

# SAKRALNA NEVROMODULACIJA PRI NEVROLOŠKIH PACIENTIH

## SACRAL NEUROMODULATION IN NEUROLOGICAL PATIENTS

dr. Melita Rotar, dr. med.

Klinični inštitut za klinično nevrofiziologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

### Povzetek

Sakralna nevromodulacija (SNM) je novejša metoda, ki se uporablja za zdravljenje motenj delovanja spodnjih sečil in prebavil. Natančni mehanizmi delovanja niso znani; draženje korenine S3 najverjetneje modulira delovanje aberantne živčne aktivnosti in nima neposrednega učinka na tarčne sisteme. S tem lahko pojasnimo, zakaj SNM učinkuje tako na nehotno uhajanje kot na zastajanje in ima ugoden vpliv na bolečino. Velika skupina pacientov, pri katerih je SNM uporabna, so nevrološki pacienti, ki v sklopu osnovne bolezni doživljajo tudi simptome motenj križničnih funkcij. Uspehi so že dokazani pri pacientih z multiplo sklerozo, ki imajo čezmerno aktivno mišico detruzor, disinergijo mišice detruzor in zapiralke ali zastajanje; pri mladih ženskah z zastajanjem urina (sindrom Fowlerjeve); pri pacientih s Parkinsonovo boleznijo in čezmerno aktivno mišico detruzor; pri pacientih po delni poškodbi hrbtenjače; pri pacientih z refraktarno nevralgijo pudendalnega živca in pacientih z nehotnim uhajanjem blata. Zaradi osupljivih rezultatov pri obvladovanju motenj v delovanju spodnjih sečil in prebavil v splošni populaciji se indikacije za uporabo SNM hitro širijo tudi na druga področja. Napredovanje tehnologije, ki omogoča vedno manjše generatorje impulzov z vedno daljšo življenjsko dobo in možnost polnjenja baterije ter kompatibilnost z magnetnoresonačnimi napravami pa širjenje uporabe še pospešuje.

### Ključne besede:

sakralna nevromodulacija; nevrogeni mehur; inkontinenca; retenca; bolečina v medenici

### Abstract

*Sacral neuromodulation (SNM) is a new treatment option for refractory bladder and/or bowel dysfunction. The exact mechanisms are still unknown, but it is postulated that stimulation of sacral root S3 modulates aberrant nervous activity in bladder and bowel control and does not influence target organs directly. Modulation of central control of voiding and defecation influences incontinence as well as retention and has beneficiary effects on pelvic pain. A large population of patients with bladder or bowel dysfunction that can benefit from SNM are neurological patients who experience sacral dysfunction as part of the primary neurological disease. There are promising results in patients with multiple sclerosis and concomitant overactive bladder, detrusor-sphincter dyssynergia or urinary retention, young women with urinary retention (Fowler's syndrome), patients with Parkinson's disease and overactive bladder, patients with spinal cord injury, patients with refractory pudendal nerve neuralgia, and patients with faecal incontinence. Due to impressive results in the general population, the indications for SNM are quickly expanding to other pathologies and patient groups. Improvements in technology, enabling production of smaller impulse generators with rechargeable and longer-lasting batteries as well as MRI-device compatibility, are making SNM even more accessible for wider use.*

### Keywords:

*sacral neuromodulation; neurogenic bladder; incontinence; retention; bladder pain*

### UVOD

Motnje v delovanju spodnjih sečil ali prebavil pri pacientih pomembno zmanjšajo njihovo kakovost življenja in samostojnost.

Zdravljenje je najprej konzervativno, sledi uvedba zdravil, v primeru dodatne potrebe po zdravljenju pa se lahko poslužimo sakralne nevromodulacije (SNM), ki je učinkovita tako pri motnjah zadrževanja kot pri motnjah odvajanja urina ali blata. Mehanizmi

delovanja SNM še niso povsem razjasnjeni, za boljše razumevanje pa je najprej treba poznati fiziološke mehanizme delovanja spodnjih sečil in prebavil.

## Živčni nadzor mehurja

Spodnja sečila so sestavljena iz dveh funkcionalnih sistemov: mehurja, ki deluje kot rezervoar, in izvodila, ki ga sestavlja sistem vratu mehurja, sečnice in mišice zunanje zapiralke sečnice. Posebnost mehurja je, da nima tonične aktivnosti kot ostali visceralni organi, temveč deluje fazno in je pod hotenim nadzorom.

Oživčenje poteka preko avtonomnega in somatskega sistema. Avtonomno živčevje vključuje simpatično nitje iz segmentov Th10-L2 in parasimpatično nitje iz segmentov S2-S4. Simpatični sistem preko hipogastričnih živcev vzdržuje fazo polnjenja in kontinenco z relaksacijo mišice detruzor in kontrakcijo mišice zunanje zapiralke; parasimpatični sistem pa preko pelvičnih živcev sproži kontrakcijo mišice detruzor in posledično odvajanje urina (1). Somatsko živčevje izvira iz segmentov S2-S4 in tvori pudendalni živec ter neposredno oživčuje mišico zapiralke sečnice in mišice medeničnega dna.

Mehur je večino časa v fazi polnjenja in s tem neaktiven, informacije o njegovi polnosti se ves čas prevajajo do senzorične možganske skorje. Aferentne poti tvorijo tanka mielinizirana A $\delta$  vlakna iz urotelija in detruzorja, ki zaznavajo polnost mehurja ter nemielinizirana C vlakna, ki zaznavajo iritabilne dražljaje. Informacije se nato posredujejo preko pelvičnih in hipogastričnih živcev do lumbosakralne hrbtenjače in preko interneuronov do višjih živčnih struktur (2, 3). Sakralni spinalni interneuroni, ascendentne poti do periakveduktne sivine (PAG) in pontinega mikcijskega centra (PMC) v ponsu skupaj z descendentskimi motoričnimi potmi do sakralne hrbtenjače tvorijo centralne komponente mikcijskega refleksa (4).

Preklop med fazo shranjevanja in odvajanjem urina koordinira PMC. V socialno primernem trenutku se sproži odvajanje urina, ki deluje po načelu »vse ali nič«. Praznjenje facilitira pozitivna povratna zanka: aferentna aktivnost iz mehurja stimulira zadostno eferentno aktivnost, ki posledično sproži kontrakcijo detruzorja in zagotavlja praznjenje mehurja z minimalnim zastojskim urinom (5). Za učinkovito praznjenje je potrebno usklajeno delovanje mišice detruzor in zapiralke sečnice.

## Živčni nadzor anorektalnih funkcij

Analno kontinenco zagotavlja usklajeno delovanje več struktur in mehanizmov: notranja in zunanja mišica zapiralke zadnjika, anatomska ukrivljenost danke, podajnost danke, konsistenca blata in nevrološki nadzor. Levi del debelega črevesa, esasto črevo in danko oživčujejo preganglionarni parasimpatični nevroni segmentov S2-S4, ki potujejo preko pelvičnih živcev in spodnjega hipogastričnega pleteža in vsebujejo ekscitatorne in inhibitorne komponente (6). Ekscitatorne poti sodelujejo pri praznjenju črevesa, inhibitorne pa zagotavljajo prilagajanje volumna debelega črevesa na raztezanje. Simpatično živčevje izvira iz torakolum-

balnih segmentov in preko splahnčnih živcev doseže spodnji mezenterični ganglij, kjer tvorijo sinapse s postganglijskimi nevroni, ti pa preko hipogastričnih živcev oživčujejo debelo črevo, danko in mišico notranjo zapiralke zadnjika (6). Somatsko oživčenje mišice zunanje zapiralke zadnjika izvira iz križničnih delov hrbtenjače, iz Onufovega jedra in potuje preko pudendalnih živcev.

Aferentne poti prevajajo informacije o polnosti danke do možganov. Sestavljajo jih tanka mielinizirana A $\delta$  in nemielinizirana C vlakna, ki potujejo s simpatičnimi in parasimpatičnimi eferentnimi potmi ter somatskimi vlakni (6). Spinalni interneuroni se povezujejo z dvema jedroma: gracilis posreduje informacije do talamusa in korteksa, PAG pa poleg ostalih povezav komunicira tudi s PMC (7).

Med polnjenjem danke se mišica zapiralke zadnjika tonično krči, kontrakcijo pa vzdržuje polisinaptični refleks, ki je pod nadzorom supraspinalnih struktur (8). Mehanoreceptorji v steni črevesa zaznajo raztezanje stene, njihova aktivacija sproži nujno po odvajanju, ki jo lahko odložimo s hoteno kontrakcijo mišic medeničnega dna, s katero se vsebina danke premakne nazaj v esasto črevo (9). Z večanjem polnosti danke doteka vedno več impulzov do pontinega centra, katerega aktivnost suprimirajo višji možganski centri, dokler ni socialno primeren trenutek za odvajanje. Ob hoteni odločitvi za odvajanje blata se prekine tonična inhibicija spinobulbospinalnega defekacijskega refleksa, kar omogoči kontrakcijo danke in sprostitve mišice zapiralke (7).

## Sakralna nevromodulacija

Motnje pri zadrževanju ali odvajanju urina in/ali blata predstavljajo veliko breme za paciente. Možnosti zdravljenja so precejšnje. V prvi vrsti je potreben konzervativen pristop z modifikacijo diete in življenjskega sloga, treningom mehurja, fizioterapijo ali biološko povratno zanko. Če konzervativno zdravljenje ni zadostno, pristopimo k zdravljenju z zdravili. Pri določenem deležu pacientov zdravila ne učinkujejo zadovoljivo ali pa jih pacienti zaradi neželenih učinkov opustijo. V tem primeru so kandidati za zdravljenje s SNM.

Metodo sta razvila Tanagho in Schmidt, ki sta leta 1988 vstavila prve stimulatorje pri pacientih z urgentnim nehotnim uhajanjem urina in neobstruktivnim zastajanjem urina (10). Nekaj let kasneje so uporabili SNM tudi pri pacientih z uhajanjem blata (11), indikacije pa se še vedno širijo.

Princip delovanja SNM je podoben električni stimulaciji na drugih predelih, kot sta npr. draženje posteriornega tibialnega živca in površinsko protibolečinsko električno draženje (TENS). Pomembna razlika je v tem, da gre pri SNM za vstavev kvadripolarne elektrode v neposredno bližino korenine S3, s čimer se vzdraži 1.000-krat več živčnih vlaken; vstavev elektrode in stimulatorja pa omogoča kontinuirano draženje, kar se kaže v boljšem uspehu zdravljenja (4). Prav na sakralni ravni konvergirajo avtonomna vlakna, somatska vlakna, aferentna senzorična vlakna iz mehurja in danke ter aferentna somatska vlakna iz zunanjih mišic zapiralke

in medeničnega dna. Enostranska implantacija elektrode lahko stimulira somatska in avtonomna aferentna in eferentna vlakna (12).

Natančni mehanizmi delovanja SNM še niso znani. Trenutno sta vodilni dve hipotezi: (i) SNM aktivira somatska aferentna vlakna, ki preko somato-visceralnega refleksa vplivajo na aberantno živčno aktivnost mehurja ali črevesa; (ii) SNM modulira percepcijo aferentnih informacij in spremeni t.i. »set-point« za odvajanje (13).

Postopek uvedbe SNM kot terapije poteka v dveh korakih. Začetna faza je testno obdobje za določanje učinkovitosti stimulacije. Stimulacijska elektroda se vstavi v foramen S3 in se poveže z zunanjim stimulatorjem, ki ga pacient nosi za pasom. To obdobje traja dva tedna. Pacienti, pri katerih pride do izboljšanja simptomov vsaj 50 %, so kandidati za vstavev podkožnega stimulatorja, kar predstavlja končno fazo (14).

### Indikacije za sakralno nevromodulacijo

Trenutne smernice za uporabo SNM v zdravljenju motenj delovanja spodnjih sečil je podalo Evropsko združenje urologov (EAU – European Association of Urology) in Ameriško urološko združenje (AUA – American Urological Association). Pri pacientih, pri katerih terapija prvega izbora (vaje za mišice medeničnega dna, trening mehurja) in terapija drugega izbora (zdravila) ne učinkujeta, se lahko kot terapija tretjega izbora uporabi SNM (15).

SNM so najprej uporabili pri pacientih s čezmerno aktivnim sečnim mehurjem, ki so kazali pomembne uspehe v testni fazi. Šest mesecev po vstavitvi stalnega generatorja impulzov so poročali o pomembnem kliničnem izboljšanju pri večini pacientov: skoraj polovica pacientov ni več imela uhajanja (47 %), 29 % pacientov je imelo izboljšanje simptomov za več kot 50 %. Učinkovitost terapije je po 28 mesecih ostala na visoki ravni (16).

Uporabnost SNM se je pokazala tudi pri pacientih z motnjami odvajanja urina. Pri neobstruktivnem zastajanju urina je zaradi nezmožnosti praznjenja mehurja potrebno opravljati čiste intermitentne katetizacije. Pacienti, ki teh katetizacij iz različnih razlogov ne morejo ali ne želijo opravljati, so po priporočilih Mednarodnega združenja za kontinenco (ICS – International Continence Society) kandidati za SNM. Pomembni uspehi se dosegajo predvsem pri mladih ženskah z zastajanjem urina, ki je posledica sindroma Fowlerjeve, pri katerih je prišlo do spontanega odvajanja urina pri 76 % (17 – 19).

Nekoliko slabši uspehi SNM se kažejo pri pacientih z intersticijskim cistitisom oziroma sindromom bolečine v mehurju. V raziskavah, ki so jih opravili na manjših vzorcih, poročajo o uspehih med 48 % in 72 % (20 – 22). Trenutno je po priporočilih ICS SNM terapija četrtega izbora. Povsem drugače je pri pacientih s kronično bolečino v medenici, ki ni posledica intersticijskega cistitisa. V teh primerih ni zadosti dokazov, da SNM učinkuje, zato to ni ena od terapij izbora (17).

Sprva je bila SNM namenjena le zdravljenju rezistentnih motenj zadrževanja urina. Kasneje so pri pacientih, ki so imeli pridružene

simptome motenega zadrževanja blata, opazili izboljšanje tudi teh. ICS in Ameriško združenje kirurgov za debelo črevo in danko (ASCRS – American Society of Colon and Rectal Surgeons) so razširili indikacije za uporabo SNM na izolirane motnje zadrževanja blata. SNM je tako terapija drugega izbora pri zdravljenju uhajanja blata in hkrati prva terapija kirurškega zdravljenja pri pacientih, pri katerih konservativni pristopi niso bili uspešni (17, 23, 24). Na uspešnost SNM ne vpliva morebitna prisotnost okvare mišice zapiralke zadnjika, niti ni uspeh odvisen od velikosti te okvare, saj gre pri SNM za stimulacijo senzornih vlaken in ne neposredno draženje zapiralke (23, 25, 26). O izboljšanju za več kot 50 % poroča 79 % pacientov po enem letu, odstotek pa preseže 80 % po treh letih (27). Kandidati za SNM so tudi pacienti po nizki sprednji resekciji zaradi karcinoma danke, pri katerih konzervativno zdravljenje ni učinkovito (28).

Na drugem koncu spektra motenj v delovanju črevesa je zaprtje, ki predstavlja težavo pri praznjenju črevesa in je lahko kratkotrajno ali kronično. Zaprtje, ki traja več kot eno leto in nima mehanskega vzroka, na konzervativno zdravljenje pa se ne odziva zadovoljivo, predstavlja motnjo, ki je tudi za SNM težko obvladljiva. Rezultati raziskav niso prepričljivi, vendar je ob pomanjkanju drugih načinov zdravljenja pri teh pacientih vredno preizkusiti tudi SNM (29–31).

### Sakralna nevromodulacija pri nevroloških pacientih

Učinkovitost SNM je pri pacientih z nevrogenim mehurjem enaka kot pri ostalih pacientih (32, 33), vendar zaenkrat še vedno ostaja t.i. »off-label« indikacija. Poleg pacientov s čezmerno aktivno mišico detruzor in neobstruktivnim zastajanjem urina je ugodne učinke doseglo tudi pomembno število pacientov z disinerģijo mišice detruzor in zapiralke ter pacientov z uhajanjem blata po delni poškodbi hrbtenjače (34).

Velika skupina pacientov z motnjami v delovanju spodnjih sečil so pacienti z multiplo sklerozo (35). Nevrourološke simptome ima približno 80 % pacientov v prvih desetih letih od diagnoze; 10 % pacientov ima motnjo delovanja spodnjih sečil kot prvi simptom. Po pogostosti prevladuje čezmerno aktivna mišica detruzor (> 60 %), sledita disinerģija mišice detruzor in zapiralke (25 %) in hipokontraktilna mišica detruzor (20 %) (36). SNM je v tej skupini pomembno izboljšala delovanje spodnjih sečil v primeru disinerģije mišice detruzor in zapiralke, čezmerno aktivnega mehurja in zastajanja urina. Učinki pa so slabši pri tistih pacientih, ki imajo akontraktilno ali hipokontraktilno mišico detruzor (37–39). Učinkovito obvladovanje simptomov motenega delovanja spodnjih sečil je pri pacientih z multiplo sklerozo izjemno pomembno, saj se bolezen pogosto pojavi pri mladih odraslih, ki so delovno in socialno aktivni.

V starejši populaciji se povečuje delež nevrodegenerativnih bolezni in z njimi povezanih težav. Na drugem mestu po pogostosti je Parkinsonova bolezen (PB), ki prizadene približno 1 % ljudi, starejših od 60 let (40). Poleg motoričnih simptomov so pridruženi tudi nemotorični, kot so motnje spanja, kognitivne

motnje in motnje v delovanju prebavil in spodnjih sečil (41). Po nekaterih ocenah ima moteno delovanje spodnjih sečil kar 80 % teh pacientov, saj pride zaradi motnje v centralni inhibiciji do čezmerne aktivnosti mišice detruzor in s tem povzročeni simptomi urgence in urgentne inkontinence (42). Zdravljenje z zdravili pogosto ni uspešno, simptome pa lahko zdravila za PB celo poslabšajo (43), zato je pri tej skupini pacientov uporaba SNM primerna, zaradi pomanjkanja večjih raziskav pa še ni uvrščena v smernice.

Iz podobnih razlogov je SNM »off-label« indikacija tudi pri pacientih z refraktarno bolečino zaradi nevralgije pudendalnega živca. Pot do diagnoze je običajno dolga. Zdravljenje se začne s protibolečinskimi zdravili, fizioterapijo medeničnega dna, pudendalnim blokom, kasneje lahko tudi s kirurško dekompresijo. Več kot 40 % pacientov ugodno odgovori na terapijo prvega izbora (44), pri ostalih pacientih pa preizkušanje različnih možnosti zdravljenja pogosto nima pričakovanega učinka. SNM v teh primerih predstavlja dodatno možnost zdravljenja, pri kateri se nakazujejo ugodni rezultati (45).

Zadržki za SNM pri nevroloških pacientih so bili predvsem posledica nekompatibilnosti prvih stimulatorjev z magnetno-rezonančnimi (MR) napravami, saj je pri večini pacientov pogosto potreba po kontrolnih MR slikanjih. Novejši stimulatorji so kompatibilni z 1,5 T MR napravo, zato teh zadržkov ni več (46, 47).

## Kontraindiciranosti

Kontraindiciranosti za SNM ni veliko. Absolutna kontraindiciranost so neučinkovitost v testni fazi, nezmožnost upravljanja z napravo in nosečnost; relativno kontraindiciranost predstavljajo hitro napredujoča nevrološka bolezen, popolna okvara hrbtnjače, potreba po pogostem MR slikanju (razen glave) in prisotnost nenormalne anatomije križnice (17).

## ZAKLJUČEK

Sakralna nevromodulacija je minimalno invazivno zdravljenje, ki ima pomembne uspehe na področju zdravljenja motenj v delovanju spodnjih sečil in prebavil. Izpopolnjene in prilagojene naprave so kompatibilne z MR slikanjem, kar je razširilo njihovo uporabo tudi na populacijo nevroloških pacientov. Ob vse večjem številu pacientov, pri katerih je SNM uporabljena, se z leti dodajajo nove indiciranosti in možnosti zdravljenja, tudi na področju zdravljenja bolečine v medenici in pri poškodbah hrbtnjače, uporaba pa se je razširila še na zdravljenje otrok.

### Literatura:

- de Groat WC. Anatomy and physiology of the lower urinary tract. *Urol Clin North Am.* 1993;20(3):383-401.
- Blok BFM. Central pathways controlling micturition and continence. *Urology.* 2002;59(5 Suppl 1):13-7.
- de Groat WC, Griffiths D, Yoshimura N. Neural control of the lower urinary tract. *Compr Physiol.* 2015;5(1):327-96.
- Blok BFM. Sacral neuromodulation for the treatment of urinary bladder dysfunction: mechanism of action and future directions. *Bioelectron Med (Lond).* 2018;1(1):85-94. Dostopno na: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/bem-2017-0003> (citirano 22. 3. 2023).
- Leng WW, Morrisroe SN. Sacral nerve stimulation for the overactive bladder. *Urol Clin North Am.* 2006;33(4):491-501.
- Gonella J, Bouvier M, Blanquet F. Extrinsic nervous control of motility of small and large intestines and related sphincters. *Physiol Rev.* 1987;67(3):902-61.
- Drake MF, Fowler CJ, Griffiths D, Mayer E, Paton JF, Birder L. Neural control of the lower urinary and gastrointestinal tracts: supraspinal CNS mechanisms. *Neurourol Urodyn.* 2010;29(1):119-27.
- Vitton V, Grimaud JC, Bouvier M, Abysique A. Supraspinal control of external anal sphincter motility: effects of vesical distension in humans and cats. *Neurogastroenterol Motil.* 2006;18(11):1031-40.
- Fowler CJ. The perspective of a neurologist on treatment-related research in faecal and urinary incontinence. *Gastroenterology.* 2004;126(1 Suppl 1):S172-4.
- Tanagho EA, Schmidt RA. Electrical stimulation in the clinical management of the neurogenic bladder. *J Urol.* 1988;14(6):1331-9.
- Matzel KE, Stadelmeier U, Hohenfellner M, Gall FP. Electrical stimulation of sacral spinal nerves for treatment of faecal incontinence. *Lancet.* 1995;346(8983):1124-7.
- Gourcerol G, Vitton V, Leroi AM, Michot F, Abysique A, Bouvier M. How sacral nerve stimulation works in patients with faecal incontinence. *Colorectal Dis.* 2011;13(8):e203-11.
- Gill BC, Pizzaro-Berdichevsky J, Bhattacharyya PK, Brink TS, Marks BK, Quirouet A, et al. Real-time changes in brain activity during sacral neuromodulation for overactive bladder. *J Urol.* 2017;198(6):1379-85.
- Katuwal B, Bhullar J. Current position of sacral neuromodulation in treatment of fecal incontinence. *Clin Colon Rectal Surg.* 2021;34(1):22-7.
- Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L, Vasavada SP. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU Guideline Amendment 2019. *J Urol.* 2019;202(3):558-63.
- Schmidt RA, Jonas U, Oleson KA, Janknegt RA, Hassouna MM, Siegel SW, et al. Sacral nerve stimulation for treatment of refractory urinary urge incontinence. Sacral nerve stimulation study group. *J Urol.* 1999;162(2):352-7.
- Goldman HB, Lloyd JC, Noblett KL, Carey MP, Castaño Botero JC, Gajewski JB, et al. International Continence Society best practice statement for use of sacral neuromodulation. *Neurourol Urodyn.* 2018;37(5):1823-48.
- Datta SN, Chaliha C, Singh A, Gonzales G, Mishra VC, Kavia RB, et al. Sacral neurostimulation for urinary retention: 10-year experience from one UK centre. *BJU Int.* 2008;101(2):192-6.
- De Ridder D, Ost D, Bruyninckx F. The presence of Fowler's syndrome predicts successful long-term outcome of sacral nerve stimulation in women with urinary retention. *Eur Urol.* 2007;51(1):229-33.
- Comiter CV. Sacral neuromodulation for the symptomatic treatment of refractory interstitial cystitis: a prospective study. *J Urol.* 2003;169(4):1369-73.
- Gajewski JB, Al-Zahrani AA. The long-term efficacy of sacral neuromodulation in the management of intractable cases of bladder pain syndrome: 14 years of experience in one center. *BJU Int.* 2011;107(8):1258-64.

22. Ghazwani YQ, Elkelini MS, Hassouna MM. Efficacy of sacral neuromodulation in treatment of bladder pain syndrome: long-term follow-up. *Neurourol Urodyn.* 2011;30(7):1271-5.
23. Paquette IM, Varma MG, Kaiser AM, Steele SR, Rafferty JF. The American Society of Colon and Rectal Surgeons' clinical practice guideline for treatment of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum.* 2015;58(7):623-36.
24. O'Connell PR. Surgery for faecal incontinence. *Incontinence.* 6th ed. ICS, 2017: 2087-142. Dostopno na: [https://www.ics.org/publications/ici\\_6/Incontinence\\_6th\\_Edition\\_2017\\_eBook\\_v2.pdf](https://www.ics.org/publications/ici_6/Incontinence_6th_Edition_2017_eBook_v2.pdf) (citirano 21. 3. 2023).
25. Carrington EV, Evers J, Grossi U, Dinning PG, Scott SM, O'Connell PR, et al. A systematic review of sacral nerve stimulation mechanisms in the treatment of fecal incontinence and constipation. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(9):1222-37.
26. Al Asari S, Meurette G, Mantoo S, Kubis C, Wyart V, Lehur PA. Percutaneous tibial nerve stimulation vs sacral nerve stimulation for faecal incontinence: a comparative case-matched study. *Colorectal Dis.* 2014;16(11):O393-9.
27. Thin NN, Horrocks EJ, Hotouras A, Palit S, Thaha MA, Chan CL, et al. Systematic review of the clinical effectiveness of neuromodulation in the treatment of faecal incontinence. *Br J Surg.* 2013;100(11):1430-47.
28. Thomas GP, Bradshaw E, Vaizey CJ. A review of sacral nerve stimulation for faecal incontinence following rectal surgery and radiotherapy. *Colorectal Dis.* 2015;17(11):939-42.
29. Ratto C, Ganio E, Naldini G, Gins. Long-term results following sacral nerve stimulation for chronic constipation. *Colorectal Dis.* 2015;17(4):320-8.
30. Paquette IM, Varma M, Ternent C, Melton-Meaux G, Rafferty JF, Feingold D, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons' clinical practice guideline for the evaluation and management of constipation. *Dis Colon Rectum.* 2016;59(6):479-92.
31. Zerbib F, Simon M, Denost Q, Germain C, Mion F, Leroi AM, et al. Randomized clinical trial of sacral nerve stimulation for refractory constipation. *Br J Surg.* 2017;104(3):205-13.
32. Kessler TM, La Framboise D, Trelle S, Fowler CJ, Kiss G, Pannek J, et al. Sacral neuro-modulation for neurogenic lower urinary tract dysfunction: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2010;58(6):865-74.
33. Peters KM, Kandagatla P, Killinger KA, Wolfert C, Boura JA. Clinical outcomes of sacral neuromodulation in patients with neurologic conditions. *Urology.* 2013;81(4):738-43.
34. Lombardi G, Musco S, Celso M, Ierardi A, Nelli F, Del Corso F, et al. Intravesical electro-stimulation versus sacral neuromodulation for incomplete spinal cord patients suffering from neurogenic non-obstructive urinary retention. *Spinal Cord.* 2013;51(7):571-8.
35. Hennessey A, Robertson NP, Swingler R, Compston DA. Urinary, faecal and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Neurol.* 1999;246(11):1027-32.
36. Rahnema MS. Neuromodulation for functional bladder disorders in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2020;26(11):1274-80.
37. Minardi D, Muzzonigro G. Sacral neuromodulation in patients with multiple sclerosis. *World J Urol.* 2012;30(1):123-8.
38. Marinkovic SP, Gillen LM. Sacral neuromodulation for multiple sclerosis patients with urinary retention and clean intermittent catheterization. *Int Urogynecol J.* 2010;21(2):223-8.
39. Andretta E, Simeone C, Ostardo E, Pastorello M, Zuliani C. Usefulness of sacral nerve modulation in a series of multiple sclerosis patients with bladder dysfunction. *J Neurol Sci.* 2014;347(1-2):257-61.
40. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol.* 2016;15(12):1257-72.
41. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;22 Suppl 1:S119-22.
42. McDonald C, Winge K, Burn DJ. Lower urinary tract symptoms in Parkinson's disease: prevalence, aetiology and management. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;35:8-16.
43. Uchiyama T, Sakakibara R, Yamamoto T, Ito T, Yamaguchi C, Awa Y, et al. Comparing bromocriptine effects with levodopa effects on bladder function in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24(16):2386-90.
44. Pereira A, Perez-Medina T, Rodriguez-Tapia A, Rutherford S, Millan I, Iglesias E, et al. Chronic perineal pain: analyses of prognostic factors in pudendal neuralgia. *Clin J Pain.* 2014;30(7):577-82.
45. Guo KK, Wang L, Liu F, Niu JJ, Wang C, You SH, et al. Sacral nerve stimulation in patients with refractory pudendal neuralgia. *Pain Physician.* 2022;25(4):E619-27.
46. Quirouet A, Bhattacharyya PK, Dielubanza EJ, Gill BC, Jones SE, Goldman HB. Sacral neuromodulation device heating during lumbar and pelvic MRI - a phantom study. *Urology.* 2017;107:61-6.
47. Medtronic: 2017 Sacral neuromodulation systems. Dostopno na: <https://asiapac.medtronic.com/content/dam/medtronic-com/products/product-performance/ppr-reports/2017-SNS-Report.pdf> (citirano 21. 3. 2023).