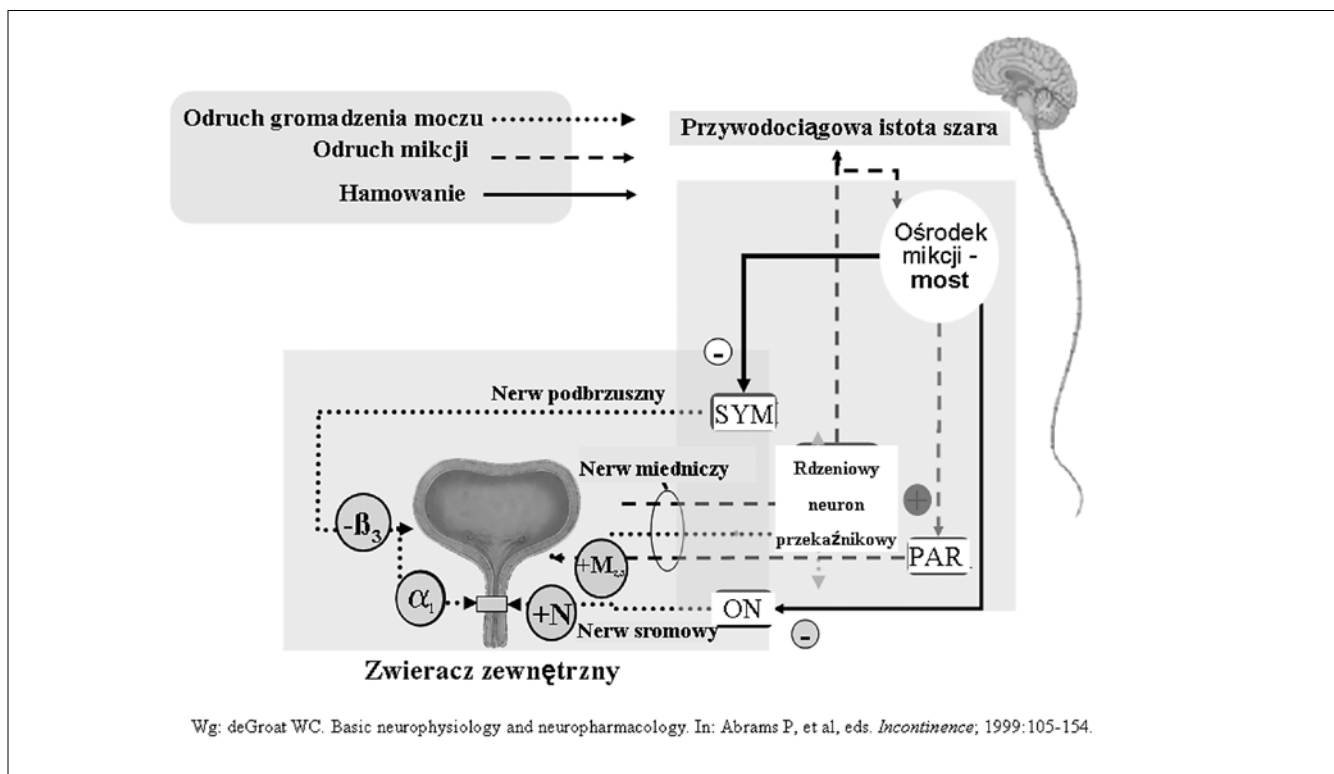
Tabela 1. Mechanizmy odpowiedzialne za efektywność stymulacji nerwów krzyżowych (wg 14).

Efekty stymulacji nerwów krzyżowych
• Hamuje pozazwojowe zakończenia nerwowe
• Hamuje presynaptyczną stymulację dośrodkową
• Wpływa na aktywność dośrodkową w nerwie sromowym z zakończeń somatycznych i trzewnych
• Hamuje neurony w rdzeniu kręgowym odpowiedzialne za odruch mikcji
• Pośrednio hamuje odruchy zabezpieczające „wyłączając” aktywność pęcherza moczowego
• Aktywuje nerwy dośrodkowe odpowiedzialne za funkcje pęcherza, jednocześnie „wyłączając” aktywność cewki moczowej

W kolejnych latach potwierdzono skuteczność tej metody w leczeniu parć naglących, zastojów moczu oraz w nietrzymaniu kału. Ponadto trwają próby kliniczne oceniające przydatność SNS w terapii tak uciążliwych schorzeń jak śródmiaższowe zapalenie pęcherza moczowego oraz zespół bólowy pęcherza moczowego. Jak już wspomniano powyżej, w chwili obecnej brak jest jednoznacznego wyjaśnienia mechanizmu terapeutycznego stymulacji nerwów krzyżowych, niemniej w oparciu o dostępne badania doświadczalne uważa się, że efekt leczniczy powstaje dzięki neuromodulacji, czyli zjawisku polegającym na pobudzeniu określonej ścieżki neuronalnej w celu zmian aktywności innego szlaku przewodzenia. Ma to istotne znaczenie, gdyż dzięki sieci niezależnych synaps nerwowych można odtworzyć przewodzenie w uszkodzonym szlaku odpowiedzialnym za odruch mikcji, jak to ma miejsce w przypadku pacjentów z pęcherzem neurogenym [12, 13].

Za przyczyny rozwoju OAB, oprócz nieprawidłowości w aktywności układu nerwowego uważa się zaburzenia funkcji mięśniówki gładkiej pęcherza moczowego oraz urotelium. Uważa się również, że neuromodulacja nerwów krzyżowych u pacjentów z opisywanymi powyżej objawami, powoduje zmniejszenie nadreaktywności pęcherza moczowego poprzez hamowanie przewodzenia w drogach dośrodkowych biegnących w kierunku rdzenia kręgowego oraz w szlakach wiodących do ośrodka mikcji w mosisce. Jest to uznawane za główny mechanizm wpływający na

Stymulacja nerwów krzyżowych w leczeniu zaburzeń czynnościowych dolnych dróg moczowych.



Rycina 1. Mechanizmy regulujące odruch mikcji.

W prawidłowych warunkach odruch mikcji pozostaje zależny od woli, a moment pojawienia się uczucia parcia i rozpoczęcia mikcji oddziela wystarczająco długi przedział czasowy. Podczas napełniania pęcherza ma miejsce stała i nasilająca się impulsacja dośrodkowa. Skurcz pęcherza nie następuje, ponieważ zahamowana jest impulsacja przywspółczulna z rdzenia kręgowego.

Bodźce współczulne docierające do mięśni cewki moczowej i bodźce somatyczne docierające do mięśni poprzecznie prążkowanych cewki i dna miednicy powodują, że m. wypieracz się nie kurczy, a ciśnienie zamykające cewkę moczową przewyższa ciśnienie śródpecherzowe, co powoduje, że droga odpływu moczu pozostaje zamknięta. Stymulacja nerwów krzyżowych przywraca prawidłowe funkcjonowanie pierwotnego odruchu mikcji.

zmniejszenie stopnia nasilenia patologicznych objawów. Ponadto dochodzi do pobudzania aktywności współczulnej za pośrednictwem nerwu podbrzusznego a co za tym idzie do hamowania aktywności mięśnia wypieracza pęcherza moczowego oraz nasilenia skurczu zwieracza wewnętrznego cewki moczowej. Potencjalne mechanizmy odpowiedzialne za efektywność tej metody terapeutycznej przedstawiono w tabeli I.

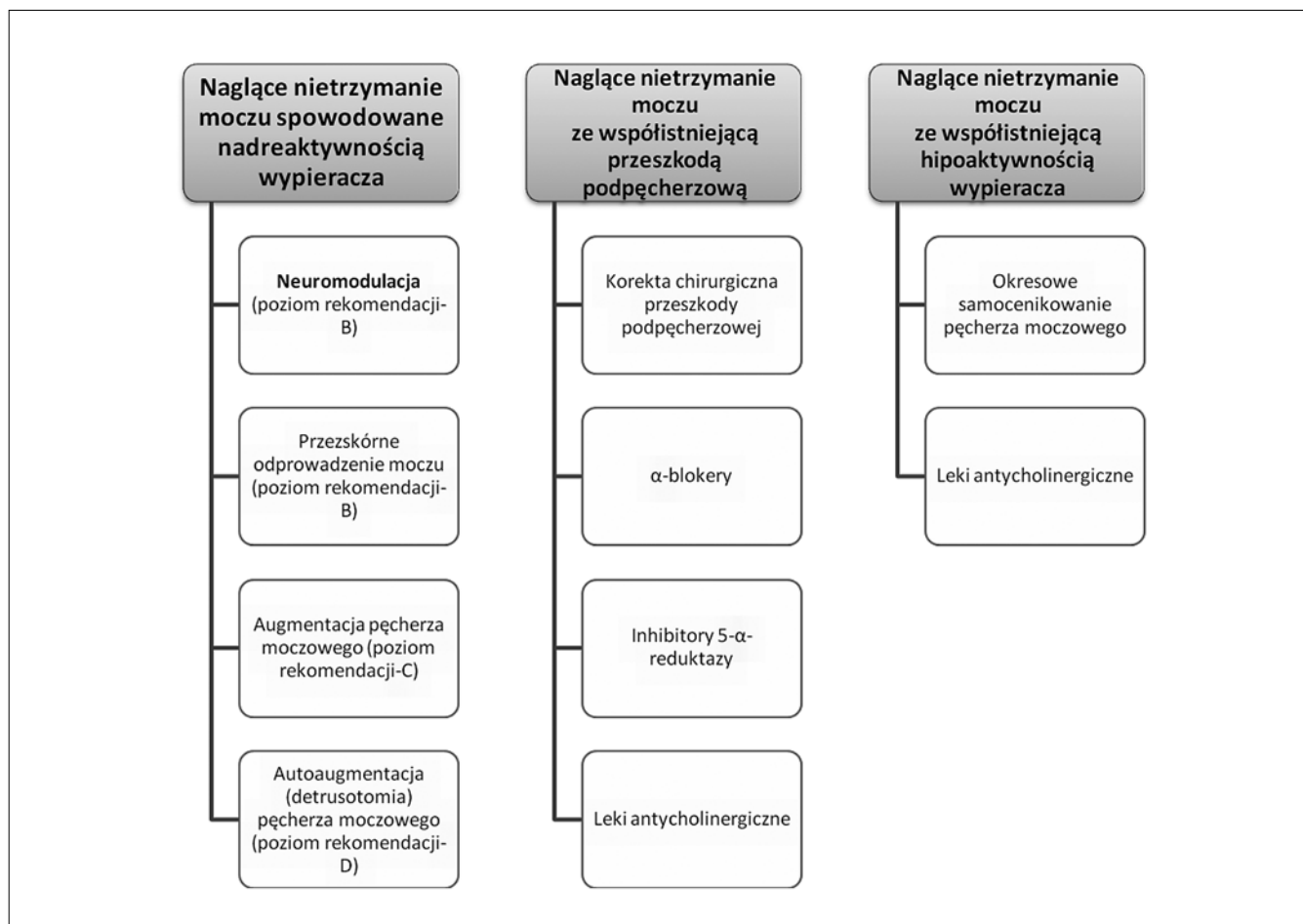
U pacjentów z pęcherzem neurogennym (w przypadku udaru mózgu, stwardnienia rozsianego, uszkodzenia rdzenia kręgowego) dochodzi do patologicznych zmian w zakresie unerwienia pęcherza moczowego, polegających na upośledzeniu lub nawet utracie świadomej kontroli nad odruchem mikcji oraz na zaburzeniach odruchowej koordynacji pomiędzy działaniem mięśnia wypieracza pęcherza moczowego a zwieraczami cewki moczowej. Klinicznie, wspomniane powyżej zaburzenia mogą manifestować się jako parcia naglące, nietrzymanie moczu poprzedzone uczuciem parcia, atonia pęcherza moczowego oraz zastój moczu.

U pacjentów z urazami rdzenia kręgowego dochodzi również do dyssynergii zwieraczowo-wypieraczowej. Mimowolne skurcze wypieracza pęcherza moczowego pozostają niesynchronizowane z rozkurczem zwieraczy cewki moczowej, w wyniku czego upośledzony zostaje mechanizm całkowitego opróżnienia pęcherza. Może dochodzić do refluksu do moczowodów i nerek, co prowadzi do ich uszkodzenia.

W przypadku pęcherza neurogennego stymulacja nerwów krzyżowych powoduje zmniejszenie przewodzenia odśrodkowego w nerwie miednicznym oraz dośrodkowego w nerwie sromowym, dzięki czemu dochodzi do hamowania nadmiernej aktywności wypieracza. Ponadto zmniejsza się patologiczna impulsacja przewodzona przez beźmielinowe włókna typu C, które w warunkach fizjologicznych nie ulegają stymulacji w trakcie rozciągania ścian pęcherza.

W badaniach doświadczalnych na zwierzętach wykazano, że neuromodulacja krzyżowa zmniejsza ekspresję receptorów waniolidowych typu 1 w obrębie rdzenia kręgowego, które również są odpowiedzialne za patomechanizm powstawania nadreaktywności wypieracza pęcherza moczowego.

W przypadku dyssynergii zwieraczowo-wypieraczowej stymulacja nerwów krzyżowych może być pomocna w przywróceniu prawidłowego napięcia zwieraczy cewki moczowej. W podobnym mechanizmie neuromodulacja krzyżowa wykazuje skuteczność w terapii zastoju moczu, gdzie występuje nieprawidłowa aktywacja skurczu zwieracza zewnętrznego cewki moczowej, do którego w normalnych warunkach dochodzi w sytuacji gwałtownego wzrostu ciśnienia śródbrzusznego. Dzięki stymulacji zakończeń krzyżowych ulega ona wyhamowaniu prowadząc do relaksacji wymienionego powyżej mięśnia.



Rycina 2. Alternatywne metody postępowania u pacjentów z nagłym NM niereagujących na leczenie preparatami antycholinergicznymi (wg 11).

Aktualne wskazania do zastosowania SNS u pacjentek z zaburzeniami funkcjonalnymi dolnych dróg moczowych to zespół pęcherza nadreaktywnego niereagujący na klasyczne leki antycholinergiczne oraz idiopatyczny zastój moczu w pęcherzu moczowym (pęcherz hipotoniczny). Zastosowanie tej metody leczenia u pacjentów z uszkodzeniami rdzenia kręgowego, stwardnieniem rozsianym, chorobą Parkinsona, obwodową neuropatią, śródmiąższowym zapaleniem pęcherza moczowego czy myelodysplazją pozostaje ciągle kontrowersyjne.

Kryteria doboru pacjentek do leczenia przy pomocy SNS i sposób przeprowadzenia zabiegu

Prawidłowy dobór pacjentek do tego typu leczenia obejmuje szczegółowy wywiad lekarski ukierunkowany na dolegliwości ze strony dolnych dróg moczowych, badanie fizykalne (z oceną statyki dna miednicy), analizę i posiew moczu, dzienniczek mikcji, ultrasonografię i cystoskopię. Badanie urodynamiczne jest niezbędne w celu zbadania funkcji wypieracza pęcherza moczowego.

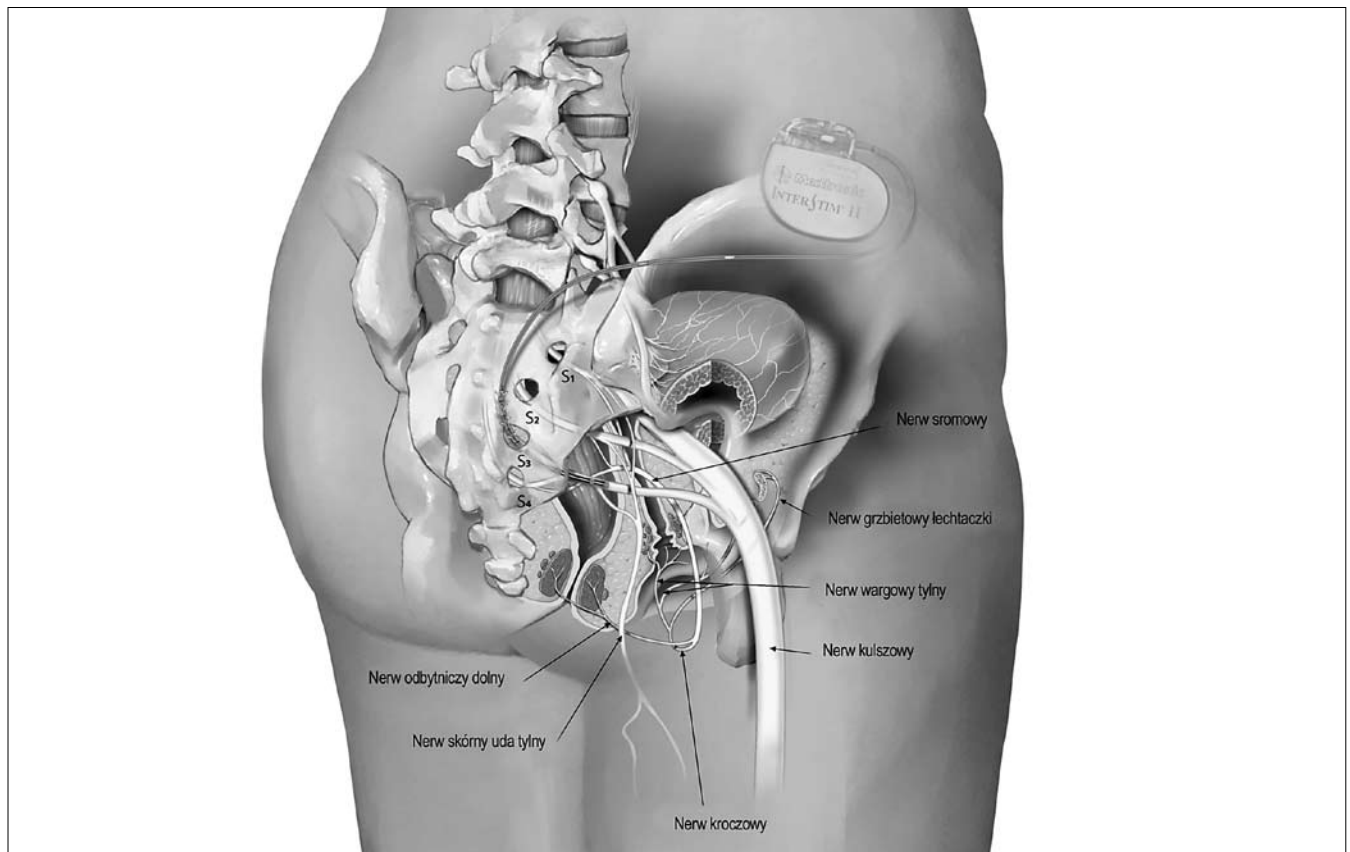
Tradycyjna technika stymulacji nerwów krzyżowych to technika dwustopniowa PNE (*Percutaneous Nerve Evaluation*). Polega ona na czasowym przezskórnym umieszczeniu elektrody stymulującej w trzecim otworze kości krzyżowej i obserwacji

pacjentki przez okres 7-14 dni. Typowa odpowiedź motoryczna na stymulację to zgięcie dużego palca u nogi i parestezje w okolicy krocza, *rectum* i pochwy. Arbitralnym wskaźnikiem prawidłowej odpowiedzi na stymulację jest zmniejszenie dolegliwości o co najmniej 50% i ten właśnie próg odpowiedzi kwalifikuje do założenia elektrody na stałe. Należy jednak pamiętać, że elektroda czasowa może ulec przemieszczeniu i to powoduje brak oczekiwanego efektu.

Obecnie stosuje się technikę dwustopniową polegającą na założeniu samofiksującej się elektrody na stałe i połączeniu jej z zewnętrznym stymulatorem na okres do 4 tygodni. Po tym czasie podejmuje się ostateczną decyzję o implantacji na stałe stymulatora (IPG – *Implantable Pulse Generator*) [15]. (Rycina 3).

Na podstawie analizy danych klinicznych wykazano, że częstość implantowania stałego stymulatora wynosi 40% do 50% u pacjentów, u których zastosowano technikę PNE i niemal 70% do 90% u pacjentów, u których zaimplantowano samofiksującą się elektrodę stymulacyjną na stałe, a następnie przeprowadzono stymulację próbną przez okres od 1 do 4 tygodni [15]. Najprostszym wytłumaczeniem tak znacznej różnicy w efektywności klinicznej obu technik SNS jest fakt, że w przypadku techniki PNE częściej dochodzi do przemieszczenia się elektrod stymulujących, co oczywiście uniemożliwia dobranie właściwych parametrów stymulacji.

Stymulacja nerwów krzyżowych w leczeniu zaburzeń czynnościowych dolnych dróg moczowych.



Rycina 3. Schemat umieszczenia elektrod stymulujących oraz generatora impulsów stosowanych do stymulacji nerwów krzyżowych. (Za zgodą firmy Medtronic).

Badania kliniczne z zastosowaniem techniki stymulacji nerwów krzyżowych u dorosłych i dzieci

Pierwsze randomizowane badanie z użyciem techniki SNS w leczeniu naglącego nietrzymania moczu u dorosłych opublikowano w roku 1999 [16]. U 34 pacjentów zastosowano stymulację nerwów krzyżowych a u 42 leczenie klasyczne. Po 6 miesiącach terapii, w grupie SNS 47% pacjentów pozostawało bezobjawowych, a u 29% poprawa była większa niż 50% w stosunku do parametrów wyjściowych. Pacjenci leczeni tradycyjnie mieli wyniki istotnie statystycznie gorsze. Należy jednak podkreślić, że po zaprzestaniu stymulacji, już po 6 miesiącach pacjenci z grupy SNS mieli dolegliwości takie same jak przed leczeniem. W roku 2001 opublikowano wielośrodkowe badanie obejmujące 177 pacjentów z pęcherzem hipotonicznym nie reagującym na leczenie zachowawcze [17]. Po 6 miesiącach leczenia u 69% pacjentów zaleganie moczu w pęcherzu ustąpiło a u dalszych 14% poprawa była większa niż 50%. Poprawa utrzymywała się do 18 miesięcy od zaprzestania stymulacji. W ostatnio opublikowanym badaniu metodę SNS zastosowano u 103 pacjentów z nagłym nietrzymaniem moczu, u 23 z zespołem parć naglących i u 31 z przewlekłym zaleganiem moczu po mikcji. Pełny sukces terapeutyczny osiągnięto u 84% pacjentów z nagłym nietrzymaniem moczu, u 71% z zespołem parć naglących i u 78% z zaleganiem moczu a efekt terapeutyczny utrzymywał się przez 5. letni okres obserwacji [18, 19, 20, 21, 22].

Publikacje dotyczące badań z użyciem techniki SNS u dzieci są nieliczne [23]. W 2001 roku opublikowano dwa pilotażowe badania, które dowodziły, że codzienna, trwająca przez jeden miesiąc przezskórna elektrostymulacja okolicy trzeciego otworu kości krzyżowej [24] oraz stymulacja okolicy krzyżowej i nadłonowej [25] u większości dzieci (75%) zmniejszyła ilość epizodów parcia a także zredukowała się częstość gubienia moczu i zwiększyła funkcjonalną pojemność pęcherza. Podobny odsetek powodzeń zanotowali także inni autorzy [26]. Zadawalające rezultaty przezskórnej elektrostymulacji nerwów krzyżowych u dzieci z ciężkimi czynnościowymi zaburzeniami układu moczowego i pokarmowego, bez wad anatomicznych czy widocznych chorób neurologicznych obserwowali również inni autorzy [27, 28]. Do pierwszych randomizowanych badań, kontrolowanych z użyciem placebo, dotyczących przezskórnej neurostymulacji u dzieci z nieneurogenym nietrzymaniem moczu należą badania Hagstroema i wsp. [29]. Obserwowani pacjenci leczeni byli z powodu dziennego nietrzymania moczu w wyniku parć naglących. Jako jedyną terapię zastosowano przezskórną stymulację (częstotliwość 10 Hz) na poziomie S2 - S3, po 2 godziny dziennie, przez 4 tygodnie. Autorzy wykazali, że po leczeniu liczba incydentów gubienia moczu znacząco zmniejszyła się, aczkolwiek odsetek powodzeń nie był aż tak duży jak wykazywano w badaniach niekontrolowanych. Randomizowane, kontrolowane placebo badania efektów leczniczych elektrostymulacji u dzieci z OAB przeprowadziła również Lordêlo i wsp. [30]. Autorzy zastosowali

przezskórną stymulację nerwów krzyżowych (częstotliwość 10 Hz) umieszczając dwie elektrody na powierzchni skóry po obu stronach S2-S3, podczas 20 sesji trwających po 20 minut każda, które odbywały się trzy razy w tygodniu. Rodzice zgłaszali poprawę w postaci ustąpienia objawów u 61,9% leczonych dzieci, podczas gdy nie było poprawy u żadnego dziecka, u którego zastosowano placebo. W grupie badanej znacząco wzrosła średnia i maksymalna objętość wydalanego moczu i zmalała częstość mikcji.

U dorosłych, znacznie częściej niż u dzieci stosuje się bardziej inwazyjne sposoby SNS, które nie są pozbawione powikłań. I tak w pierwszej wieloośrodkowej pracy wykazano, że przy 914 procedurach PNE powikłania wystąpiły u 181 pacjentów (19,8%) i obejmowały: przemieszczenie się elektrody stymulującej (11,8%), problemy natury technicznej mimo prawidłowego założenia elektrody (2,6%) oraz ból (2,1%). Z kolei u 219 pacjentów, u których zaimplantowano elektrody i system stymulujący na stałe, ból w miejscu implantacji stymulatora występował u 15,3%, przemieszczenie się elektrody u 8,4%, ból w miejscu implantacji elektrody u 5,4% oraz zaburzenia funkcji jelit u 3% leczonych. Ponadto chirurgiczną rewizję miejsca implantacji neurostymulatora przeprowadzono u 2,2% pacjentów [18]. Podobne powikłania opisywali również inni autorzy, jakkolwiek widać wyraźnie, że odsetek powikłań maleje wraz ze zdobywanym doświadczeniem [20, 31, 32].

Wnioski

1. Stymulacja nerwów krzyżowych jest obiecującym postępowaniem terapeutycznym u pacjentów z zaburzeniami funkcjonalnymi dolnych dróg moczowych (nagłące nietrzymanie moczu oraz hipotonia pęcherza moczowego) niereagującymi na terapię klasyczną.
2. Nowa, dwustopniowa, minimalnie inwazyjna technika implantacji systemu stymulującego jest znacznie łatwiejsza do przeprowadzenia w porównaniu z pierwotnie stosowaną metodą a odsetek potencjalnych powikłań bardzo niski.
3. Stymulacja nerwów krzyżowych powinna być kolejnym sposobem postępowania terapeutycznego, jeżeli farmakoterapia, terapia behawioralna i ćwiczenia mięśni dna miednicy nie dają satysfakcjonującej dla pacjentki poprawy w funkcjonowaniu dolnych dróg moczowych.

Piśmiennictwo

1. Madersbacher H. Konsewatywne terapie der neurogenen blasendistinktion. *Urologe A*. 1999, 38, 24-29.
2. Katona F. Stages of vegetative afferentation in reorganization of bladder control during intravesical electrotherapy. *Urol Int*. 1975, 30, 192-203.
3. Nashold B, Friedman H, Boyarsky S. Electrical activation of micturition by spinal cord stimulation. *J Surg Res*. 1971, 11, 144-147.
4. Brindlay G. Electrode-arrays for making long-lasting electrical connexion to spinal roots. *J Physiol*. 1972, 222, 135P-136P.
5. Jonas U, Heine J, Tanagho E. Studies on the feasibility of urinary bladder evacuation by direct spinal cord stimulation. I Parameters of most effective stimulation. *Invest Urol*. 1975, 13, 142-150.
6. Tanagho E, Schmidt R. Bladder peacemaker: scientific basis and clinical future. *Urology*. 1982, 20, 614-619.
7. Tanagho E, Schmidt R. Electrical stimulation in the clinical management of the neurogenic bladder. *J Urol*. 1988, 140, 1331-1339.
8. Blok B, Sturms L, Holstege G. Brain activation during micturition in women. *Brain*. 1998, 121, 2033-2042.
9. Athwal B, Berkley K, Hussein I, [et al.]. Brain responses to changes in bladder volume and urge to void in healthy men. *Brain*. 2001, 124, 369-377.
10. Matsura S, Kakizaki H, Mitsui T, [et al.]. Human brain region response to distension or cold stimulation of the bladder: a positron emission tomography study. *J Urol*. 2002, 168, 2035-2039.
11. Abrams P, Andersson K, Brubaker L, [et al.]. 3rd International Consultation on Incontinence. Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse and faecal incontinence. Eds. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A. Incontinence. 2005, 3rd, Vol. 2, 1595-1630. *Health Publications Ltd*.
12. Bemelmans B, Mundy A, Craggs M. Neuromodulation by implant for treating lower urinary tract symptoms and dysfunction. *Eur Urol*. 1999, 36, 81-91.
13. Kirkham A, Shah N, Knight S, [et al.]. The acute effects of continuous and conditional neuromodulation on the bladder in spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2001, 39, 420-428.
14. Thompson J, Sutherland S, Siegel S. Sacral neuromodulation: Therapy evolution. *Indian J Urol*. 2010, 26, 379-384.
15. Baxter C, Kim J. Contrasting the percutaneous nerve evaluation versus staged implantation in sacral neuromodulation. *Curr Urol Rep*. 2010, 11, 310-314.
16. Schmidt R, Jonas U, Oleson K, [et al.]. Sacral nerve stimulation for treatment of refractory urinary urge incontinence. Sacral Nerve Stimulation Study Group. *J Urol*. 1999, 162, 352-357.
17. Jonas U, Fowler C, Chancellor M, [et al.]. Efficacy of sacral nerve stimulation for urinary retention: Result 18 month after implantation. *J Urol*. 2001, 165, 15-19.
18. Siegel S, Catanzaro F, Dijkema H, [et al.]. Long-term results of a multicenter study on sacral nerve stimulation for treatment of urinary urge incontinence, urgency-frequency and retention. *Urology*. 2000, 56, 87-91.
19. Oerlemans D, van Kerrebroeck P. Long-term results of sacra nerve stimulation for neuromodulation of the lower urinary tract. *NeuroUrol Urodyn*. 2008, 27, 28-33.
20. Van Voskuilen A, Oerlemans D, Weil E, [et al.]. Long-term results of neuromodulation by sacral nerve stimulation for lower urinary tract symptoms: A retrospective single center study. *Eur Urol*. 2006, 49, 366-372.
21. Hassouna M, Siegel S, Nyeholt A, [et al.]. Sacral neuromodulation in the treatment of urgency-frequency symptoms: a multicenter study on efficacy and safety. *J Urol*. 2000, 163, 1849-1854.
22. Dasgupta R, Wiseman O, Kitchen N, [et al.]. Long-term results of sacra neuromodulation for women with urinary retention. *BJU Int*. 2004, 94, 335-337.
23. De Gennaro M, Capitanucci M, Mosiello G, Zaccara A. Current state of nerve stimulation technique for lower urinary tract dysfunction in children. *J Urol*. 2011, 185, 1571-1577.
24. Hoebeke P, Van Laecke E, Everaert K, [et al.]. Transcutaneous neuromodulation for the urge syndrome in children: a pilot study. *J Urol*. 2001, 166, 2416-2419.
25. Bower W, Moore K, Adams R. A pilot study of the home application of transcutaneous neuromodulation in children with urgency or urge incontinence. *J Urol*. 2001, 166, 2420-2422.
26. Malm-Buatsi E, Nepple K, Boyt M, [et al.]. Efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation in children with overactive bladder refractory to pharmacotherapy. *Urology*. 2007, 70, 980-983.
27. Humphreys M, Vandersteen D, Slezak J, [et al.]. Preliminary results of sacral neuromodulation in 23 children. *J Urol*. 2006, 176, 2227-2231.
28. Roth T, Vandersteen D, Hollatz P, [et al.]. Sacral neuromodulation for the dysfunctional elimination syndrome: a single center experience with 20 children. *J Urol*. 2008, 180, 306-311.
29. Hagstroem S, Mahler B, Madsen B, [et al.]. Transcutaneous electrical nerve stimulation for refractory daytime urinary urge incontinence. *J Urol*. 2009, 182, 2072-2078.
30. Lordélo P, Teles A, Veiga M, [et al.]. Transcutaneous electrical nerve stimulation in children with overactive bladder: a randomized clinical trial. *J Urol*. 2010, 184, 683-689.
31. Hijaz A, Vasavada S, Danasghari F, [et al.]. Complications and troubleshooting of two-stage sacral neuromodulation therapy: a single-institution experience. *Urology*. 2006, 68, 533-537.
32. Van Voskuilen A, Oerlemans D, Weil E, [et al.]. Medium-term experience of sacra neuromodulation by tined lead implantation. *BJU Int*. 2007, 99, 107-110.