

Improving Sacral Neuromodulation for Lower Urinary Tract and Bowel Dysfunction

Citation for published version (APA):

Douven, P. G. H. (2022). *Improving Sacral Neuromodulation for Lower Urinary Tract and Bowel Dysfunction: A Translational and Multidisciplinary Approach*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20220614pd>

Document status and date:

Published: 01/01/2022

DOI:

[10.26481/dis.20220614pd](https://doi.org/10.26481/dis.20220614pd)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

General Summary

9 Chapter

English summary

Sacral neuromodulation (SNM) using electrical stimulation of a sacral nerve (S2-S4), is a treatment for lower urinary tract and bowel dysfunction (storage and evacuation complaints) and provides patients a better quality of life since the introduction of SNM in the early 80's. The research described in this thesis focused on sacral neuromodulation (SNM) in the treatment for lower urinary tract and bowel dysfunction. The project aimed to investigate in a translational and transdisciplinary way preclinical models for both lower urinary tract and bowel dysfunction and the application of various novel stimulation parameters for SNM.

A systematic review on the recent developments in the use and effectivity of SNM stimulation parameters for the treatment of experimental lower urinary tract and bowel dysfunction, was presented in **Chapter 2** and revealed a positive therapeutic effect of SNM in preclinical studies. For lower urinary tract dysfunction (LUTD), low frequency (7.5-15Hz) in the same range as conventional stimulation (7-20 Hz) appeared to facilitate storage dysfunction, whereas high frequencies appeared to evoke bladder evacuation. Bilateral SNM and pulse widths above conventional settings ($\pm 210 \mu\text{s}$) can contribute to reduction in intensity, to diminish unpleasant perceptions. For bowel dysfunction, it was shown that frequencies lower than conventional SNM (2-5Hz) and a stimulus intensity below motor threshold was preferred for both storage and evacuation dysfunction.

An experimental animal study to investigate faecal incontinence (FI) was reported in **Chapter 3**. The vaginal distention model simulated childbirth by intravaginal balloon inflation and induce FI. In this study the behavioural outcome of intravaginal balloon inflation was examined. Vaginal balloon inflation for 2 hours resulted in faecal incontinence in 29% of rats (2 out of 7). In rats that underwent 4 hours balloon inflation, 33% (1 out of 3) developed faecal incontinence and two rats (67%) showed signs of bowel dysfunction, yet discomfort was too severe and these rats reached a humane endpoint. From these results, it became evident that an intravaginal balloon inflation duration between 2 and 4 hours seems to be optimal to induce FI resulting in a substantial number of responders and to avoid severe discomfort.

In **Chapter 4**, the partial bladder outlet obstruction (pBOO) model to study lower urinary tract disease progression was further investigated for longitudinal monitoring and evaluation of voiding behaviour and bladder capacity. With this longitudinal approach, disease progression over time can be monitored and possible interventions such as SNM can be adapted accordingly when needed. In this study, bladder capacity increased over the four weeks post-surgery and was measured with ultrasound imaging (US). This increase in bladder capacity was also observed with terminal cystometry, which indicates that US is a suitable technique to measure bladder capacity over time. In addition, terminal cystometry showed an increase in bladder compliance and residual volume and a decrease in voiding pressure was reported as well. In accordance, bladder weight of pBOO rats was increased four weeks post-surgery. No differences in voiding behaviour were observed during disease progression using the voiding spot assay (VSA) and no differences in post mortem tissue characteristics were observed. These consequences of the here presented bladder outlet obstruction model suggest that the pBOO rats resembles a more detrusor underactive pattern of dysfunction.

In addition to the preclinical review in **Chapter 2**, the recent developments in SNM stimulation parameters for the treatment of lower urinary tract and bowel dysfunction in a clinical setting, are reviewed and presented in **Chapter 5**. This review is an accompanying paper to the systematic review on preclinical studies of SNM in **Chapter 2**, which together provide a solid state of the art overview of the effect of SNM stimulation parameters on lower urinary tract and bowel dysfunction. Overall, altering SNM stimulation parameters in clinical lower urinary tract and bowel dysfunction indeed seemed to improve efficacy of SNM, with short cycling intervals to be favourable over Con-SNM for LUTD. Frequencies of SNM stimulation lower than the conventional frequency (defined as 7-20 Hz) showed a negative effect on the objective outcome parameters, and no effects of frequency alteration were observed for subjective outcome parameters. The clinical studies investigating bowel dysfunction showed that SNM with short cycling stimulation intervals resulted in better objective outcomes as compared to Con-SNM. The use of either higher SNM stimulation frequencies (31Hz) or narrow and wide pulse widths (300-450 μ s) was reported to result in favourable objective outcomes over Con-SNM in some studies, whereas other studies did not

Chapter 9

observe such improvements. In addition, effects of subsensory SNM at 50% and 75% of the sensory threshold did not differ from conventional stimulation at sensory threshold.

In **Chapter 6**, we studied the effect of new SNM stimulation paradigms based on a Burst stimulation pattern and its effect on bladder and urethral pressure in patients with LUTD. Burst SNM resulted in a substantial increase in both bladder and urethral pressure with increasing stimulation intensities. In contrast, Con-SNM resulted in a milder increase in urethral pressure with increasing stimulation intensities, and only one patient showed a modest increase in bladder pressure. Furthermore, SNM with Burst paradigms resulted in an increase in pressure in the proximal urethra, which was higher than the pressure increase in the mid urethra, whereas the pressure increase for Con-SNM was similar for both proximal and mid urethra. When comparing Burst paradigms with a uniform charge per second, Burst SNM with a 10 Hz interburst frequency and 4 mA amplitude resulted in the highest pressure responses in both bladder and urethra and the pressures slowly decreased when SNM intensity decreased and SNM interburst frequency increased.

Regarding hardware changes, **Chapter 7** describes the safety and feasibility of the Replacement Adaptor 09106 for the Interstim II in patients with dynamic graciloplasty or sacral neuromodulation with an abdominal-placed IPG as a replacement of the Interstim I. No significant differences were found in bowel habit diary and stimulation settings before and after replacement. Small adverse events occurred in a few patients, which were resolved after follow-up. This study showed that the Replacement Adaptor 09106 is a safe and feasible adaptation for faecal incontinence patients in case of end of service.

Overall, this thesis reports and summarizes the preclinical and clinical aspects of SNM as well as the effectiveness of new SNM stimulation paradigms in the treatment of lower urinary tract and bowel dysfunction. Preclinical results showed two promising animal models (pBOO and VD model) to investigate interventions, such as SNM, for LUTD or FI, respectively. For clinical implementation, adjusting relevant SNM stimulation parameters are likely to improve clinical efficacy as well as fundamental responses of this treatment. A new SNM paradigm, Burst SNM, is shown to modulate bladder and urethra responses in a distinctive way as

compared to conventional SNM, which gives a new perspective to optimizing clinical outcome.

Nederlandse samenvatting

Lage urinewegdisfunctie en darmfunctiestoornissen gaan gepaard met een verminderde controle over de mictie (urineren) en/of de stoelgang. Het zijn veel voorkomende problemen, die een negatief effect op de kwaliteit van leven van patiënten kunnen hebben en kunnen resulteren in een sociaal isolement. Als behandeling voor (opslag en evacuatie klachten bij) deze lage urinewegdisfunctie én darmfunctiestoornissen kan sacrale neuromodulatie (SNM) toegepast worden. Het is een vorm van elektrische stimulatie waarbij een elektrode via het intervertebraal foramen op de zenuwwortel van S3 wordt geplaatst. Het onderzoek beschreven in dit proefschrift richt zich op SNM bij de behandeling van lage urinewegdisfunctie en darmfunctiestoornissen. Het project is gericht op het op translationele en transdisciplinaire wijze onderzoeken van preklinische modellen voor zowel lage urineweg- als darmfunctiestoornissen en het toepassen van verschillende nieuwe stimulatie parameters voor SNM.

In **Hoofdstuk 2** wordt een systematisch overzicht gegeven van de recente ontwikkelingen met betrekking tot het gebruik en de effectiviteit van SNM stimulatie parameters voor de behandeling van lage urinewegdisfunctie en darmfunctiestoornissen bij dierstudies. Deze lieten een positief therapeutisch effect van SNM in preklinische studies zien. Voor disfunctie van de lage urinewegen, bleken lage frequenties (7.5-15Hz) in hetzelfde bereik als conventionele stimulatie (7-20 Hz) de urine-opslag te bevorderen, terwijl hoge frequenties de mictie bleken op te wekken. Bilaterale SNM en pulsbreedtes boven de conventionele instellingen ($\pm 210 \mu\text{s}$) zouden ervoor kunnen zorgen dat de intensiteit instelling verlaagd kan worden, om hiermee onaangename paresthesieën (tintelingen) te verminderen. Voor darmfunctiestoornissen werd aangetoond dat frequenties lager dan conventionele SNM (2-5Hz) en een stimulus intensiteit onder de motorische drempel het beste resultaat gaven voor zowel opslag als evacuatie klachten.

In **Hoofdstuk 3** wordt een experimentele dierstudie beschreven waarin fecale incontinentie (FI) onderzocht werd. In deze studie werd de gedragsmatige uitkomst van intravaginale balloninflatie bij ratten onderzocht, waarbij met behulp van een intravaginale balloninflatie

een bevalling werd gesimuleerd en FI geïnduceerd. Daaruit bleek dat een intravaginale balloninflatie van 2 uur, bij 29% van de ratten (2 van de 7) in FI resulteerde. Bij ratten die gedurende 4 uur een balloninflatie kregen, ontwikkelde 33% (1 van de 3) fecale incontinentie en twee ratten (67%) vertoonden tekenen van darmfunctiestoornissen. Echter werd het ongerief zo ernstig, dat deze ratten het experiment niet af konden maken. Uit deze resultaten werd duidelijk dat een intravaginale balloninflatieduur tussen de 2 en 4 uur optimaal lijkt te zijn om FI te induceren, waarbij een aanzienlijk aantal ratten fecaal incontinent wordt en ernstig ongerief wordt vermeden.

In **Hoofdstuk 4** wordt het model van een partiële blaasuitgang obstructie (pBOO) gepresenteerd, ten behoeve van het monitoren en evalueren van het plasgedrag en de blaascapaciteit van ratten over een langere periode. Met deze langdurige aanpak kan de ziekteprogressie over een langere tijd worden opgevolgd en kunnen mogelijke interventies zoals SNM indien nodig worden aangepast voor een beter resultaat. Deze studie liet zien dat de blaascapaciteit, gemeten met echografie, toenam gedurende de vier weken na de obstructie. Deze toename werd ook waargenomen met terminale urodynamica, wat aangeeft dat echografie een geschikte techniek is om blaascapaciteit gedurende een langere tijd te meten. Bovendien liet de terminale urodynamica een toename in de compliantie van de blaas en het restvolume zien en werd er een afname in de urinedruk gerapporteerd. In overeenstemming met de toegenomen blaascapaciteit, bleek het blaasgewicht van geobstrueerde ratten vier weken na de operatie toegenomen te zijn in vergelijking met de controle ratten. Er werden, met behulp van een test om het plasgedrag te observeren (VSA), geen verschillen in plasgedrag waargenomen tijdens de ziekteprogressie en ook het weefsel liet geen veranderingen zien ten aanzien van het geïnduceerde obstructie model. De resultaten van het hier gepresenteerde blaasuitgang obstructie model suggereren een meer onderactief patroon van detrusor (blaasspier) disfunctie bij de geobstrueerde ratten.

In aanvulling op het preklinische overzicht uit *hoofdstuk 2*, worden de recente klinische ontwikkelingen in SNM stimulatie parameters voor de behandeling van lage urineweg- en darmfunctiestoornissen in **Hoofdstuk 5** besproken en gepresenteerd. Deze recente klinische

Chapter 9

ontwikkelingen in combinatie met het overzicht van preklinische studies uit *hoofdstuk 2*, geven een solide overzicht van het effect van SNM stimulatie parameters op lage urinewegdisfunctie en darmfunctiestoornissen. In het algemeen leek het wijzigen van SNM stimulatie parameters de werkzaamheid van SNM bij patiënten te verbeteren, waarbij korte cyclische stimulatie intervallen gunstiger bleken te zijn dan conventionele stimulatie voor patiënten met een disfunctie van de lage urinewegen. SNM frequenties lager dan de conventionele frequentie (gedefinieerd als 7-20 Hz) toonden een negatief effect op de objectieve uitkomstparameters. Daarnaast werd geen effect van frequentiewijziging op subjectieve uitkomstparameters waargenomen. De klinische studies waarin patiënten met darmfunctiestoornissen werden onderzocht, toonden aan dat SNM met korte cyclische stimulatie intervallen, betere objectieve uitkomsten gaf dan conventionele SNM. Het gebruik van hogere SNM stimulatie frequenties (31Hz) of smalle en brede puls breedtes (300-450 μ s) resulteerde in sommige studies in betere objectieve uitkomsten dan conventionele SNM, terwijl andere studies dergelijke verbeteringen niet aantoonde. Bovendien verschilden de effecten van subsensorische SNM op 50% en 75% van de sensorische drempelwaarde niet van conventionele stimulatie gegeven op de sensorische drempel.

In *Hoofdstuk 6* bestudeerden we het effect van nieuwe SNM stimulatie paradigma's, gebaseerd op een Burst stimulatie patroon, en het effect daarvan op blaas en urethrale druk bij patiënten met lage urinewegdisfunctie. Bij het verhogen van de stimulatie intensiteit resulteerde Burst SNM in een substantiële toename van zowel blaas- als urethrale druk. Conventionele SNM daarentegen resulteerde in een mildere toename van de urethrale druk bij het verhogen van de stimulatie intensiteit, waarbij slechts één patiënt een bescheiden toename van de blaasdruk vertoonde. Bovendien resulteerde SNM in Burst patronen in een drukstijging in de proximale urethra, die hoger was dan de drukstijging in de mediale urethra, terwijl de drukstijging voor conventionele stimulatie vergelijkbaar was voor zowel de proximale als mediale urethra. Bij vergelijking van Burst patronen met een uniforme lading per seconde, resulteerde Burst SNM met een 10 Hz interburst frequentie en een 4 mA amplitude in de hoogste drukresponsen in zowel blaas als urethra. Wanneer de SNM intensiteit afnam en de SNM interburst frequentie toenam, namen de drukken langzaam af.

Wat hardwareveranderingen betreft, beschrijft **Hoofdstuk 7** de veiligheid en haalbaarheid van de vervangingsadapter 09106 van de Interstim II bij patiënten met dynamische graciloplastie of sacrale neuromodulatie met een abdominaal geplaatste stimulator als vervanging van de Interstim I. Er werden geen significante verschillen gevonden in de ontlastingsdagboeken tussen de stimulatie instellingen voor en na de vervanging. Bij enkele patiënten traden milde bijwerkingen op, die na follow-up verdwenen. Deze studie toonde aan dat de vervangingsadapter 09106 een veilige en haalbare toepassing is voor patiënten met fecale incontinentie waarbij normaliter het einde van het behandelproces bereikt is.

In het algemeen worden in dit proefschrift de preklinische en klinische aspecten van SNM gepresenteerd en samengevat, evenals de effectiviteit van nieuwe SNM stimulatie paradigma's voor de behandeling van lage urinewegdisfunctie en darmfunctiestoornissen. Preklinische resultaten toonden twee veelbelovende diermodellen (pBOO en VD model) aan om interventies, zoals SNM, te onderzoeken voor lage urineweg- en darmfunctiestoornissen. Voor klinische implementatie zal het aanpassen van relevante SNM stimulatie parameters waarschijnlijk zowel de klinische werkzaamheid als de fundamentele respons van deze behandeling verbeteren. Een nieuw SNM paradigma, Burst SNM, blijkt blaas en urethra responsen op een onderscheidende manier te moduleren in vergelijking met conventionele SNM, wat perspectief biedt om het klinisch resultaat verder te optimaliseren.