

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI
FIRENZE**

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

DOTTORATO IN NEUROSCIENZE XXI
CICLO

TESI:

**STIMOLAZIONE MAGNETICA RIPETITIVA
NEL DOLORE PELVICO CRONICO**

Prof. F. Pinto

Dott.ssa F. Del Corso

INDICE:

Introduzione	pag. 3
Scopo	pag. 19
Materiali e metodi	pag. 20
Risultati	pag. 26
Conclusioni	pag. 34
Bibliografia	pag. 38

Introduzione

La Stimolazione Magnetica (MS) è stata introdotta da Anthony Barker presso l'Università di Sheffield (UK) nel 1985 (Barker et al. 1985). Per la prima volta veniva applicato uno stimolo a livello corticale, che non solo era in grado di evocare una risposta motoria muscolare e quindi di valutare l'integrità della corteccia motoria umana e delle vie motorie centrali, ma risultava anche non invasivo, sicuro e non doloroso, contrariamente alla stimolazione motoria elettrica (TME), introdotta nella pratica clinica da Merton e Morton solo pochi anni prima (1980).

La MS si basa sul principio dell'induzione elettromagnetica, scoperto e descritto per la prima volta da Michael Faraday nel 1831. La stimolazione magnetica transcranica (TMS), diretta sull'area motoria primaria, induce un'attivazione degli interneuroni eccitatori i quali, transinapticamente, inducono un potenziale d'azione a livello delle cellule piramidali di Betz e, attraverso il fascio piramidale, generano una risposta motoria registrabile con degli elettrodi di superficie posti sul ventre muscolare.

La TMS permette di valutare l'eccitabilità delle aree corticali motorie e di studiare la conduzione lungo le vie corticospinali.

L'utilizzo della stimolazione magnetica transcranica da un punto di vista terapeutico ha già trovato applicazione in diversi

campi: nella depressione (Figiel GS et al. 1998; Gorge MS et al. 2000), nella schizofrenia (Chibarro G et al. 2005; Lee S et al. 2005), nella fibromialgia (Sampson SM et al. 2006), nel campo della neuroriabilitazione e nel dolore post ictale (Olivieri et al. 2001; Fregni F et al. 2006) ect.

Più recente è l'applicazione di tale metodica in patologie urologiche in cui però viene utilizzata una stimolazione periferica: a livello paraspinale sacrale, o a livello del pavimento pelvico. Le patologie urologiche in cui è stata applicata questa metodica sono: la sindrome della vescica iperattiva (Bradshaw HDBJU Int. 2003 Jun;91(9):810-3), instabilità idiopatica del detrusore (McFarlane JP Br J Urol. 1997 Nov;80(5):734-41) e sindrome urgenza frequenza (Fujishiro T 2003).

Tali studi hanno comunque confermato un beneficio transitorio della stimolazione magnetica ripetitiva che già altri Autori hanno descritto per altre patologie.

Per CPPS (Chronic Pelvic Pain Syndrome) si intende la presenza di un dolore cronico in sede pelvica che duri da almeno tre mesi (Anderson RU, 2006). La CPPS viene tradizionalmente considerata come un disordine di pertinenza di vari organi pelvici e può, quindi, associarsi altre patologie quali: prostatite cronica, cistite interstiziale, orchialgia e/o epididimite, vulvodinia e/o vestibulite vulvare, proctalgia, "entrapment" del

nervo Pudendo. I pazienti sono soliti descrivere un dolore persistente, a partenza da pene, testicoli, perineo, prostata, vagina, retto, vescica, basso addome, con o senza disfunzioni sfinteriali e/o sessuali.

E' stato proposto che tali disfunzioni possano essere manifestazioni cliniche diverse di una medesima alterazione fisiopatologica, ma diverse sono le teorie fino ad ora formulate come la coesistenza di una disfunzione miofasciale dovuta ad un fenomeno di convergenza viscerosomatica. Tale fenomeno si dovrebbe al fatto che gli interneuroni del midollo spinale ricevono input sia somatici che viscerali. Stimoli somatici nocicettivi sarebbero così in grado di stimolare sia fibre nocicettive afferenti che fibre motorie efferenti in via riflessa, dando origine o amplificando uno stato di disfunzione miofasciale con formazione di trigger-point (J Jarrell, 2004).

Le CPPS spesso sono difficili da diagnosticare e resistenti ai trattamenti tradizionali non lasciando molte chance terapeutiche; ricordiamo, di seguito alcune terapie più utilizzate:

Gli **antibiotici** sono stati la prima, storica, arma di difesa utilizzata nella CPPS. I più utilizzati sono i fluorochinoloni, la ciprofloxacina e la levofloxacina, ma gli effetti benefici non sono distinguibili dagli effetti ottenuti mediante l'uso del placebo

(Schaeffer AJ et al. 2002; Nickel JC et al. 2003; Weidner W, 2004).

L'effetto farmacologico degli **α -bloccanti** è indirizzato nei confronti degli strati muscolari che, ricevendo un'innervazione adrenergica, appartengono alle pareti del collo vescicole e delle porzioni capsulare e ghiandolare della prostata. Questi farmaci vengono generalmente impiegati nell'ipertrofia prostatica benigna e per promuovere un più valido svuotamento vescicale in quei casi dove il deficit di svuotamento accompagna la CPPS. Farmaci impiegati sono l'alfuzosina (Mehic A et al. 2003), la tamsulosina (Nickel JC et al. 2004) e la terazosina (Cheah PY et al. 2003), con effetti maggiori rispetto al placebo.

Antinfiammatori e sostanze antiormonali:

Farmaci antinfiammatori fino ad ora utilizzati sono stati:

- a. Cernilton, estratto di pollini da varie piante, il cui meccanismo non è conosciuto ma si ipotizza un effetto antiandrogeno, al quale i pz affetti da prostatite cronica sembrerebbero rispondere in modo positivo (Rugendorff EW et al. 1993).
- b. Sodio pentosan-polisolfato, estratto dalle piante, prodotto semisintetico e derivato dall'eparina macromolecolare, di struttura simile ai glicosaminoglicani, promuove la produzione di mucopolisaccaridi da parte della parete interna vescicale, proteggendo così la mucosa vescicale da sostanze irritanti come ad esempio il K^+

- c. Finasteride, una sostanza antiormonale inibitrice della 5 α -riduttasi di 2° tipo, si sarebbe dimostrata utile nell'alleviare la sintomatologia a carico del tratto urinario inferiore (Kaplan et al. 2004).

Antidepressivi

L'Amitriptilina, un antidepressivo triciclico con una particolare attività neuromodulatrice, ha dimostrato di essere in grado di alleviare la sintomatologia nella vescica dolorosa e nella cistite interstiziale. Sebbene i meccanismi d'azione non siano del tutto noti, buona parte dei suoi effetti terapeutici sarebbero da attribuire all'induzione dell'inibizione presinaptica sull'uptake della Serotonina, modulando in questo modo le vie efferenti ed afferenti coinvolte nel dolore a partenza dalla vescica e nella sensazione di urgenza nello svuotamento della vescica (van Ophoven A et al. 2004).

Antiepilettici: il gabapentin anche ad alte dosi.

Estratti vegetali

La Quercitina è un flavonoide appartenente alla classe dei polifenoli, presenti in alte concentrazioni in cipolle, mele, tè verde, vino rosso e, in minor misura, nelle foglie verdi e nei fagioli. I bioflavonoidi posseggono proprietà antibatteriche, antifungine ed antinfiammatorie. La loro ben documentata proprietà antinfiammatoria risiede nella capacità di inibire la sintesi delle citochine e delle chemochine, interferendo anche

nell'attivazione delle tirosinkinasi. Shoskes DA e coll (1999) hanno riportato nel loro studio un miglioramento della sintomatologia del 25% nel 67% dei pz trattati con Quercitina.

Biofeedback

Il biofeedback, insieme alla rieducazione comportamentale, è un approccio alternativo e non invasivo al "management" di problematiche urologiche quali infezioni ricorrenti del tratto urinario, vestibolite vulvare, prostatite cronica e CPPS (Doggweiler-Wiygul R e Sellhorn E, 2002). Tale metodica utilizza elettrodi di superficie che vengono collocati internamente ai canali rettale e vaginale. L'attività muscolare viene quindi tradotta in segnali acustici e visivi ed il pz viene educato a rilassare la muscolatura rapportandosi al proprio stato di contrazione. In due distinte comunicazioni Glazer e coll. (1995,1996) avrebbero usato, con un certo successo, tale metodica nella vestibulite vulvare, sottoclasse appartenente al gruppo della vulvodinia. Il razionale risiederebbe nell'osservazione che nel pz con vestibulite vulvare usualmente coesiste una iperirritabilità del piano muscolare pelvico, i cui muscoli sono soggetti ad un indebolimento nella loro funzione contrattile.

Approcci chirurgici

Alterazioni funzionali che coinvolgono le strutture muscolari del piano pelvico, ivi compresi fasce e guaine, possono anch'esse

portare ad un disturbo che si manifesta con la comparsa di dolore cronico. In letteratura sono riportati casi di dolore pelvico curato chirurgicamente per favorire il ripristino di un fisiologico supporto muscolare pelvico (Olerud S et al. 1984). In maniera analoga può essere curato il dolore pelvico da ernie discali lombo-sacrali, aderenze ed endometriosi (Miklos JR et al. 1998).

Infine in pz ove sia stato ricercato e dimostrato l'entrapment del n. pudendo, il suo sbrigliamento può portare alla risoluzione della problematica algica. Infatti la compressione di detto nervo può essere causa misconosciuta di dolore urogenitale ed anorettale, mimando così problematiche che sembrano trovare la propria causa in tutt'altra sede: coccigodinia, sindrome dell'elevatore dell'ano, vulvodinia e proctalgia idiopatica possono trovare una loro soluzione nello sbrigliamento chirurgico del n. pudendo (Ramsden CE et al 2003). Tre possibili siti di compressione sono stati identificati: 1° tra i legamenti sacrotuberoso e sacrospinoso, 2° nel canale di Alcock e 3° lungo il percorso del processo falciforme del legamento sacrotuberoso.

Riconoscere e diagnosticare questo tipo di patologia è di fondamentale importanza in quanto i pz possono rispondere molto bene anche alla sola terapia medica; infatti la scomparsa

del dolore, ad un anno di distanza dal blocco anestetico, perdura nel 60% dei casi (Robert R et al. 1998).

Tossina Botulinica

La tossina botulinica di tipo A viene usata in clinica da più di 20 anni per fini di cosmesi, per combattere il dolore di origine miofasciale e, ultimamente, anche nell'emicrania. Le ipotesi concernenti l'effetto terapeutico riguardano l'interruzione del circolo vizioso alla base del dolore, mediata dalla temporanea deafferentazione periferica dei muscoli striati dai nervi periferici (Mense S, 2004). Sebbene questa terapia abbia portato a risultati positivi, in casi con dolore pelvico associato a spasmo dei muscoli elevatori dell'ano (Jarvis SK et al., 2004) ed in casi con cistite interstiziale (Smith CP et al. 2004), possono verificarsi effetti collaterali dovuti alla diffusione o al sovradosaggio della tossina con ritenzione urinaria e/o astenia generalizzata (Leippold T et al. 2003). Inoltre con il passare del tempo si sviluppano anticorpi che rendono i successivi trattamenti inefficaci (Goschel H et al. 1997).

Nel nostro laboratorio la tossina botulinica è già stata utilizzata in tre casi (2 donne ed 1 uomo) affetti dolore a livello vulvo - vaginale nelle due donne e peritesticolare nell'uomo, in tutti e tre i casi con successo più o meno significativo tanto che due hanno ripetuto a distanza l'infiltrazione ed una ha poi potuto controllare la sintomatologia algica con la stessa terapia

farmacologia (gabapentin) che prima non aveva portato alcun giovamento.

Neuromodulazione

La stimolazione elettrica sulle radici dorsali del midollo spinale è in grado di modulare la conduzione del segnale elettrico lungo le radici. Questa metodica è stata applicata con un certo successo sulle radici sacrali S2-S3-S4 che provvedono alla innervazione del piano pelvico, della vescica e dell'uretra. La stimolazione diretta di S3 al punto di emergenza dal sacro è stata approvata dalla FDA per il "management" dell'urgenza, della frequenza e dell'incontinenza refrattarie alla terapia medica. Tale tecnica è ormai divenuta un'opzione terapeutica per il trattamento dei vari disturbi funzionali del basso tratto delle vie urinarie e nelle disfunzioni di pertinenza colon-proctologica.

Non è ancora del tutto chiarito il meccanismo d'azione della neurostimolazione sacrale, ma grazie a studi neuroradiologici e neurofisiologici si è riusciti ad avvalorare l'ipotesi che la neuromodulazione sacrale abbia sicuramente un'azione anche a livello centrale modulando le afferenze sensitive (Malaguti, 2003).

Tale metodica viene utilizzata in diverse patologie neurourologiche, dalla ritenzione urinaria all'incontinenza e la sua diversa applicabilità risiede anche nella possibilità di variare

i parametri di stimolazione, come la frequenza, permettendo di ottenere migliori risultati a seconda della patologia del paziente.

Ad oggi non sono presenti studi inerenti l'applicazione elettiva di della rMS nel dolore cronico pelvico perineale (CPPS); è presente un solo lavoro di Leippold (et al. 2005) nel quale viene applicata la rMS solo a livello sacrale in un gruppo di pazienti con CPPS IIIb (prostatite cronica non infiammatoria); gli Autori, in questo studio, concludono affermando che il beneficio clinico è limitato alla durata della seduta di stimolazione, non si assiste ad una prolungata remissione dei sintomi, per cui questa tecnica non può essere raccomandata come opzione terapeutica.

La rMS nel dolore cronico di origine periferica

Caratteristiche della rMS

La stimolazione magnetica ripetitiva (rMS) applicata al sistema nervoso periferico può indurre un sollievo della durata di vari giorni in casi di dolore muscoloscheletrico (Pujol et al. 1998). Sebbene i meccanismi non siano ancora stati definiti, Pujol e coll. (1998) hanno ipotizzato che la rMS possa condividere con la Stimolazione Nervosa Elettrica Transcutanea (TENS) il meccanismo fisiopatologico di remissione dal dolore che si baserebbe su azioni sia a livello periferico, sia a livello centrale.

- L'effetto sul sistema nervoso periferico (SNP) si esplicherebbe attraverso un rallentamento indotto sulle fibre nervose afferenti sia di grande che di piccolo calibro (Torebjork and Hallin 1974, Walsh et al. 1995; Stanton-Hicks e Salamon 1997).
- Sul sistema nervoso centrale (SNC) l'effetto della TENS e forse della rMS, sarebbe quello di un'azione inibitoria sui neuroni del midollo spinale appartenenti alle lamine I, II e V, i quali normalmente scaricano in risposta a stimoli nocicettivi provenienti dalla periferia. (Melzack e Wall 1975; Kerr 1975). Inoltre potrebbero essere attivati anche sistemi inibitori sovraspinali diretti nei confronti dei neuroni spinali nocicettivi (Kovačević-Ristanović et al. 1991). A tutto questo si aggiungano gli studi di Heldmann e coll. (2000) i quali hanno

dimostrato che stimolazioni prolungate di rMS sono in grado di indurre cambiamenti a lungo termine nell'attività della corteccia cerebrale somatosensoriale primaria e secondaria, nella modulazione degli input afferenti.

Rispetto alla TENS i vantaggi della rMS sono molteplici:

- Si possono applicare elevate intensità di stimolazione, arrecando scarso fastidio ai pz.
- La possibilità di applicare elevate intensità di stimolazione si unisce alla possibilità di stimolazione veicolata da coil circolari concavi, il cui fuoco della parabola magnetica raggiunge strati e fasce muscolari più profondi, non raggiungibili dalla TENS, la cui corrente elettrica viaggia superficialmente.
- La rMS, oltre ad arrecare poco fastidio al pz durante la stimolazione, è priva dei potenziali effetti collaterali di una TENS mal eseguita, come ad esempio le ustioni.

Protocolli utilizzati

Smania N e coll. (2003) hanno applicato la rMS nella sindrome dolorosa miofasciale, una delle cause più frequenti di dolore muscoloscheletrico, che origina da uno o più muscoli e dalle loro fasce e che è caratterizzato dalla presenza di punti maggiormente sensibili, definiti come "Trigger Point" (TPs), ubicati all'interno delle zone muscolari più dolorose (Travel e Simons 1983).

Nella metodica utilizzata da Smania e coll. (2003, 2005) è stata utilizzata una rMS alla frequenza di 20 Hz in treni da 5 sec. con 100 stimoli per treno per un totale di 4000 stimoli per sessione. Le sessioni, ciascuna di 20 minuti, si sono svolte dal Lunedì al Venerdì per 2 settimane, per un numero totale di 10 sessioni. I coil utilizzati sono stati uno focale a farfalla ed uno circolare (non concavo) da 16 cm. La potenza dello stimolo erogato è stata di volta in volta determinata in base alla percezione soggettiva dei pz: gli Autori sono partiti da una potenza del 15% rispetto alla massima erogabile e sono saliti del 2% di volta in volta, fino a quando il pz non affermava di percepire una significativa sensazione di stimolazione locale, in assenza di eccessivo fastidio. La media di stimolazione erogata dal coil a farfalla è stata del $25 \pm 5.1\%$, mentre per il coil circolare è stata del $20.5 \pm 4.4\%$. Smania e coll. (2003) affermano che la scelta del tipo di coil da utilizzare si è basata sulle considerazioni di Rothwell e coll. (1991) e di Ruohnen e coll. (1996), secondo i quali i campi magnetici generati dai coil circolari sarebbero i più idonei per interagire con le banderelle muscolari rigide ed ipertrofiche, bande tau (Travell Jg et al. 1983; Testa M et al. 2003), presenti nelle miofasciti, mentre il campo generato dal coil a farfalla sarebbe più idoneo nell'interazione con i TPs. Di 18 pz trattati, sofferenti di sindrome miofasciale al muscolo trapezio, 9 hanno ricevuto uno stimolo sham mentre 9 lo

stimolo reale. Nei 9 con stimolo autentico il risultato è stato terapeutico: la riduzione della sintomatologia dolorosa era presente ad 1 settimana e ad 1 mese successivi il termine della terapia.

Gli Autori concludono ipotizzando che, sebbene gli effetti dei campi magnetici sui tessuti biologici siano largamente non conosciuti (Valbona et al. 1997), essi possano interrompere un circolo vizioso che porta al mantenimento delle alterazioni morfostrutturali muscoloscheletriche tipiche della sindrome miofasciale (Porta et al. 1998); in altre parole il dolore può sostenere le anomalie tipiche della sindrome miofasciale e tali anomalie sostenere il dolore.

La rMS può quindi agire in due modi: diminuire la sensazione dolorosa, attenuare le anomalie anatomiche muscolari (TPs e bande tau), dunque spezzare tale circolo vizioso permanente.

Smania N e coll. (2005) hanno condotto uno studio con l'ausilio di una metodica di stimolazione analoga alla precedente (Smania N et al. 2003), nel quale sono stati trattati 43 pz sofferenti di sindrome miofasciale al muscolo Trapezio e paragonati i risultati con quelli ottenuti dalla TENS. I pz non hanno tratto alcun beneficio dalla TENS mentre tutti hanno risposto con un sollievo della sintomatologia dolorosa che si è prolungata a uno e tre mesi successivi la terapia con rMS.

Nello studio pilota di Sato e Nagai (2002) è stata utilizzata, su 4 pazienti con nevralgia del n. pudendo ed 1 paziente con sciatalgia, una metodica di stimolazione che prevedeva la somministrazione di 30-50 stimoli magnetici, in sessione singola, alla potenza del 75% di 1.5 Tesla, a 0.5 Hz. Tale stimolazione veniva effettuata in regione sacrale e durava circa 2 minuti. Il sollievo dal dolore variava da 30' a 56 gg.

I maggiori studi condotti sulla rMS utilizzano protocolli di stimolo diversi, variabili, non standardizzati; tale difficoltà nasce dai diversi parametri che caratterizzano la metodica stessa:

- Frequenza
- Potenza degli stimoli magnetici somministrati
- Forma d'onda, bifasica o monofasica
- Numero di impulsi per treno di stimoli
- Numero di treni
- Intervallo di tempo che deve intercorrere tra un treno e l'altro
- Numero totale di impulsi somministrati in una seduta di stimolazione
- Sito di stimolazione
- Tipo di coil utilizzato
- Numero totale di sedute, distribuzione temporale nell'arco della settimana e numero totale delle settimane.

Le 10 caratteristiche elencate sono fondamentali per la descrizione di un qualsiasi studio che utilizzi la rMS, sia nella valutazione di trial clinici che di ricerca neurofisiologica e/o di neuroimaging. Va infine ricordato che l'adozione di diversi parametri di stimolazione comporta una diversa efficacia di stimolo.

Al momento non ci sono purtroppo dati in letteratura sulla possibile applicazione di tale metodica come terapia della CPPS, né tanto meno sono stati proposti protocolli specifici in tal senso.

Poiché lavoriamo presso l'Unità Spinale di Firenze in stretto rapporto con il Servizio di Neurourologia ci si siamo trovati spesso a dover studiare da un punto di vista neurofisiologico pazienti provenienti dal loro ambulatorio ma anche da altri centri (in particolare del dolore) che presentavano una sintomatologia a tipo CPPS che non hanno trovato giovamento dalle varie terapie loro prescritte. Questo studio pilota nasce anche dall'esigenza di trovare un'alternativa terapeutica efficace e non invasiva per il trattamento delle CPPS.

SCOPO

Mancando una terapia definitiva ed efficace in grado di dare una risposta soddisfacente nella CPPS abbiamo deciso di applicare a scopo terapeutico la rMS in questa patologia cronica.

Questo studio pilota si propone di valutare l'efficacia della stimolazione magnetica ripetitiva nel trattamento delle CPPS e di valutare un'eventuale azione propedeutica ad altre terapie utilizzate in questa patologia, come ad esempio la neuromodulazione sacrale.

Materiali e metodi

In questo studio abbiamo selezionato 38 pazienti (pz), 30 femmine e 8 maschi di età compresa tra i 25-80 anni (età media 57,5) afferenti all' UO di NeuroUrologia e alla sezione di Neurofisiopatologia presso l'Unità Spinale-CTO-Careggi.

Tutti i pazienti studiati soffrono da almeno 2 anni (minimo 2, massimo 20) di CPPS e sono stati indagati dal punto di vista neuroradiologico, urodinamico e neurofisiologico. Quest'ultimo comprende, nel nostro laboratorio, una batteria di esami ben definita: Riflesso Sacrale (con stimolazione a livello clitorideo o penieno e derivazione dal mm. sfintere esterno dell'ano e/o bulbocavernoso); potenziali evocati sensitivi (PES) con stimolazione a livello clitorideo/penieno e/o del canale anale (e quando necessario anche a livello vaginale e dello sfintere uretrale); potenziali evocati motori (PEM) con derivazione dal mm. sfintere anale esterno e/o bulbocavernoso; risposta simpatico cutanea derivata bilateralmente dal piano perineale (SSR); EMG del mm. bulbo cavernoso e sfintere anale esterno, esplorato nei suoi vari quadranti; EMG/ENG/SSR (e se necessario PES/PEM) arto/i inferiori.

Nella nostra casistica sono presenti pazienti che oltre al dolore pelvico cronico (31 pazienti), presentano disturbi sfinterici urinari e/o anali (aumento della frequenza minzionale, stipsi..)

che hanno riferito beneficio clinico anche per queste problematiche. In tal senso abbiamo inserito nel gruppo di pazienti studiati, anche 3 pazienti con un quadro di sindrome della vescica iperattiva asciutta in assenza di dolore pelvico.

Il nostro studio prevede una doppia sede di stimolazione magnetica ripetitiva localizzata sia a livello paraspinale sacrale sia a livello perineale, eseguite entrambe nella stessa seduta.

Le sedute hanno una frequenza bisettimanale per un totale di 10 (la durata complessiva di un ciclo è di 5 settimane); ogni singola seduta ha una durata complessiva di circa 30'.

Per valutare i benefici clinici, abbiamo utilizzato la scala VAS (Visual Analogic Score) somministrata all'inizio di ogni singola seduta di trattamento e come follow up a 1 e a 6 mesi dal termine dell'intero ciclo terapeutico. La VAS è stata somministrata ai soli pazienti che presentano un quadro di dolore pelvico perineale (31 pazienti) mentre i restanti 3 con un aumento della frequenza minzionale sono stati monitorati con il conteggio delle minzioni nell'arco delle 24 ore e con l'esame uroflussimetrico eseguito all'inizio e al termine del trattamento. Molti Autori hanno già utilizzato la VAS per la valutazione del beneficio clinico di tale metodica (Voorham-van der Zalm PJ et al. 2006)

Abbiamo, inoltre, ritenuto utile introdurre nello studio il test SF36 per meglio valutare la qualità di vita del paziente.

Entrambi stati somministrati all'inizio, alla fine dell'intero ciclo terapeutico e come follow up a 1 - 6 mesi dal termine dello stesso.

Abbiamo utilizzato, con piccole modifiche, il protocollo di stimolazione descritto da Smania e coll. (2003) per la sede a livello perineale e quello di Nagai e coll. (2002) per la sede paraspinale, in quanto questi sono i due studi che hanno ottenuto migliori risultati, il primo nel dolore miofasciale ed il secondo nella nevralgia del n. pudendo.

Le caratteristiche dei protocolli utilizzati per la stimolazione paraspinale e periferica sono riassunte nella tabella 1.

Lo stimolatore magnetico utilizzato è il modello R30+M MAG PRO della Medtronic (Fig. 1).

I coil utilizzati (Fig. 2) sono: il circolare (a) per la rMS in sede paraspinale, il coil circolare (b) ed il coil parabolico (c) nella rMS perineale.

**Fig.
1-2**

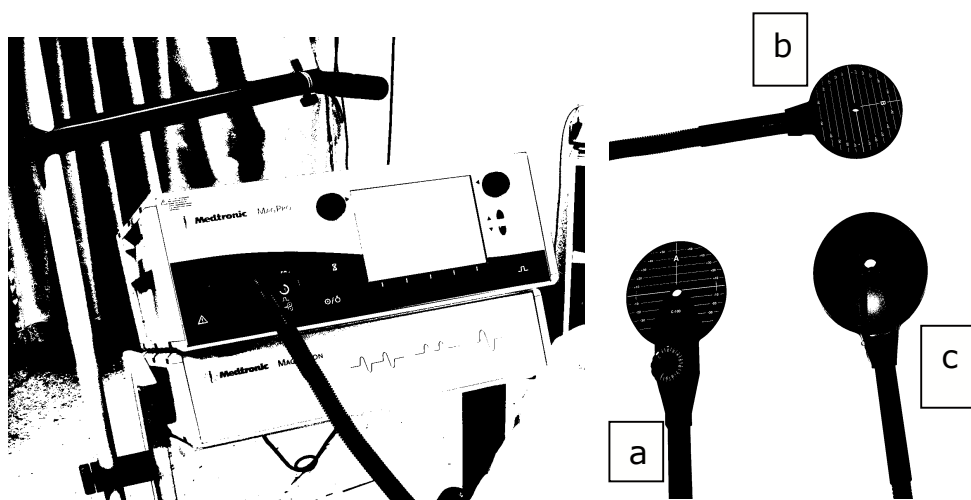


Tabella 1

rMS	Stimolo Perineale	Stimolo Paraspinale
Coil	Circolare (Ø 130mm)- Parabolico (Ø 140 mm)	Circolare (Ø 120 mm)
Frequenza (pps)	10	0,5
Potenza** (%- A/µsec.)	50-77	80-135
Forma d'onda	Bifasica	Bifasica
Treni (n)	20	2
Impulsi per treno (n)	50	100
Intervallo intertreno (sec)	5	60
Cicli (n)	2	1
Intervallo interciclo (sec)	60	/
Totale impulsi (n)	2000	200
Tempo di stimolazione (min)	7'26"	7'36"

** Percentuale della potenza massima erogabile, correlata al rapporto $\Delta i/\Delta t$

Neuromodulazione sacrale (NMS)

Alcuni dei pazienti arruolati nel nostro studio si sono sottoposti precedentemente alla NMS, con stimolazione sub continua della radice sacrale S3 non ottenendo benefici clinici significativi da tale terapia. Pertanto abbiamo ritenuto utile sottoporre tali pazienti alla rMS al fine di confrontare l'efficacia clinica delle due tecniche o di considerare un'eventuale associazione.

Riportiamo quindi, alcuni cenni sulla tecnica di neurostimolazione sacrale della radice S3. Questa è una metodica si avvale di tre passaggi il primo dei quali PNE (Peripheral Nerve Evaluation) viene effettuato come test per valutare l'eventuale beneficio del paziente e decidere se procedere con i passaggi successivi: I e II tempo.

Il PEN TEST viene effettuato in regime di day hospital in anestesia locale (lidocaina 1% iniettata a livello sottocutaneo e periostio- Kennet et al.); successivamente viene introdotto un ago elettrodo nel forame sacrale corrispondente ad S3 e collegato ad un generatore esterno; vengono quindi valutate le risposte sensitive e motorie alla stimolazione acuta (contrazione del m. Sf. Anale esterno e del m. flessore dell'alluce). Il paziente porterà lo stimolatore esterno per circa 7-10 giorni durante i quali valuterà l'eventuale beneficio clinico. Solo successivamente si procederà al I tempo che prevede il

posizionamento, sotto controllo radiologico, di un elettrodo autofissante; sarà sempre presente lo stimolatore esterno, ma consente di avere tempi di valutazione più lunghi (1-2 mesi) e di osservare benefici più tardivi.

Infine il II tempo permette di inserire un piccolo generatore nel sottocute, collegato sempre all'elettrodo precedentemente introdotto, ma, ora il paziente potrà controllare i parametri di stimolazione con un piccolo telecomando esterno.



Risultati

Tutti i pazienti sottoposti a terapia non hanno mostrato peggioramenti clinici.

4 pazienti hanno interrotto il ciclo di trattamento perché non sopportavano il tipo di stimolo.

Nessuno dei restanti 34 pazienti ha manifestato un peggioramento della sintomatologia dolorosa così che hanno concluso l'intero ciclo di trattamento.

Il valore VAS medio iniziale dei 31 pazienti con dolore pelvico perineale è di 6,67 ($\pm 2,3$ DS).

A fine ciclo sono migliorati 20 pazienti (58,8%), mostrando una riduzione del punteggio VAS passando da un valore medio iniziale di 6,8 ($\pm 2,5$ DS) ad un valore medio finale di 4,15 ($\pm 2,78$ DS).

Valutando i dati raccolti ad 1 mese dal termine del trattamento, abbiamo notato che sono migliorati 22 pazienti (70%) (VAS media 4,4 $\pm 2,63$ DS), mentre i pazienti migliorati a 6 mesi sono diventati 16 (su un totale di 28 pz che hanno completato il follow up- (57%) (VAS media 4,31 $\pm 2,79$ DS); di questi 16 pazienti, 15 hanno mantenuto un miglioramento pressoché stabile dalla fine del ciclo, solo 1 paziente è migliorato dopo il 1 mese.

Riportiamo di seguito tre tabelle riassuntive che confrontano il valore medio del punteggio VAS dei pazienti migliorati (al termine del trattamento, ad 1 e a 6 mesi dal termine) con il valore medio del punteggio VAS degli stessi pazienti all' inizio del trattamento.

Al termine del trattamento sono migliorati 20 pz : 58,8%

	VAS inizio trattamento	VAS fine trattamento
Media	6,8 (\pm 2,5 DS)	4,15 (\pm 2,78 DS)

Ad 1 mese dal termine del trattamento sono migliorati 22 pz:
70%

	VAS inizio trattamento	VAS a 1 m dal trattamento
Media	7,0 \pm 2,42 DS	4,40 \pm 2,63 DS

A 6 mesi dal termine del trattamento sono migliorati 16 pz (su
28 pz totali): 57%

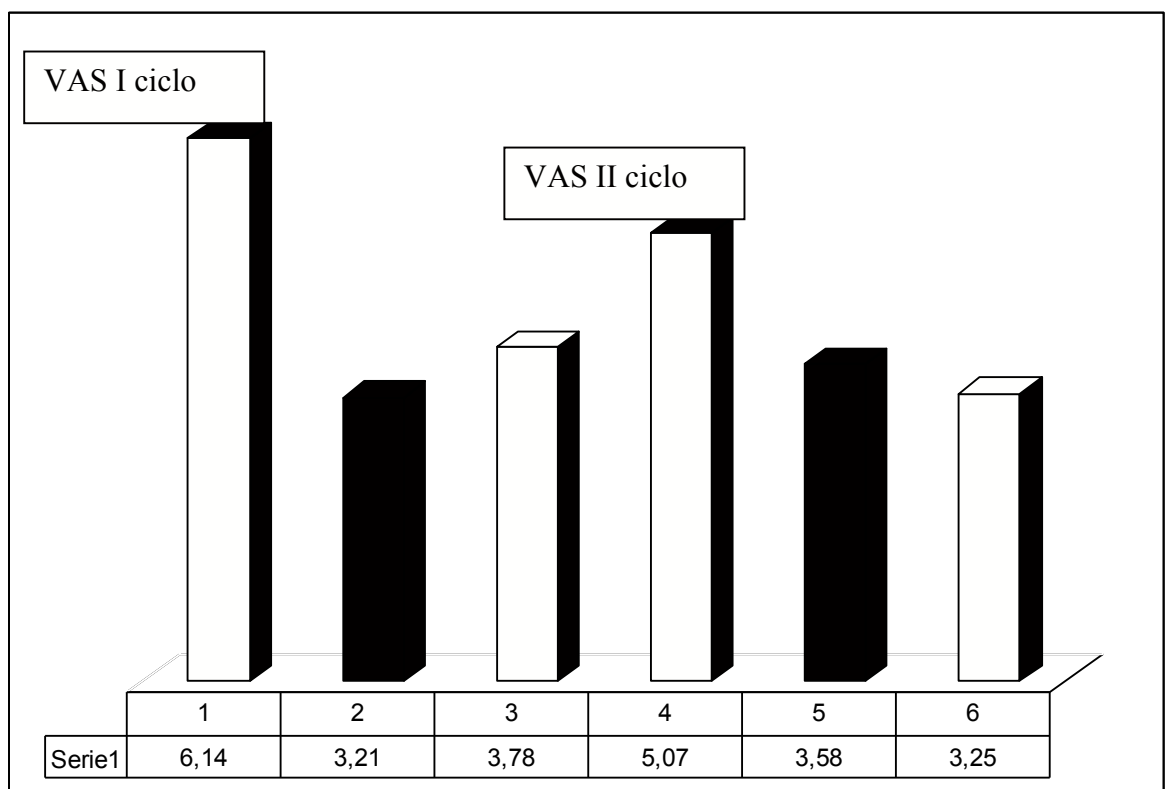
	VAS inizio trattamento	VAS a 6m dal trattamento
Media	6,93 \pm 2,25 DS	4,31 \pm 2,79 DS

Inoltre 7 pazienti hanno eseguito un secondo ciclo di sedute; di questi 6 sono migliorati a fine ciclo, passando da un valore VAS medio iniziale di 5,07 ($3,49 \pm DS$) ad un valore VAS medio finale di 3,58 ($\pm 3,95 DS$); il loro miglioramento è stato stabile fino al primo follow up (1 mese) mostrando un ulteriore lieve riduzione del punteggio VAS: VAS medio finale 3,25 ($\pm 4,09 DS$)

Gli stessi pazienti presentavano, al primo ciclo un valore VAS medio iniziale di 6,14, di 3,21 a fine ciclo e di 3,78 ad 1 mese.

Tutti i pazienti riferiscono di aver trovato beneficio anche dal secondo ciclo.

Tab 2: in rosso è espresso il valore VAS medio ad inizio ciclo, in blu il valore VAS medio a fine trattamento ed in verde il valore VAS medio a distanza di 1 mese.



Come si può notare dal grafico, i pazienti sottoposti al secondo ciclo di stimolazioni mostrano valori VAS sensibilmente inferiori ai corrispettivi del primo ciclo di trattamento.

Va inoltre ricordato che un paziente, in lista per l'intervento di neuromodulazione sacrale, è migliorato e l'intervento è stato rimandato.

Infine dei rimanenti 3 pazienti con un quadro di sindrome della vescica iperattiva asciutta, solo una ha significativamente ridotto la frequenza minzionale passato da 9-10 a 5 volte die fin dal termine del trattamento e rimanendo stabile fino al follow up a 6 mesi; inoltre la paziente ha riferito un beneficio clinico sia sulla continenza che sul tono muscolare pelvico con miglioramento della curva flussimetrica. Le restanti 2 pazienti non hanno ridotto significativamente la frequenza minzionale, ma in una delle due abbiamo ottenuto, comunque, un miglioramento dei parametri flussimetrici.

Flussometria pre



Flussometria post



Dei 34 pazienti studiati, 4 sono stati precedentemente sottoposti a neurostimolazione sacrale (PNE test), senza però ottenere benefici clinici significativi; di questi, 3 non hanno ottenuto benefici dal nostro trattamento, mentre un paziente, con aumento della frequenza minzionale, è migliorato

riducendo la frequenza e riportando, inoltre, un miglioramento significativo anche della curva uroflussometrica.

Per quanto riguarda i risultati del test SF 36 possiamo affermare che il gruppo di pazienti studiati risulta avere punteggi basali inferiori ai valori normali, cioè percepisce il suo stato di salute come inferiore al normale (Grafici); al primo follow up (1 mese) abbiamo notato un miglioramento che riguarda tutte le categorie studiate dal test anche se solo 3 voci raggiungono la normalità; tale miglioramento continua ed è evidente anche al secondo controllo ove ben 5 categorie hanno punteggi considerati nella norma e tra queste è compresa anche il dolore fisico che all'inizio era molto al di sotto dei valori di normalità.

Grafici:

In ascissa abbiamo 8 categorie indagate dal test SF36:

1= Attività fisica

2= Limitazione ruolo funzionale

3= Dolore fisico

4= Salute generale

5= Vitalità

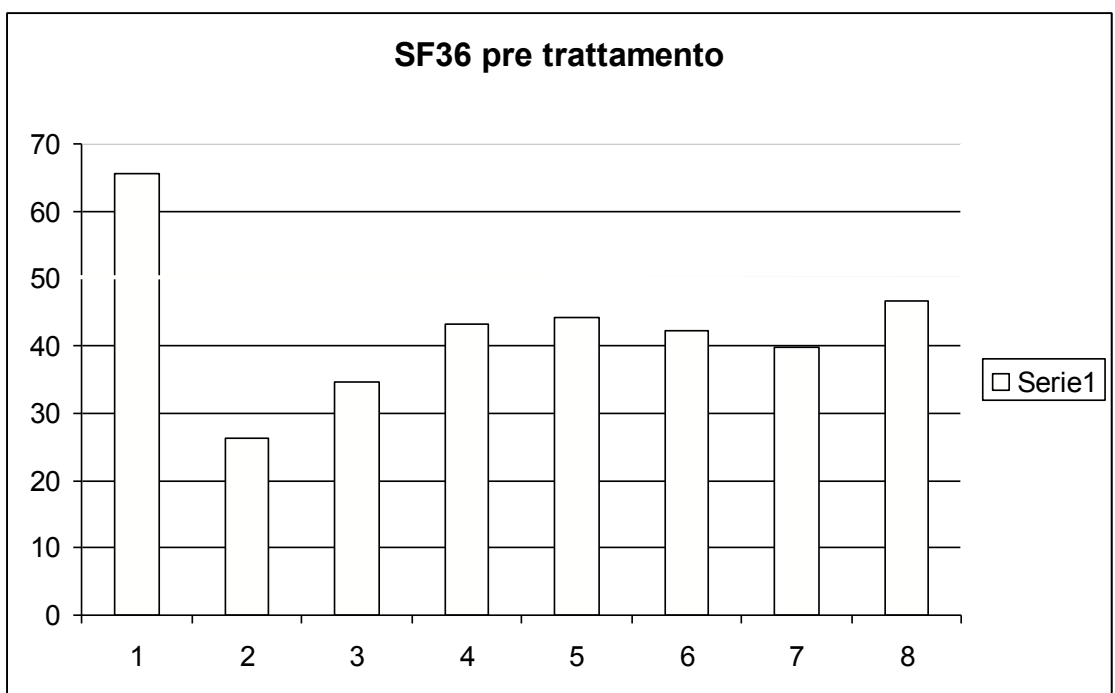
6= Attività sociali

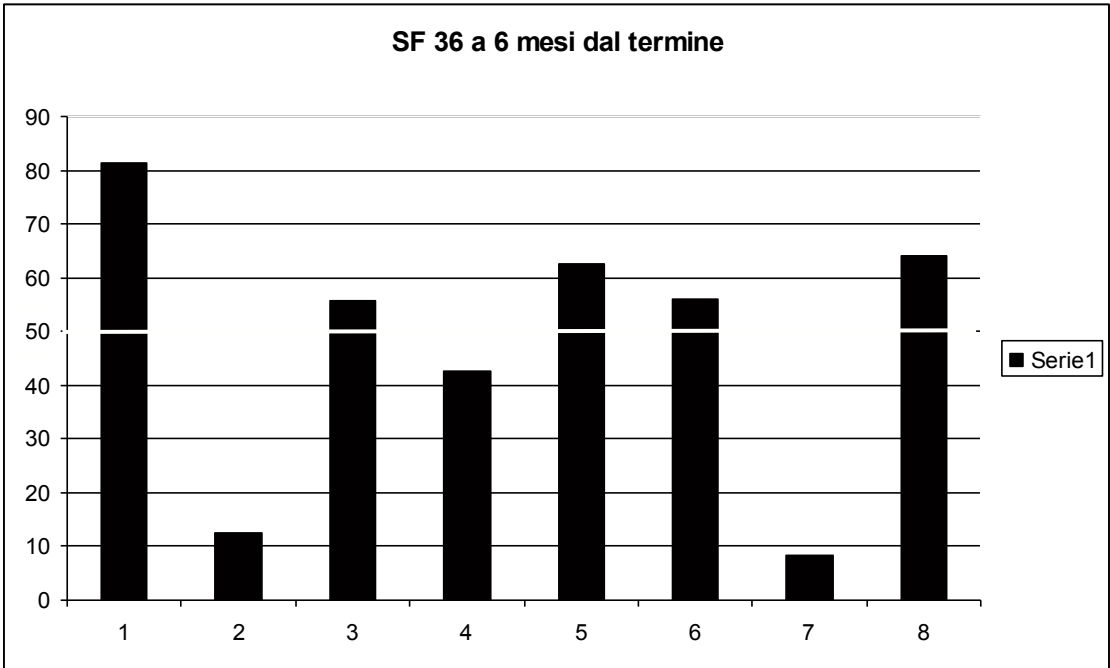
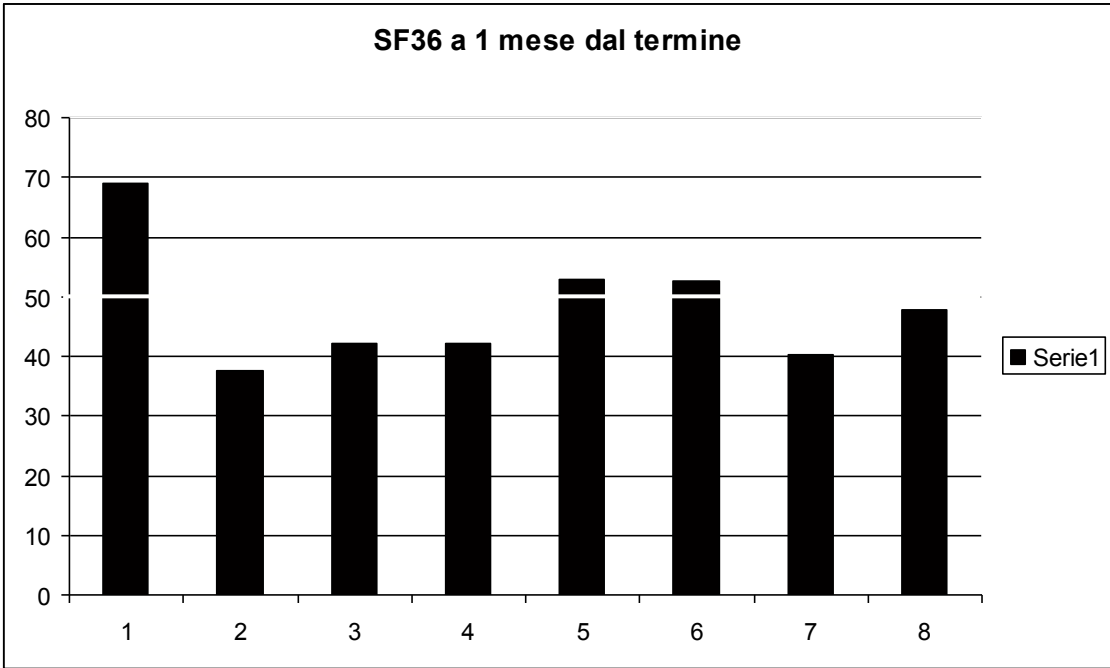
7= Limitazione ruolo emotivo

8= Salute mentale

In ordinata è indicata la media dei punteggi del gruppo di pazienti studiati.

Il valore 50 corrisponde al valore considerato normale: al di sotto di tale valore si percepisce lo stato di salute inferiore alla media, viceversa al di sopra si percepisce come superiore alla media.





Conclusioni

I nostri risultati confermano i dati già presenti in letteratura che descrivono un beneficio temporaneo in altre patologie algiche e non, trattate con la stimolazione magnetica ripetitiva.(Fujishiro T, Bradshaw HD, McFarlane JP).

Vogliamo inoltre sottolineare come per la prima volta una metodica neurofisiologica si pone non solo come tecnica diagnostica ma anche terapeutica.

Da una prima analisi dei nostri dati, possiamo affermare che i miglioramenti clinici riferiti dai pazienti sembrano essere duraturi: in alcuni pazienti, infatti, il beneficio inizia a metà del ciclo e permane in modo continuativo anche dopo il termine dell'intero trattamento. Tali risultati sembrano essere differenti rispetto a quelli trovati da Lippold et al. nello studio condotto sulle CPPS IIIb (2005) in cui i benefici si limitavano alla sola durata della seduta di stimolazione; va comunque specificato che in tale studio la sede di stimolazione è singola, ovvero a livello paraspinale- sacrale; inoltre, a dimostrare la grande quantità di variabili che caratterizzano tale metodica, in questo studio, gli Autori, che utilizzano un protocollo un po' diverso dal nostro, eseguono una sola seduta la settimana per un totale di 10 sedute.

Tuttavia anche nel nostro studio diversi pazienti hanno riferito un beneficio durante la seduta di stimolazione, di durata variabile durante le prime applicazioni ma in alcuni di loro questo effetto benefico è rimasto stabile e si è protratto nel tempo; tale effetto potrebbe, almeno in parte, essere dovuto anche all'associazione della doppia stimolazione (periferica e paraspinale) che abbiamo effettuato e della quale non sono riportati dati in letteratura anche in riferimento ad altre patologie.

Poiché la CPPS è una diagnosi che comprende un concetto clinico e non eziologico, la spiegazione alla diversa risposta terapeutica può risiedere in una diversa, non individuata, eziologia.

Il dolore può avere origine da strutture poste eccessivamente in profondità nella pelvi, non raggiungibili dagli stimoli magnetici.

I miglioramenti sono stati evidenziati anche dal test SF36 che ha evidenziato un graduale miglioramento mantenuto anche nei follow up successivi.

Va inoltre ricordato che tre pazienti che assumevano farmaci antidolorifici quotidianamente, hanno gradualmente ma sensibilmente, ridotto la posologia.

Ricordiamo che in due casi, ad oggi, il miglioramento è stabile e dura da più di 18 mesi in modo continuativo; una delle due

pazienti era in lista per l'intervento di neuromodulazione sacrale, attualmente rimandato per la regressione della sintomatologia algica.

Va però considerato che la stimolazione magnetica è una tecnica che si avvale di molte variabili e andranno pertanto esaminati parametri di stimolazione diversi, come l'impiego di forme d'onda monofasiche rispetto alle bifasiche del presente studio, o l'utilizzo di stimolazioni che erogino minor potenza ma che consentano, contemporaneamente, un più duraturo periodo di stimolazione. Infatti l'attuale limite (presente in tutti gli stimolatori magnetici) del trattamento con treni ravvicinati di impulsi magnetici è dato dal surriscaldamento dei coil indotto dall'effetto Joule.

Questo dato impone un importante compromesso tra il numero e la potenza degli stimoli erogati.

Per quanto riguarda la tecnica di neuromodulazione sacrale, le sue maggiori indicazioni di applicazione risultano essere le disfunzioni urologiche e colon proctologiche, ma trova largo utilizzo anche nelle CPPS là dove oltre alla sintomatologia algica si associano disturbi sfinteriali.

I dati attualmente in nostro possesso non ci consentono di trarre dati statisticamente significativi e pertanto, il nostro studio necessita di un ampliamento della casistica.

Il nostro studio, nonostante la necessità di un ampliamento della casistica e la necessità di confrontare i risultati con quelli relativi ad un gruppo di controllo trattati con uno stimolatore sham per valutare l'effetto placebo, appare molto promettente così che la rSM potrà essere proposta come una valida alternativa di terapia nella CPPS ed in altre patologie caratterizzate da una disfunzione colonproctologica o del tratto genito-urinario.

Bibliografia

Barker AT. et al. "Non invasive magnetic stimulation of human motor cortex". Lancet 1985; 1: 1106-7

Chiabarro G. et al " repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenic patient reporting auditory hallucinations". Neurosci. Lett. 2005;383: 54-57

Figiel GS. Et al " the use of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in refractory depressed patients". J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1998; 10: 20-5

Gorge MS et al: " A controller trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression". Biol Psychiatry 2000; 48: 962-70

Lee S et al. " A double blind study showing that two weeks of daily repetitive TMS over the left or right temporo parietal cortex reduces symptoms in patients with schizophrenia who are having treatment refractory auditory hallucinations" Neurosci Lett 2005; 376: 177-181

Sampson SM et al. "Slow-frequency rTMS reduces fibromyalgia pain" Pain Med 2006 7(2): 115-118

Olivieri et al. " rTMS of the unaffected hemisphere transiently reduces contralesional visual spatial neglect" Neurology 2001; 57: 1338-40

Fregni F et al. "A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia." Arthritis Rheum 2006 Dec; 54 (12): 3988-98

Bradshaw HDBJU Int. 2003 Jun;91(9):810-3

Jarrell J: Myofascial dysfunction in the pelvis. Current Pain in Headache Reports. 2004, 8: 452-456.

Schaeffer AJ et al." Overview summary statement, diagnosis, management of chronic prostatitis/ Chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS)"Urology 2002 60: 1-4

Nickel JC et al. "Leukocytes and bacteria in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome compared to asymptomatic controls" J. Urol 2003 170: 818-822

Weidner W et al. "Treating chronic prostatitis: antibiotics no, alpha blockers maybe", Ann Intern Med 2004; 141:639-640.

Nickel JC et al. "Levofloxacin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: a randomized placebo control multicenter trial" Urology 2003 62: 614-617

Cheah PY et al. "Terazosin therapy for Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, placebo controlled trial" J. Urol. 2003 169: 592-96.

Rugendorff EW et al. 1993). Results of treatment with pollen extract (Cernilton N) in chronic prostatitis and prostatodynia Br J Urol. 1993 Apr;71(4):433-8

van Ophoven A et al. 2004 A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis. J Urol. 2004 Aug;172(2):533-6.

Doggweiler-Wiygul R Interstitial cystitis, pelvic pain, and the relationship to myofascial pain and dysfunction: a report on four patients World J Urol. 2002 Nov;20(5):310-4. Epub 2002 Oct 8

Doggweiler-Wiygul R e Sellhorn E, 2002 Role of behavioral changes and biofeedback in urology. World J Urol. 2002 Nov;20(5):302-5. Epub 2002 Oct 26

Olerud S et al. "Symphysiodesis with a new compression plate" Acta Orthop Scand 1984 55: 315-318.

Mikols JR. et al. "Sciatic hernia as a cause of chronic pelvic pain in women". Obstet Gynecol 1998. 91: 998-1001.

Ramsden CE et al 2003 Pudendal nerve entrapment as source of intractable perineal pain. Am J Phys Med Rehabil. 2003 Jun;82(6):479-84

Jarvis SK et al. Pilot study of botulinum toxin type A in the treatment of chronic pelvic pain associated with spasm of the levator ani muscles". 2004. Aust NZ J Obstet Gynecol 44: 46-50

Mense S, " Neurobyological basis for the use of botulinum tpxin in pain therapy" J Neurol 2004 251 (Suppl. 1): 11-17

Leippold T et al. " Botulinum toxin as a new therapy option for voiding disorder: current state of art" 2003 Eur Urology 44: 165-174

Pujol et al. " The effects of repetitive magnetic stimulation on localized musculoskeletal pai". Neuroreport 1998;9: 1745-48

Torebjork and Hallin " Resposes in human A and C fibres to repeated electrical intradermal stimulation". J Neurol Neurosurg Psychiatry 1974;37:653-664

Walsh et al."Transucaneous electrical nerve stimulation. Relevance of stimulation parameters to neurophysiological and hypoalgesic effects" Am J Phys Med Rehabil 1995;74: 199-206

Stanton-Hicks e Salamon " stimulation of central and peripheral nervous system for the control of pain". J Clin Neurophysiol 1997; 14: 46-62.

Melzack e Wall "Pain mechanism: a new theory" Science 1975; 150: 971-979

Kerr et al. " Pain: a central inhibitory balance theory" Myoclin Proc 1975 50: 685-690.

Smania N e coll. "The effect of tow different rehabilitation treatments in cervical dystonia: preliminary result in four patients" Funct Neurol 2003 18(4): 219-225

Smania N. et all "Repetitive magnetic stimulation: a novel therapeutic approach for myophascial pain syndrome" J Neurol 2005 252(3): 307-314.

Rothwell e coll. " Stimulation of the human motor cortex through the scalp" Exp. Physiol 1991; 76: 159-200.

Ruohnen e coll." Transverse-field activation mechanism in magnetic stimulation of peripheral nerves" Electroenceph. Clin Neurophysiol 1996,101: 167-174

Travell Jg et al. " Myofascial pain and dysfunction. The trigger points manual-the upper parts of the body" Baltimore, MD, 1983p 5-164.

Valbona et al. "response of pain to static magnetic fields in postpolio patients: a double blind pilot study" Arch Phys Med Rehabil 1997; 78: 1200-1203

Porta et al. " The rationale and results of treating muscle spasm and myofascial syndrome with botulinum toxin type A" *Perfusion Dig* 1998; 8:346-352

Sato T e Nagai H." Sacral magnetic stimulation for pain relief from pudendal neuralgia and sciatica". *Diseases of the colon and rectum*. 2002.45: 280-82

McFarlane JP,et al." Acute suppression of idiopathic detrusor instability with magnetic stimulation of the sacral nerve roots." *Br J Urol*. 1997 Nov;80(5):734-41.

Bradshaw HD,et al " The acute effect of magnetic stimulation of the pelvic floor on involuntary detrusor activity during natural filling and overactive bladder symptoms." *BJU Int*. 2003 Jun;91(9):810-3.

Fujishiro T,et al "Magnetic stimulation of the sacral roots for the treatment of urinary frequency and urge incontinence: an investigational study and placebo controlled trial" *J Urol*. 2002 Sep;168(3):1036-9. Comment in: *J Urol*. 2003 May;169(5):1800-1.

Quek P. "A critical review on magnetic stimulation: what is its role in the management of pelvic floor disorders?" *Curr Opin Urol*. 2005 Jul;15(4):231-5.

Malaguti, Spinelli et al "Neurophysiological evidence may predict the outcome of sacral neuromodulation" *J. urol* vol 170, 2323-2326 december 2003

Leippold T, et al." Sacral magnetic stimulation in non-inflammatory chronic pelvic pain syndrome." *BJU Int*. 2005 Apr;95(6):838-41.

Voorham-van der Zalm PJ et al." Effects of magnetic stimulation in the treatment of pelvic floor dysfunction." *BJU Int*. 2006 May;97(5):1035-8.

Manganotti P,et al. "Repetitive magnetic stimulation of the sacral roots for the treatment of stress incontinence: a brief report." *Eura Medicophys*. 2007 Sep;43(3):339-44. Epub 2007 Jan 30. *rev Urol*. 2002; 4 Suppl 1: S36-43 *Neuromodulation for the treatment of refractory interstitial Cystitis*

Comiter CV. Sacral neuromodulation for the symptomatic treatment of refractory interstitial cystitis: a prospective study. J. Urol 169:1369-1373

Khedr EM, Kotb H, et al " longlasting analgic effects of daily session of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain" J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005 Jun 76(6): 833-8

Lefaucher JP et al " neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic stimulation depends on the origin and the side of pain " J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004a; 75: 612-16

Lefaucher JP et al" neurogenic pain controlled for more than a year by monthly session of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. Neurophysiol Clin 2004b; 3: 91-5

Lombardi G. et al "Effetti sulla funzione urinaria, colonrettale e sessuale". Rivista italiana Colon-Proctologica. 2006. 25; (2). 86-8

Voorham-van der Zalm PJ et al. "Effects of magnetic stimulation in the treatment of pelvic floor dysfunction "BJU Int. 2006 May;97(5):1035-8.