

# Clinical and experimental aspects of sacral nerve neuromodulation in lower urinary tract dysfunction

## Citation for published version (APA):

Weil, E. H. J. (2000). *Clinical and experimental aspects of sacral nerve neuromodulation in lower urinary tract dysfunction*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20001130ew>

## Document status and date:

Published: 01/01/2000

## DOI:

[10.26481/dis.20001130ew](https://doi.org/10.26481/dis.20001130ew)

## 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](http://www.umlib.nl/taverne-license)

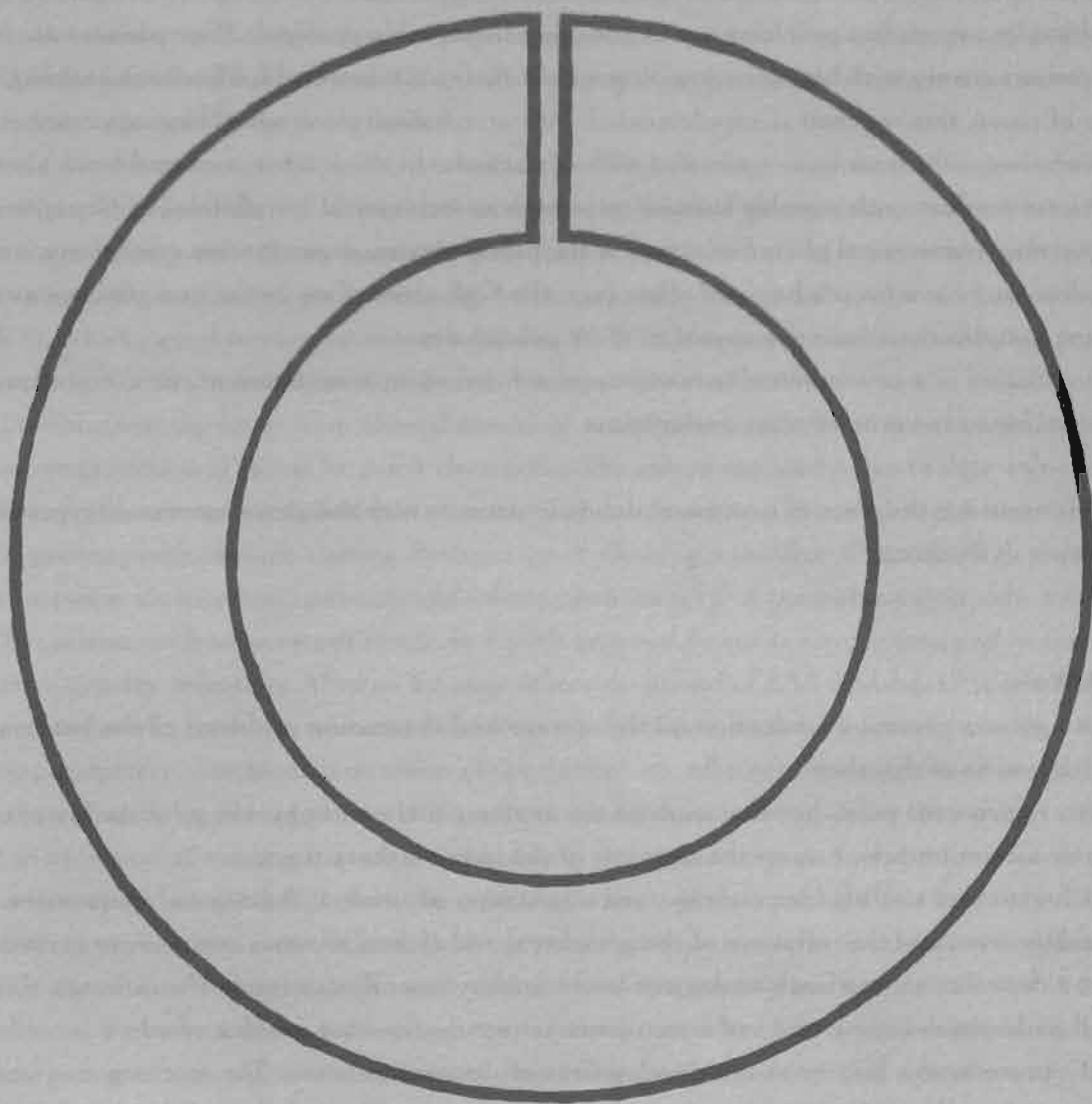
## Take down policy

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

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## CHAPTER 11 SUMMARY AND CONCLUSIONS



## SUMMARY AND CONCLUSIONS

Chronic lower urinary tract dysfunction such as motor urge incontinence, urgency frequency syndrome and bladder evacuation problems is a challenging therapeutic problem. Most patients are initially treated conservatively with bladder retraining, pelvic floor exercises and biofeedback training. In the majority of cases, this regimen is supplemented with anticholinergic drugs. These approaches fail to yield satisfactory outcomes in an estimated 40% of patients. In these refractory problems, alternative invasive interventions with variable success rates such as intravesical installations of Capsaicin, bladder transection, transvesical phenol injection of the pelvic plexus, augmentation cystoplasty, and even urinary diversion have been advocated. However, the high rates of recurrent incontinence as well as significant complications limit the appeal of these procedures.

Neuromodulation is a new minimal invasive approach based on stimulation of the sacral nerves that aims at treating lower urinary tract dysfunction.

This thesis evaluates the place of neuromodulation in patients with the above mentioned types of lower urinary tract dysfunction.

### SUMMARY

CHAPTER 1 gives a general introduction on the storage and evacuation problems of the lower urinary tract and the aims of this thesis.

CHAPTER 2 reviews the published literature on the anatomy and neurophysiology of the lower urinary tract. After a brief introduction on the anatomy of the lower urinary tract,

the dual function of the bladder (storage and evacuation of urine ), the normal innervation of the lower urinary tract and the influence of the peripheral and central nervous systems are presented.

CHAPTER 3 describes the pathophysiology of lower urinary tract dysfunction. The different classifications and pathophysiologic entities of lower urinary tract dysfunction are described

CHAPTER 4 presents the history of the development of neurostimulation. The working mechanism of neuromodulation, the technique of percutaneous nerve evaluation and the technique of permanent implantation are described.

CHAPTER 5 gives the first clinical results of a feasibility study on neuromodulation of sacral nerves for incontinence and voiding dysfunction. 19 out of 25 patients with an implanted neuroprosthesis for neuromodulation showed a more than 50% improvement and 14 out of 25 a more than 90 % improvement of their main symptoms after a median follow up of 12 months. In the urge incontinent patients, the number of leakage episodes decreased from 7.4 to 1.5 / day and the functional capacity of the bladder increased from 135 to 227 ml. Two of the three patients with retention voided without residual urine. Complications were limited.

CHAPTER 6 introduces a new implantation technique. The two-stage implant technique increased the results of neuromodulation. In 10 patients in whom the original percutaneous nerve evaluation had failed to improve the micturition diary parameters such as the amount of urine voided, the frequency of micturition, the number of pads used, the volume of urine lost and the urge to urinate with more than 50 %. 8 had a good to very good result (60 % - 90 % improvement) during the testing period and were implanted with a permanent implant 5 to 14 days after the first stage.

CHAPTER 7 presents the long- term clinical results of sacral neuromodulation for chronic voiding dysfunction using unilateral sacral foramen electrodes. The aim of the study was to determine the long-term clinical efficacy and complications of neuromodulation with a unilateral sacral foramen electrode in 36 patients with chronic voiding dysfunction. Following a positive effect of a 3 to 4 day percutaneous nerve evaluation test, patients underwent open surgery. A permanent electrode was implanted in 24 patients with urge incontinence, in 6 with urgency frequency syndrome, and in 6 with non-obstructive urinary retention. After an average follow-up period of 37.8 months, 19 patients (52.8 %) continued to benefit from the neuromodulation with significant improvement of symptoms and urodynamic parameters. The median duration of the therapeutic effect for the total study population was longer than 60 months. No significant difference in the median duration of the therapeutic effect with regard to sex, type of voiding disorder, or implant pulse generator was found. However, in patients with previous psychological disorders the median duration of therapeutic effect was only 12 months ( $p < 0.008$ ). Complications were limited. In the group of patients in whom the therapeutic effect remained, 37 re-operations had to be performed. Although re-operations were needed to overcome technical problems, patients achieve lasting symptomatic improvement. Special attention is needed with regard to patients with a previous history of psychological dysfunction and sexual abuse. The data indicate that 82% of these patients showed poor results as compared with 28% of the patients without a history of psychological disorders ( $P=0.002$ ).

CHAPTER 8 presents the results of a prospective randomized clinical trial of sacral root neuromodulation in the treatment of refractory urinary urge incontinence. Forty-four patients with refractory urge incontinence were randomized to undergo neuromodulation with an implantable impulse generator (21) or to continue with their previous conservative management (23).

At 6 months, the control group was eligible for a crossover to implant. The mean number of leakage episodes, leakage severity and pad usage in the implant group was significantly lowered by 88% ( $p < 0.0005$ ), 24% ( $p < 0.047$ ) and 90% ( $p < 0.0005$ ), respectively, compared to the corresponding control group mean values. Improvements in leakage episodes and pad usage of  $>90\%$  were needed in 75 and 85% of the implant group, respectively, but in none of the control group. One-third of implanted patients, but none of the control patients, achieved  $> 50\%$  improvement in leakage severity. Over half of the implanted patients (56%) were completely dry compared with only 1 control patient (4%). Implant patients, but no control patients, exhibited significant improvement with respect to two quality-of-life measures. Neuromodulation resulted in increases of 220% ( $p < 0.0005$ ) and 39% ( $p < 0.013$ ), respectively, in urodynamically assessed bladder volume at first contraction and maximum fill. At 36 months, the actuarial rate of treatment failure was 32.4% (95%CI, 17.0-56.0%). Adverse events most frequently involved were pain at implant site, although the incidence of serious complications was low. We conclude that neuromodulation is markedly more effective than conservative management in alleviating symptoms of refractory urge incontinence. Quality of life and urodynamic function also improve. The effects of neuromodulation are long lasting, and the associated morbidity is low.

CHAPTER 9 presents the evaluation of the ability of two novel coiled test stimulation lead designs to reduce or eliminate undesired migration and concomitant loss or attenuation of responsiveness to sacral nerve stimulation associated with standard percutaneous nerve evaluation leads is presented. Coiled lead designs to offer a potentially promising alternative to standard leads for percutaneous nerve evaluation, allowing a larger number of patients to be correctly identified as candidates for sacral root neuromodulation. Particularly the coiled lead with the coil type tip merits further investigation in human subjects.

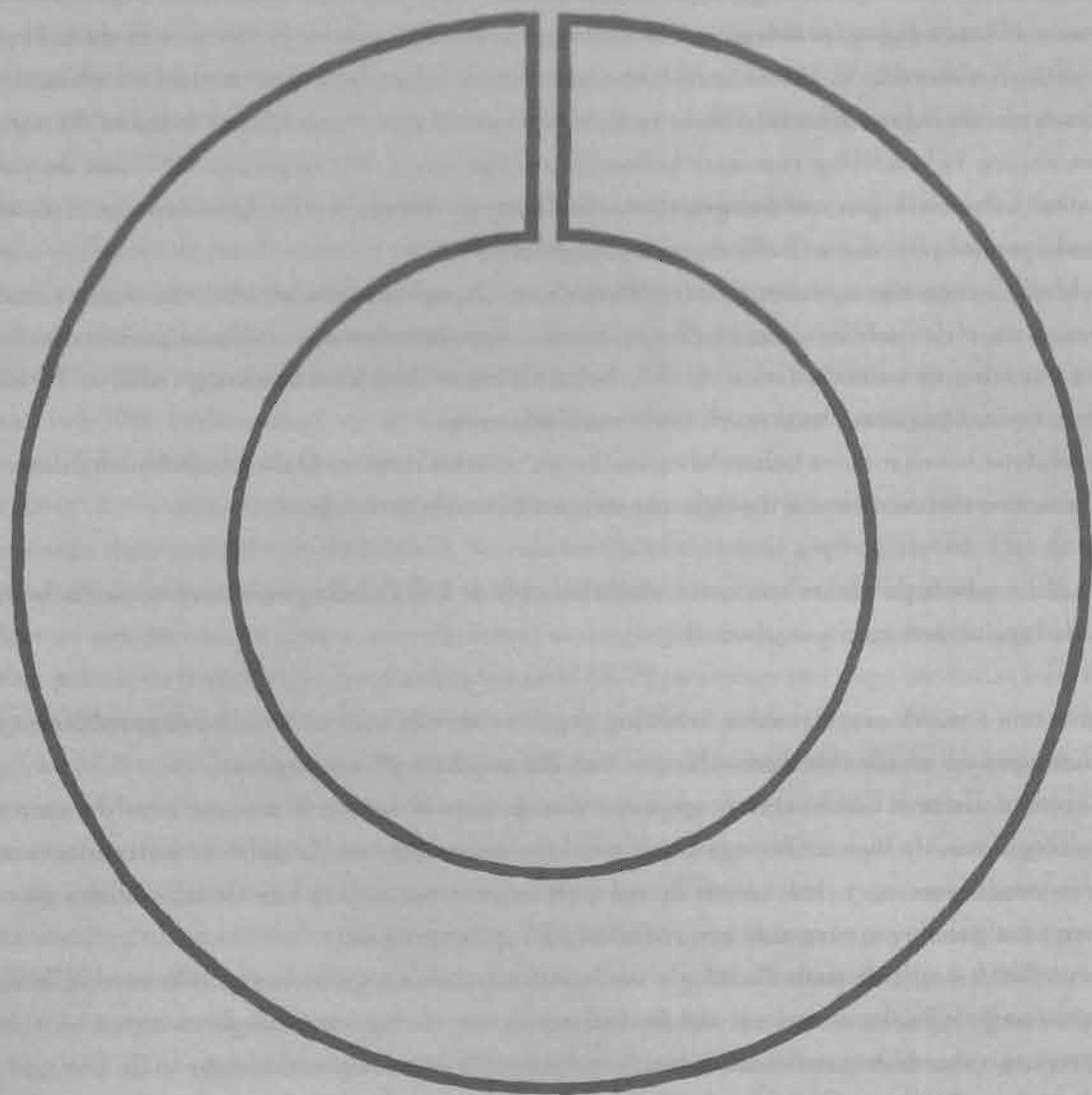
CHAPTER 10 outlines buttock placement of the implantable pulse generator, a new technique for sacral nerve stimulation is outlined. This new technique of implantation is performed under general anaesthesia. After administration of prophylactic intravenous antibiotics, with the patient in a prone decubitus position, the lead is placed in the selected foramen through a sacral midline incision. The stimulator is placed in a subcutaneous pocket in the lateral-superior quadrant of the buttock approxi-

mately 5-10 cm caudal to the iliac crest. 39 patients were implanted, 22 with urge incontinence, 6 with urgency-frequency syndrome, 9 with urinary retention, 1 with pelvic pain syndrome and 1 with faecal incontinence. The average follow-up time was 5.3 months ( 1 - 10 months) . There was a reduction in operation time of 1 - 1.5 hours. Buttock placement of the implantable pulse generator in sacral nerve stimulation entails less pain at the implant site, shorter operation time, two instead of three incisions and a shorter subcutaneous tunnel. We conclude that buttock placement is superior to standard positioning of the implantable pulse generator. It is advantageous for both the patient and the surgeon.

**Conclusions** The technique of neuromodulation as described in this thesis has proved to be a reliable treatment for patients with severe voiding dysfunction. Complications are rare and results long lasting. With the new percutaneous flexible test lead more patients with lower urinary tract dysfunction can be selected for neuromodulation. The two-stage implant technique can be of benefit for those patients in whom the percutaneous test result does not justify definitive implantation of the implantable pulse generator. Buttock placement of the implantable pulse generator has proved to be superior over standard abdominal placement and is nowadays the technique of choice.

We expect that neuromodulation will become a routine treatment procedure in the daily practice of the urologist, although it requires careful training. We hope that with further research in the field of electrostimulation this treatment will become available for a larger group of patients not only with urinary voiding dysfunction but also for patients with defaecation problems.







## SAMENVATTING EN CONCLUSIES

Chronische disfuncties van de lage urinewegen, zoals motor-urge incontinentie, urgency-frequency syndroom en blaasledigingsproblemen zijn uitdagende therapeutische problemen in de urologie. De meeste patiënten worden in eerste instantie conservatief behandeld door middel van blaastraining, bekkenbodemoefeningen en biofeedback. In de meerderheid van de gevallen wordt aan dit regime een medicamenteuze behandeling met anticholinergica toegevoegd. Bij ongeveer 40% van de patiënten leveren deze behandelingen niet het gewenste resultaat op. Aansluitend volgen dan alternatieve, meer ingrijpende procedures, die wisselend succes opleveren.

Voorbeelden hiervan zijn intravesicale instillaties met Capsaicine, blaastransectie, transvesicale phenol-injecties van de pelvine plexus, augmentatie- ileocystoplastiek, zelfs urinedeviaties volgens Bricker en continente urinedeviaties. Al deze behandelingen leiden tot een hoog risico op recidief van de incontinentie. Daarnaast leveren zij veel complicaties op.

Neuromodulatie is een nieuwe behandelingstechniek waarbij door middel van electrostimulatie van de sacrale zenuwen disfuncties van de lage urinewegen behandeld worden.

In deze studie wordt de plaats van neuromodulatie bij de behandeling van bovengenoemde disfuncties van de lage urinewegen geëvalueerd.

In HOOFDSTUK 1 wordt een algemene inleiding gegeven over de evacuatie en opslagproblemen van de lage urinewegen en worden de doelstellingen van dit proefschrift uiteengezet.

In HOOFDSTUK 2 wordt een overzicht gegeven van de gepubliceerde literatuur over de anatomie en neurofysiologie van de lage urinewegen. Na een kort overzicht van de dubbele functie, te weten het opslaan en evacueren van urine, wordt de normale zenuwvoorziening van de lage urinewegen en de invloed van het perifere en centrale zenuwstelsel hierop besproken.

In HOOFDSTUK 3 wordt de pathofysiologie van mictiestoornissen geëvalueerd. De verschillende classificaties en pathologische entiteiten van de disfuncties van de lage urinewegen worden beschreven.

In HOOFDSTUK 4 wordt de geschiedenis van de ontwikkeling van neurostimulatie in de urologie gepresenteerd. Het werkingsmechanisme van de neuromodulatie, de techniek van percutane zenuwstimulatie en de methode van de implantatie van de sacrale zenuwstimulator worden beschreven.

In HOOFDSTUK 5 worden de eerste klinische resultaten van een haalbaarheidsstudie naar het effect van neuromodulatie via sacrale zenuwstimulatie bij patiënten met disfunctie van de lage urinewegen gepresenteerd. 19 van de 23 patiënten bij wie een neuromodulator geïmplant werd, hadden meer dan 50% en 14 van de 23 meer dan 90% verbetering van hun symptomatologie na een mediane follow-up van 12 maanden. In de urge-incontinentie-groep daalde het aantal lekkages van 7.4 naar 1.5 per dag en nam de functionele capaciteit van de blaas toe van 135 naar 227 cc. 2 van de 3 patiënten met urineretentie ledigden hun blaas zonder noemenswaardig residu. Er trad slechts een beperkt aantal complicaties op.

In HOOFDSTUK 6 wordt een nieuwe techniek van implantatie geïntroduceerd. De implantatietechniek in 2 fasen verbetert de resultaten van neuromodulatie significant. Bij 8 van de 10 patiënten waarbij de percutane zenuwstimulatie gefaald had om een verbetering van de mictieparameters, zoals mictiehoeveelheid, mictiefrequentie, het aantal verbanden, de hoeveelheid urineverlies en de mate van drang van meer dan 50% te geven, bleek gedurende de eerste fase van de operatie een goed tot zeer goed resultaat (60-90% verbetering) op te treden. Bij hen werd vervolgens overgegaan tot definitieve implantatie 5 tot 14 dagen na de eerste fase.

In HOOFDSTUK 7 worden de lange-termijnresultaten van sacrale neuromodulatie voor chronische mictiestoornissen door middel van unilaterale, sacrale foramenstimulatie gepresenteerd. Het doel van de studie was om de lange termijn effectiviteit te bepalen en de complicaties bij 36 patiënten. Bij een positief effect na een percutane zenuw stimulatie test ondergingen deze patiënten een definitieve implantatie. Een permanente elektrode werd geïmplant bij 24 patiënten met urge-incontinentie, bij 6 met urgency-frequency syndroom en bij 6 met een niet-obstructieve urineretentie. Na een gemiddelde follow-up van 37,8 maanden hadden 19 patiënten (52,8%) continu voordeel van de neuromodulatie met significante verbetering van de symptomen en urodynamische parameters. De mediale duur van het therapeutische effect voor de totale studiepopulatie was langer dan 60 maanden. Geen significant verschil in de mediale duur van het therapeutische effect betreffende sekse, type van mictieprobleem of geïmplanteerde puls-generator werd gevonden. Bij patiënten met vroegere psychologische problemen echter bleek de mediale duur van het therapeutisch effect slechts 12 maanden ( $p = 0,008$ ) te zijn. De complicaties waren mild. In de groep van patiënten bij wie het therapeutisch effect goed bleef, werden echter wel 37 re-operaties uitgevoerd. Wij concluderen dat patiënten een langdurige symptomatische verbetering kunnen verkrijgen door middel van neuromodulatie, alhoewel technische problemen door middel van reoperaties opgelost moesten worden. Speciale aandacht is vereist bij patiënten met

een vroegere geschiedenis van psychologische problematiek of seksueel misbruik. 82% van deze patiënten vertoonden een slecht resultaat in vergelijking met 28% van de patiënten zonder deze voor-geschiedenis ( $p < 0,002$ ).

In HOOFDSTUK 8 worden de resultaten van een prospectieve, gerandomiseerde, klinische studie naar het effect van sacrale zenuwneuromodulatie bij de behandeling van hardnekkige onbehandelbare urine urge-incontinentie gepresenteerd. 44 Patiënten met onbehandelbare urge-incontinentie werden gerandomiseerd om neuromodulatie met een implanteerbare puls-generator (21) te ondergaan of gingen door met een oorspronkelijke conservatieve behandeling (23). Na 6 maanden werd de controlegroep geïmplanteerd. Het gemiddelde aantal lekkage-episodes, de ernst van de lekkage en het aantal verbanden dat werd gebruikt in de implantgroep werd significant lager, resp. bij 88% ( $p < 0,0005$ ), 24% ( $p < 0,0047$ ) en 90% ( $p < 0,005$ ), dan de gemiddelde waarden ten opzichte van de controlegroep. Vermindering van het aantal lekkage-episodes en verbandgebruik van meer dan 90% werden bereikt bij 75 en 85% van de geïmplanteerde groep en bij geen van de patiënten in de controlegroep. Een derde van de geïmplanteerde patiënten en geen van de controlepatiënten bereikten meer dan 50% verbetering in de ernst van de lekkage. Meer dan de helft van de geïmplanteerde patiënten (56%) werd volledig droog in vergelijking tot 1 patiënt in de controlegroep (4%). De geïmplanteerde patiënten en geen van de controlepatiënten ervoeren een significante verbetering bij 2 kwaliteit-van-leven-maten. Neuromodulatie resulteerde in een verbetering van 220% ( $p < 0,0005$ ) en 39% ( $p < 0,013$ ) respectievelijk van het urodynamisch aangetoonde blaasvolume bij de eerste blaassamentrekking en maximaal blaasvolume. Na 36 maanden was het feitelijke percentage van behandelingsfalen 32,4% (95% CI, 17,0-56,0). De meest voorkomende bijwerking was pijn ter plaatse van de geïmplanteerde stimulator; doch ernstige complicaties deden zich nauwelijks voor. Wij concluderen dat neuromodulatie duidelijk effectiever is dan conservatieve behandeling bij moeilijk tot onbehandelbare urge-incontinentiepatiënten. De kwaliteit van leven en de urodynamische parameters verbeterden door neuromodulatie. Het effect van neuromodulatie is langdurig en de morbiditeit is laag.

In HOOFDSTUK 9 worden de ontwikkeling en de test van 2 nieuwe gesignaliseerde, flexibele testelectrodes geëvalueerd. In het verleden bleek dat met de standaard testelectrode er vaak migratie optrad, waardoor de respons op de sacrale stimulatie verloren ging. De gesignaliseerde elektrodes hebben een betere fixatie dan de standaard testelectrode. De gesignaliseerde elektrode met spiraaltip leverde de beste resultaten in een dierexperimentele studie op.

In HOOFDSTUK 10 wordt een nieuwe techniek van implantatie van de puls-generator ter plaatse van de

musculus gluteus geïntroduceerd en geëvalueerd. Deze techniek wordt onder algehele anesthesie uitgevoerd. Na toediening van profylactische intraveneuze antibiotica met de patiënt in buikligging wordt de elektrode in het geselecteerde foramen gefixeerd via een mediane sacrale incisie. De stimulator wordt in een subcutane pocket in het laterale bovenkwadrant boven de Musculus Gluteus Maximus op 5 tot 10 cm. caudaal van de Crista Iliaca Superior geplaatst. 39 patiënten werden geïmplanteerd waarvan 22 met urge incontinentie, 6 met urgency frequency syndroom, 9 met urineretentie, 1 met bekkenbodempijn en 1 met fecale incontinentie. De gemiddelde follow-up was 5.3 maanden (1 - 10 maanden). Er was een vermindering van de operatietijd van 1 - 1.5 uur. Wij concludeerden dat gluteale plaatsing van de neurostimulator een betere techniek is dan de oorspronkelijke standaardoperatie (abdominale positie). Gluteale plaatsing van de stimulator veroorzaakt minder pijn ter plaatse van de implantatieplek, leidt tot kortere operatietijd als gevolg van een kortere submuceuze tunnel die gemaakt moet worden en het feit dat er slechts 2 in plaats van 3 incisies moeten worden gemaakt. De techniek heeft zowel voor de patiënt als voor de chirurg grote voordelen.

**Conclusies** De techniek van neuromodulatie zoals beschreven in dit proefschrift heeft bewezen een betrouwbare behandelingsmogelijkheid te zijn voor patiënten met ernstige mictiestoornissen. De complicaties zijn beperkt. De resultaten op lange termijn zijn goed. Met de nieuwe flexibele testelektrode kunnen meer patiënten geselecteerd worden voor neuromodulatie. Bij patiënten waarbij de percutane test geen betrouwbaar resultaat oplevert, kan de 2-fasen-operatietechniek alsnog een oplossing zijn om toch nog over te gaan tot definitieve implantatie van de neuromodulator. De Gluteale implantatietechniek blijkt betere resultaten te hebben dan de standaard abdominale implantatietechniek en is tegenwoordig de operatietechniek van eerste keuze. Wij verwachten dat neuromodulatie in de naaste toekomst een routinebehandeling zal worden in de dagelijkse urologische praktijk. Wij hopen dat door verdere research op het gebied van elektrostimulatie deze behandelingsmogelijkheid in de toekomst bij grotere groepen patiënten toegepast kan worden, en dat niet alleen voor patiënten met mictiestoornissen doch ook bij patiënten met defecatieproblematiek.