

VYUŽITÍ NEUROMODULACE V LÉČBĚ DYSFUNKCÍ DOLNÍCH MOČOVÝCH CEST

USE OF NEUROMODULATION IN THE TREATMENT OF LOWER URINARY TRACT DYSFUNCTION

Michal Rejchrt

**Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol,
Praha**

Došlo: 2. 11. 2011.

Přijato: 12. 1. 2012.

Kontaktní adresa

MUDr. Rejchrt Michal
Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 00 Praha 5
e-mail: mirejchrt@seznam.cz

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR
NT 11409.

Souhrn

**Rejchrt M. Využití neuromodulace v léčbě
dysfunkcí dolních močových cest**

Konzervativní léčba dysfunkcí dolních močových cest zahrnuje behaviorální techniky, farmakoterapii a cvičení svalů dna pánevního. Dominující léčebnou metodou je farmakoterapie, která však není u všech pacientů dostatečně účinná a u podstatné části je její použití limitováno závažnými systémovými nežádoucími účinky. Krajiním řešením při selhání konzervativní terapie jsou chirurgické metody zahrnující augmentaci močového měchýře a močové derivace, které jsou rezervovány pro nejtěžší pacienty. Neuromodulace v léčbě dysfunkcí dolních močových cest může nejen doplnit mezeru mezi

možnostmi konzervativní a chirurgické léčby, ale je i alternativou v případě selhání konzervativní terapie první linie. Cílem práce je podat přehled jednotlivých neuromodulačních metod se zhodnocením jejich efektivity, indikací a komplikací.

Klíčová slova:

hyperaktivní močový měchýř, neuromodulace, stimulator, urgentní inkontinence.

Summary

Rejchrt M. Use of neuromodulation in the treatment of lower urinary tract dysfunction

Conservative treatment of lower urinary tract dysfunction includes behavioral modifications, pharmacotherapy and pelvic floor exercise. Pharmacotherapy is used most frequently, but it is not always effective and often associated with adverse effects. If conservative treatment proves unsuccessful, surgical methods including bladder augmentation and urinary diversions are used. Neuromodulation has the potential to fill the gap between pharmacological and surgical treatment. It has become widely accepted as an alternative method after the failure of first line conservative treatment. The objective of this article is to review all of the methods used in neuromodulation and compare their effectiveness, indications and complications.

Key words:

overactive bladder, neuromodulation, stimulator, urge incontinence.

ÚVOD

Dysfunkce dolních močových cest jsou jedním z nejčastějších urologických problémů současné dospělé populace. Symptomy mají negativní vliv na pracovní uplatnění, sociální postavení a v neposlední řadě i partnerské vztahy. Při zahrnutí nepřímých nákladů se v roce 2018 odhaduje nutnost vynaložení 2,3 bilionů dolarů na léčbu 428 milionů nemocných trpících těmito symptomy na celém světě (1). Je tedy zřejmé, že se jedná o závažný socioekonomický problém. Konzervativní léčba zahrnuje behaviorální techniky, farmakoterapii a cvičení svalů dna pánevního. Dominující léčebnou metodou je farmakoterapie, která však není u všech pacientů dostatečně účinná a u podstatné části je její použití limitováno závažnými systémovými nežádoucími účinky. Krajním řešením při selhání konzervativní terapie jsou chirurgické metody zahrnující augmentaci močového měchýře a močové derivace, které jsou rezervovány pro nejtěžší pacienty. Další možností léčby je neuromodulace, kterou lze použít v případě selhání konzervativní terapie první linie. Použití elektrické energie v léčbě sahá hluboko do historie a značně předchází objevení tohoto fyzikálního jevu, který učinil William Gilbert, lékař královny Alžběty I., až v roce 1600. Již ve starověku bylo využíváno účinků elektrických ryb. Hippokrates předepisoval užití elektrických výbojů ryb pro zlepšení stavu u podvyživených nemocných. Římský lékař a spisovatel Scribonius Largus Designatus na počátku 1. století n. l. popisuje léčbu bolestí hlavy a léčbu bolestí při dnovém záchvatu příkládáním rejnoka elektrického druhu *Torpedo nobilita* na postižená místa, přičemž poznamenává, že léčbu je nutné provádět opakovaně a signálem úspěchu je lokální necitlivost. Rozvoj použití elektřiny v běžném životě se

odráží i v lékařství. V 18. století bylo na téma elektroléčby bolestivých projevů rozličných chorob vydáno až pět knih ročně. V urologii první pokusy s intravezikální elektrostimulací provedl již v roce 1887 dánský chirurg Saxtorph (2).

Běžným jevem v české i zahraniční literatuře je nesprávné používání termínu neurostimulace a neuromodulace. Chybné názvosloví je dané historickým vývojem jednotlivých metod, je již hluboce zakořeněné a nelze se mu vyhnout ani v tomto článku. Elektrická neurostimulace označuje přímé řízení cílového orgánu elektrostimulací nervu. V urologii představuje tuto techniku **stimulace předních kořenů míšních** (sacral anterior root stimulation – SARS) v kombinaci se sakrální deafferentací. Po chirurgicky navozené akontraktilitě detruzoru jsou implantovány elektrody na přední kořeny míšní S2–4. Prostřednictvím zevního vysílače jsou transkutánně indukovány elektrické impulzy umožňující stimulovanou mikci, defekaci a v některých případech i erekci. Tato ekonomicky náročná metoda indikovaná v současnosti výhradně u nemocných s kompletní lézí míchy nad sakrálním mikčním centrem je od roku 2001 prováděna i v České republice (3). Oproti tomu při elektrické neuromodulaci se snažíme odstranit patologickou aktivitu cílového orgánu ovlivněním řídícího nervového centra. Přesný mechanismus účinku neuromodulace je dosud nejasný. Důvodem je velice komplikovaná neurální kontrola mikčního cyklu, do níž jsou významným způsobem zapojeny nejvyšší etáže CNS včetně volní aktivity a emocí. Neuromodulační techniky lze rozdělit na neinvazivní, minimálně invazivní a invazivní. Neinvazivní metody zahrnují anogenitální neurostimulaci a transkutánní neurostimulaci, minimálně invazivní perkutánní stimulaci nervus tibialis poste-

Tab. 1. Indikace metody neuromodulace dle typu dysfunkce detruzoru

Table 1. Indications of method of neuromodulation by the type of detrusor dysfunction

Metody neuromodulace	Hyperaktivita detruzoru	Hypoaktivita detruzoru
transanální, transvaginální elektrostimulace	+	–
elektrostimulace nervus dorsalis penis (clitoridis)	+	–
stimulace Bion	+	–
transkutánní elektrická neurostimulace	+	–
stimulace nervus tibialis posterior	+	–
intravezikální elektrostimulace	–	+
sakrální neuromodulace	+	+

rior a intravezikální elektrostimulaci. Sakrální neuromodulace vyžaduje použití implantabilních systémů a řadí se k invazivním metodám (tab. 1). V současné době se v neuromodulaci používá nábojově vyvážený stejnosměrný elektrický proud s nízkou frekvencí.

ANOGENITÁLNÍ ELEKTROSTIMULACE

Na efektivitě této metody se podílí několik mechanismů. Stimulací aferentní složky pudendálního nervu dochází k inhibici pelvického jádra v sakrální míše. Spinální interakce dochází k aktivaci hypogastrického nervu, který vyvolá prostřednictvím beta-adrenergických receptorů fundu měchýře jeho relaxaci (4). Dále se předpokládá, že stimulací eferentních vláken pro příčně pruhovaný svěrač dochází k reflexní inhibici detruzoru (5). Tyto hypotézy podporuje i fakt, že dilatace anu vyvolá prostřednictvím pelvického nervu relaxaci detruzoru, nebo skutečnost, že při koitu dochází cestou pudendálního nervu k reflexnímu přerušení kontrakce detruzoru. Významnou úlohu pravděpodobně hrají supraspinální struktury CNS. V roce 1963 provedl Caldwell et al. úspěšnou implantaci análního stimulatoru u nemocného s fekální inkontinencí (6). Na základě těchto zkušeností popsal Godec et al. v roce 1975 anální elektrostimulaci introitální sondou u nemocných s dysfunkcí močových cest (7). Výsledky transvaginální elektrostimulace prezentoval Fall et al. v roce 1977 (8). Efektivita obou metod se v jednotlivých publikovaných studiích značně liší, stejně jako léčebná schémata a fyzikální parametry použitého elektrického impulzu. Data jsou obtížně porovnatelná také pro nesourodé skupiny zařazených pacientů, které zvláště ve starších publikacích často zahrnují i nemocné se stresovou inkontinencí. Fall et al. dosáhl více než 50% benefit při 5letém sledování. Primus et al. v roce 1996 uvádí 64% úspěšnost ve skupině nemocných s idiopatickou hyperaktivitou detruzoru po 2 letech sledování, ale zároveň selhání efektu 2 měsíce od ukončení léčby u pacientů s roztroušenou sklerózou (9). Zklamáním byly výsledky u starších nemocných s kognitivní poruchou (10). Ve snaze zvýšit efektivitu léčby použili někteří autoři maximální tolerovatelnou intenzitu proudu většinou ve zkráceném schématu pouze několika sezení. Tato „maxi-

mální elektrická stimulace“ často kombinovala současně transvaginální a transanální přístup, někdy ještě doplněný o stimulaci pudendálního nervu jehlovou elektrodou. Většinou byla aplikována u nemocných s neurogenní dysfunkcí dolních močových cest se značně rozdílnými výsledky (20–90 %). Fyzický a psychický dyskomfort výrazně snižoval compliance pacientů, kteří často léčbu nedokončili. K dispozici jsou pouze starší experimentální studie (11). Transvaginální a transanální techniky jsou v současnosti spíše v pozici historických metod. K dosažení přijatelného efektu je nutná dlouhodobá léčba. Značná diskrepance je mezi zlepšením symptomatologie a urodynamického nálezu. Pouze u části nemocných má tato léčba dlouhodobý efekt.

Elektrostimulace nervus dorsalis penis (clitoridis) využívá vysoké koncentrace čistě senzitivních větví pudendálního nervu v oblasti penisu (klitoris). Provádí se umístěním povrchové elektrody na dorzum penisu u muže, svorkových elektrod na malé stydké pysky, či povrchové elektrody na klitoris u ženy. Již v roce 1984 použil tuto metodu Nakamura et al. a prokázal nárůst cystometrické kapacity u deseti z 22 nemocných s hyperaktivitou detruzoru (12). Wheeler et al. provedl urodynamickou studii u šesti nemocných po míšním traumatu, kde dosáhl nárůstu cystometrické kapacity o 27–150 % v průběhu stimulace u všech nemocných. Kontrolní vyšetření po proběhlé stimulaci vykazalo opět pokles sledovaného parametru, ale ne až na výchozí hodnoty (13). Madersbacher et al. pozoroval lepší vliv terapie na nárůst cystometrické kapacity ve skupině nemocných s neurogenní dysfunkcí, 75 % z nich však vyžadovalo dlouhodobou léčbu oproti 50 % ve skupině non-neurogenní (14).

Vývoj miniaturního bezdrátového **stimulatoru Bion** (Bionics Corp., Valencia, CA, USA) přinesl renezanci neuromodulace pudendálního nervu. Tento přístroj o velikosti 27 × 3,3 mm lze dálkově programovat i dobíjet. Vlastní implantaci předchází perkutánní screeningový test, který je pozitivní, pokud dojde k minimálně 50% zvýšení intravezikálního objemu při první kontrakci detruzoru, či maximální cystometrické kapacity. V roce 2005 Spinelli et al. prezentoval miniinvazivní techniku implantace přístroje do Alcockova kanálu z perineálního či dorzálního přístupu v lokální anestezii (15). Peters et al. ve stejném roce publikoval srovnávací studii, kde tato

metoda vykazovala lepší výsledky než sakrální neuromodulace (16). Týž autor v roce 2010 dosáhl u 71 % z 84 nemocných pozitivní odpovědi (zlepšení symptomatologie o více než 50 %), přičemž uspěl u většiny pacientů (93 %) před tím neúspěšně léčených sakrální neuromodulací (17). Tato perspektivní metoda může v budoucnu konkurovat sakrální neuromodulaci.

TRANSKUTÁNNÍ ELEKTRICKÁ NEUROSTIMULACE

Suprapubickou transkutánní stimulaci prezentoval Fall et al. v roce 1980 u pacientů s intersticiální cystitidou, přičemž pozoroval nejen zmírnění algických, ale i mikčních symptomů (18). Další studie byly provedeny i u pacientů s idiopatickou hyperaktivitou detruzoru. Technika spočívá v umístění dvou elektrod 10–15 cm od sebe nad sponu stydkou, parametry elektrického impulsu se v jednotlivých publikacích značně liší. Urodynamické studie mají protichůdné výsledky. Dobrou klinickou i urodynamickou odpověď měla transkutánní stimulace s umístěním elektrod v dermatomech S2 a S3, nebo nad foramen sacrale S2, S3. Hasan et al. dosáhl zmírnění inkontinence o polovinu u 69 % nemocných (19). Walsh et al. dosáhl zlepšení symptomatologie o 76 %, ale u všech 25 pacientů se po 6 měsících od ukončení léčby vrátily obtíže na původní úroveň. Iritaci kůže v místě přiložení elektrody měla třetina nemocných (20). Stejně jako u suprapubického přístupu musí být pacient připraven na nutnost dlouhodobé léčby. Transkutánní elektrická neurostimulace je v současné době spíše využívána v léčbě bolesti.

STIMULACE NERVUS TIBIALIS POSTERIOR

Tato metoda vychází z experimentální studie McGuira et al., v níž prokázal na primátech s poraněním míchy inhibici detruzoru při elektrostimulaci tibiálního nervu. Do lékařské praxe byla metoda uvedena Stollerem již v roce 1995 (21). Využívá aferencí tibiálního nervu vedoucích do segmentů S2–4. Technika

spočívá v zavedení jehlové elektrody zhruba 5 cm kraniálně od vnitřního kotníku, povrchová elektroda se přikládá na kalkaneus. Kritériem správného zavedení elektrody je plantární flexe prstů nohy. Je zajímavé, že místo zavedení jehlové elektrody odpovídá akupunkturnímu bodu Sp-6 z tradiční čínské medicíny. Chang et al. dokonce u 26 žen prokázal významné změny maximální cystometrické kapacity po 30 minutách akupunktury s použitím tohoto bodu (22). Stoller použil u 90 pacientů s non-neurogenní dysfunkcí elektrické impulsy o intenzitě 5–10 mA frekvenci 20 Hz v délce 30 minut po 12 týdnů a dosáhl úspěchu u 89 % nemocných, dlouhodobého efektu u 80 % při 5letém sledování. Stejného léčebného schématu se drželi i další autoři s efektivitou metody pohybující se mezi 60–80 % u nemocných s nonneurogenní dysfunkcí (23–25). Z českých autorů má s touto metodou zkušenosti Krhut et al., který dosáhl účinnosti u 65 % nemocných (26). Urodynamicky byl opakovaně prokázán bezprostřední efekt probíhající stimulace zvýšením cystometrické kapacity a oddálením první kontrakce detruzoru (27, 28). Přes tyto výsledky k obecnému akceptování metody scházela randomizovaná, placebem kontrolovaná studie. Průlomová byla studie publikovaná Petersem et al. v roce 2010, která přinesla důkaz I. úrovně o účinnosti této metody (29). Ve stejném roce autor publikoval práci vypovídající ve prospěch perkutánní stimulace tibiálního nervu v porovnání s tolterodinem (30). Zkušenosti s léčbou neurogenních dysfunkcí dolních močových cest jsou dosud omezené. Například Gobbi et al. v roce 2011 prezentoval skupinu 21 nemocných s roztroušenou sklerózou, kde pozoroval signifikantní zlepšení v 89 % (31). Obdobné výsledky jsou publikovány na malých souborech pacientů s inkompletní míšní lézí či Parkinsonovou chorobou. Objevují se i práce popisující efekt této metody na fekální inkontinenci při neurogenní dysfunkci střeva. Ačkoliv jsou výsledky povzbudivé a opravňují další výzkum u této skupiny nemocných, lze v současnosti říci, že prospěch mohou mít pouze přísně vybraní jednotlivci. U pacientů s non-neurogenními dysfunkcemi močových cest je tato metoda efektivní, bezpečná a ekonomicky nenáročná. Je vhodná i k domácí léčbě.

INTRAVEZIKÁLNÍ ELEKTROSTIMULACE

Ačkoliv jde o nejstarší metodu neuromodulace používanou v urologii, jsou její výsledky stále rozporuplné. Principem je přímá stimulace A-delta mechanoreceptorů v močovém měchýři s cílem zlepšení vnímání náplně a následného vyprazdňování močového měchýře u nemocných s neurogenním hypoaktivním detruzorem na podkladě inkompletní léze. Provádí se pomocí katétru zavedeného do močového měchýře. Na konci katétru je umístěna kladná elektroda, přičemž indifferenční elektroda se přikládá nad sponu stydkou. Močový měchýř se plní fyziologickým roztokem. Ebner et al. doporučuje použití pulzu o šířce 2 ms, frekvenci 20 Hz a intenzitě proudu v rozmezí 1–10 mA po dobu 90 minut denně do dosažení maximálního efektu (32). Jiang et al. experimentálně prokázal, že dochází ke zvýšení excitačního synaptického přenosu na centrální úrovni reflexních drah, tedy aferencí z A-delta mechanoreceptorů do mozku (33). To vysvětluje skutečnost, že tato metoda umožňuje zlepšené vnímání náplně močového měchýře s následným zlepšením kontraktility detruzoru a volní kontroly mikce. Velice důležitý je správný výběr pacienta. Měl by mít zachovanou kontraktilitu detruzoru a alespoň částečně zachované aferentní dráhy z močového měchýře do mozku (algické čítí v dermatomech S3,4). Vhodným kandidátem je nemocný s neurogenním hyposenzitivním hypoaktivním detruzorem na podkladě inkompletní centrální či periferní léze. Přínosem před zahájením léčby může být vyšetření viscerosenzitivních kortikálních evokovaných potenciálů (34). Jako výhodná se ukázala kombinace této metody s biofeedbackem. Kaplan et al. dosáhl v souboru 288 dětí u 87 % zlepšení senzitivity močového měchýře a kontroly mikce, z toho u 18 % kontrolovanou synergní mikci a kontinenci (35). K dosažení efektu bylo průměrně potřeba 47 sezení. Oproti tomu přes signifikantní zlepšení uroynamických nálezů nedosáhl Decter et al. u 25 nemocných v průběhu 5 let léčby významného zlepšení mikční symptomatologie (36). Risi et al. dosáhl u skupiny 169 nemocných významného zlepšení kontinence pacientů s meningomyelokélou (25 z 33), ale u idiopatické dysfunkce léčba selhala v 75 % a autor techniku v této skupině nedoporučuje (37). Publikované výsledky intravezikální elektrostimulace

jsou kontroverzní. Práce nejsou porovnatelné pro rozdílnost použitých léčebných schémat a vstupních, či výstupních kritérií. V případě pozitivních výsledků se většina autorů shoduje na dlouhodobém efektu léčby.

SAKRÁLNÍ NEUROMODULACE (PERKUTÁNNÍ NEUROSTIMULACE – PNS)

První implantaci provedl Tanagho a Schmidt v roce 1981. Klinické užití metody bylo v Evropě schváleno v roce 1994. Při této invazivní metodě je elektroda implantována přímo na sakrální dorzální kořen, nejčastěji na kořen S3, který se podílí více než 60 % na vedení aferencí pudendálního nervu. Facilitace aferencí při probíhající stimulaci vyvolá na supraspinální úrovni reakci, která se projeví útlumem parasimpatiku. Naopak přerušení dlouhodobé stimulace vyvolá zvýšení tonu parasimpatiku, a tedy i detruzorové aktivity. Tento mechanismus účinku vysvětluje efektivitu metody nejen u hyperaktivity detruzoru, ale i u jeho hypoaktivity. Mezi schválené indikace tak patří nejen hyperaktivní močový měchýř, ale i neobstrukční retence moči. Léčba probíhá ve dvou fázích. V první fázi zkušebního testování je nejdříve lokalizován kořen nervu zavedením jehlové elektrody do foramen S3. Pozitivní odpověď je kontrakce anu, prohloubení intergluteální rýhy a dorzální flexe palce nohy. Po té je jehla nahrazena zkušební elektrodou napojenou na zevní stimulátor. Moderní elektrody jsou opatřeny kostními kotvičkami minimalizujícími možnost dislokace, což umožňuje prodloužení zkušební fáze na 2–4 týdny. Pozitivní odpověď je definována jako zlepšení symptomů alespoň o 50 % s následným zhoršením po ukončení stimulace. V případě úspěchu následuje fáze implantace trvalého dálkově programovatelného stimulátoru. Léčba se provádí za skiaskopické kontroly ambulantně v lokální anestezii doplněné analgosedací. Od roku 2006 je k dispozici systém InterStim II (Medtronic, Minneapolis, MN). Jeho miniaturizace snižuje invazivitu léčby, avšak na úkor životnosti baterie, která se pohybuje mezi 3–5 lety oproti 6–10 letům u jeho předchůdce. Lepší software rozšiřuje možnosti programo-

vání. Nutnost reimplantace pro migraci elektrody se pohybuje mezi 20–33 % (38). V roce 2007 van Kerrebroeck et al. zhodnotil výsledky léčby u 163 nemocných s non-neurogenní dysfunkcí močových cest. Při 5letém sledování byla úspěšnost u pacientů s urgentní inkontinencí 68%, u nemocných s neobstrukční retencí moči 71% (39). Brazelli et al. vyhodnotili výsledky 34 studií obsahujících celkem 1827 pacientů. Zlepšení symptomatologie o 50 % a více dosáhlo 80 % nemocných (40). U neurogenních dysfunkcí dolních močových cest byly dosud publikovány pouze práce s malými soubory pacientů, ale i zde jsou výsledky povzbudivé. V roce 2010 zhodnotil Kessler et al. 357 pacientů z 26 studií s neurogenní dysfunkcí močových cest. Úspěšnost testovací fáze byla 68%, ve skupině nemocných s trvalou stimulací dosáhla úspěšnost 92 % při střední době sledování 26 měsíců (41). V posledních letech byly opakovaně publikovány dobré výsledky při léčbě fekální inkontinence. V Evropě mezi schválené indikace patří také dysfunkce střeva, která je dokonce nejčastějším důvodem implantace stimulátoru. Sakrální neuromodulace je dnes rutinně používaná efektivní neuromodulační metoda, která je již ale metodou invazivní s výskytem komplikací a cenově náročnější.

ZÁVĚR

Metody neinvazivní periferní neuromodulace dolních močových cest jsou efektivní, bezpečné a ekonomicky nenáročné. Přínosem mohou být zejména pro nemocné, kde došlo k selhání či intoleranci léčby první linie. Jejich použití bychom měli zvážit vždy před indikací invazivních metod. S použitím implantabilních systémů stoupá ekonomická náročnost léčby. Snížení výskytu komplikací lze předpokládat s rozvojem miniinvazivních technik implantace a dalším technologickým zdokonalením přístrojů. Detailnější znalost mechanismu účinku neuromodulace snad v budoucnu umožní přesněji definovat pacienta, který bude mít z léčby prospěch, a předpovědět míru jeho odpovědi na léčbu. Dosud nebyly provedeny randomizované studie porovnávající jednotlivé neuromodulační metody či hodnotící přínos jejich kombinování. Nebyl zhodnocen efekt bilaterální léčby v případě párových lokalit. U některých metod nebyla standardizována léčebná schémata ani stanoveny optimální parametry elektrického impulsu. Dosavadní výsledky neuromodulace neurogenních dysfunkcí dolních močových cest vybízejí k provedení studií na větších souborech pacientů.

LITERATURA

1. **Milson I.** Epidemiology of urinary and faecal incontinence and pelvic organ prolapse. 4th International Consultation on Incontinence (Paris, 2008) 4th ed. Plymouth: Health Publications Ltd. 2009, 35–112.
2. **Houdek M.** Neuromodulace. Praha: Grada Publishing 2007, 27–38.
3. **Doležel J, Cejpek P, Miklánek D.** Sakrální deaferentace a neurostimulace předních kořenů míšních v léčbě neuropatického močového měchýře u pacientů s kompletní transversální míšní lézí - první klinické zkušenosti. Rozhl Chir 2002; 81: 203–209.
4. **Vodusek DB, Light JK, Libby JM.** Detrusor inhibition induced by stimulation of pudendal nerve afferents. Neurourol Urodyn 1986; 5: 381–389.
5. **Shafik A.** A study of the continence mechanism of the external urethral sphincter with identification of the voluntary urinary inhibition reflex. J Urol 1999; 162: 1967–1971.
6. **Caldwell KP.** The electrical control of sphincter incompetence. Lancet 1963; 2: 174–175.
7. **Godec C, Cass AS, Ayala GF.** Bladder inhibition with functional electrical stimulation. Urol 1975; 6: 663–666.
8. **Fall M, Erlandson BE, Nilson AE, et al.** Long-term intravaginal electrical stimulation in urge and stress incontinence. Scand J Urol Nephrol 1977; 44(Suppl): 55–63.

9. **Primus G, Kramer G.** Maximal external electrical stimulation for treatment of neurogenic or non-neurogenic urgency and/or urge incontinence. *Neurourol Urodyn* 1996; 15: 187–194.
10. **Lamhut P, Jackson TW, Wall LL.** The treatment of urinary incontinence with electrical stimulation in nursing home patients: a pilot study. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 48–52.
11. **Geirsson G, Fall M.** Maximal functional electrical stimulation in routine practice. *Neurourol Urodyn* 1997; 16: 559–565.
12. **Nakamura M, Sakurai T.** Bladder inhibition by penile electrical stimulation. *Br J Urol* 1984; 56: 413–415.
13. **Wheeler JS, Walter JS, Zaszczurynski PJ.** Bladder inhibition by penile nerve stimulation in spinal cord injury patients. *J Urol* 1992; 147: 100–103.
14. **Madersbacher H, Kiss G, Mair D.** Transcutaneous electrical stimulation of the pudendal nerve for treatment of detrusor overactivity. *J. Neurourol Urodyn* 1995; 14: 501–502.
15. **Spinelli M, Malaguti S, Giardiello G.** A new minimax invasive procedure for pudendal nerve stimulation to treat neurogenic bladder: description of the method and preliminary data. *Neurourol Urodyn* 2005; 24: 305–309.
16. **Peters KM, Feber KM, Bennett RC.** Sacral versus pudendal nerve stimulation for voiding dysfunction: a prospective, single-blinded, randomized, crossover trial. *Neurourol Urodyn* 2005; 24: 643–647.
17. **Peters KM, Killinger KA, Boguslawski BM, et al.** Chronic pudendal neuromodulation: expanding available treatment options for refractory urologic symptoms. *Neurourol Urodyn* 2010; 29(7): 1267–1271.
18. **Fall M, Carlsson CA, Erlandson BE.** Electrical stimulation in interstitial cystitis. *J Urol* 1980; 123: 192–195.
19. **Hasan ST, Robson WA, Pridie AK, et al.** Transcutaneous electrical nerve stimulation and temporary S3 neuromodulation in idiopathic detrusor instability. *J Urol* 1996; 155: 2005–2011.
20. **Walsh IK, Johnston RS, Keane PF.** Transcutaneous sacral neurostimulation for irritative voiding dysfunction. *Eur Urol* 1999; 35: 192–196.
21. **Stoller, M.** Needle stimulation (through the skin) for the treatment of incontinence. *Quality care* 1988; 16: 1–4.
22. **Chang PL.** Urodynamic studies in acupuncture for women with frequency, urgency and dysuria. *J Urol* 1988; 140: 563–566.
23. **Govier FE, Litwiller S, Nitti V, et al.** Percutaneous afferent neuromodulation for the refractory overactive bladder: results of a multicenter study. *J Urol* 2001; 165: 1193–1198.
24. **van Balken MR, Vandoninck V, Messelink BJ, et al.** Percutaneous tibial nerve stimulation as neuromodulative treatment of chronic pelvic pain. *Eur Urol* 2003; 43: 158–163.
25. **Vandoninck V, van Balken MR, Agro EF, et al.** Posterior tibial nerve stimulation in the treatment of urge incontinence. *Neurourol Urodyn* 2003; 22: 17–23.
26. **Krhut J, Mainer K.** Stollerova aferentní stimulace v léčbě hyperaktivního měchýře – dvouleté zkušenosti. *Urologie pro praxi* 2001; 5: 204–206.
27. **Kabay SC.** Urodynamic effect of acute transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in overactive bladder. *Neurourol Urodyn* 2009; 28(1): 62–67.
28. **Amarenco G.** Acute urodynamic effects of percutaneous posterior tibial nerve stimulation on neurogenic detrusor overactivity in patients with Parkinson's disease. *J Urol* 2003; 169(6): 2210–2215.
29. **Peters KM, Carrico DJ, Perez-Marrero RA, et al.** Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus sham efficacy in the treatment of overactive bladder syndrome: Results from the SUMiT trial. *J Urol* 2010; 183: 1438–1443.
30. **Peters KM, MacDiarmid SA, Wooldridge LS, et al.** Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus extended-release tolterodine: results from the overactive bladder innovative therapy trial. *J Urol* 2010; 182: 1055–1061.
31. **Gobbi C, Digesu G, Khullar V, et al.** Percutaneous posterior tibial nerve stimulation as an effective treatment of refractory lower urinary tract symptoms in patients with multiple sclerosis: preliminary data from a multicentre, prospective, open label trial. *Mult Scler* 2011; 17(12): 1514–1519.

32. **Ebner A, Jiang C, Linström S.** Intravesical electrical stimulation – an experimental analysis of the mechanism of action. *J Urol* 1992; 148(3): 920–924.
33. **Jiang CH, Lindström S, Mazieres L.** Segmental inhibitory control of ascending sensory information from bladder mechanoreceptors in cat. *Neurourol Urodyn* 1991; 10: 286.
34. **Kiss G, Madersbacher H, Poewe W.** Cortical evoked potentials of the vesicourethral junction a predictor for the outcome of intravesical electrostimulation in patients with sensory and motor detrusor dysfunction. *World J Urol* 1998; 16: 308.
35. **Kaplan WE.** Intravesical electrical stimulation of the bladder. *Urol* 2000; 56(1): 2–4 [Pro. Editorial].
36. **Decter RM.** Intravesical electrical stimulation of the bladder. *Urol* 2000; 56(1): 2–4 [Contra. Editorial].
37. **Risi O, Spinelli M, Sandri S, et al.** Is intravesical electrical stimulation a satisfactory therapy in overactive bladder? Our experience in 162 patients. *Neurourol Urodyn* 2000; 19(4): 422–423.
38. **Starkman JS, Wolter CE, Scarpero HM, et al.** Management of refractory urinary urge incontinence following urogynecological surgery with sacral neuromodulation. *Neurourol Urodyn* 2007; 26(1): 29–35.
39. **van Kerrebroeck PE, van Voskuilen AC, Heesakkers JP, et al.** Results of sacral neuromodulation therapy for urinary voiding dysfunction: outcomes of a prospective, worldwide clinical study. *J Urol* 2007; 178(5): 2029–2034.
40. **Brazelli M, Murray A, Fraser C.** Efficacy and safety of sacral nerve stimulation for urinary urge incontinence: a systematic review. *J Urol* 2006; 175(3): 835–841.
41. **Kessler TM, Framboise D, Trelle S, et al.** Neuromodulation for neurogenic lower urinary tract dysfunction: Systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2000; 58(6): 53–62.