



Università Campus Bio-Medico di Roma

Corso di dottorato di ricerca in

**SCIENZE DELLA PLASTICITA' D'ORGANO E
DELLA RIGENERAZIONE TISSUTALE PER IL
RECUPERO FUNZIONALE**

XXIV ciclo anno 2009

**LA NEUROMODULAZIONE SACRALE NEL DOLORE
PELVICO CRONICO IDIOPATICO**

Dott.ssa Karen Y. Hannuna

Coordinatore

Prof. Roberto ANGIOLI

Tutore

Dott. Marzio A. ZULLO

29 Maggio 2012

A mio Padre...

grazie alla Vita e alla Forza

che mi ha dato e mi da ogni giorno...

... per la Sua distinta ed umile Grandezza...

INDICE

INTRODUZIONE	4
OBIETTIVO	25
MATERIALI E METODI	26
RISULTATI	31
DISCUSSIONE	40
CONCLUSIONI	45
BIBLIOGRAFIA	46

INTRODUZIONE

Il dilemma dell'origine del dolore è stato nei secoli oggetto di molteplici controversie. Prima della scoperta dell'esistenza dei neuroni, e del loro ruolo nel dolore, numerose furono le teorie ipotizzate: fra gli antichi greci Aristotele credeva che il dolore fosse generato da spiriti malvagi e che penetrasse nel corpo attraverso le ferite, Ippocrate lo attribuiva invece ad uno squilibrio nei fluidi vitali. Nell'undicesimo secolo Avicenna incluse il dolore fra i sensi insieme al tatto e al solletticamento, ma prima del Rinascimento scientifico in Europa si pensava che il dolore insorgesse all'esterno del corpo, a rappresentare una punizione divina. Il passaggio dalla concezione spirituale del dolore a quella fisica fu attribuito a Cartesio (17° sec.) il quale, come Avicenna, prefigurò quella che nel 1800 fu resa nota come “teoria della specificità”, in cui si identificava il dolore come “una specifica sensazione con il suo proprio apparato sensitivo indipendente dal tatto e dagli altri sensi”. Nel 1968 Melzack e Casey descrissero il dolore nei termini delle sue tre dimensioni: “sensorio-discriminativa” (intensità, localizzazione, qualità e durata del sintomo), “affettivo-motivazionale” (disagio e urgenza di rifuggire il disagio), e “cognitivo-valutativa” (razionalizzazione e suggestione ipnotica). Essi ipotizzarono che l'intensità del dolore ed il disagio da esso causato non erano determinati solo dall'entità oggettiva dello stimolo algogeno, bensì anche da attività cognitive più “alte” che potessero regolare l'intensità ed il disagio percepiti, concludendo pertanto con un concetto decisamente attuale, secondo il quale la terapia del dolore può essere effettuata non solo tramite l'interruzione delle afferenze sensitive mediante blocchi anestetici, bensì anche influenzando fattori cognitivi ed emozionali.¹ Ai giorni nostri la definizione del “dolore” più diffusa è quella dell'International Association for the Study of Pain (IASP), che definisce il dolore come

una *“sensazione spiacevole ed esperienza emotiva negativa associata ad un danno tissutale potenziale o reale, o comunque descritta in rapporto a tale danno”*.²

Da un punto di vista eziopatogenetico il dolore viene distinto sostanzialmente in due tipi: in presenza di lesioni organiche o fenomeni funzionali tali da determinare un danno tissutale (o come tale percepito), o comunque in grado di stimolare i recettori del dolore (nocicettori), si parla di “dolore nocicettivo”. Si parla altresì di “dolore neuropatico” in presenza di affezioni, lesioni, compressioni di strutture nervose (radici, plessi o tronchi nervosi) o di processi somatosensitivi aberranti di varia origine. In assenza di cause algogene evidenti, si parla convenzionalmente di “dolore idiopatico”, cui talora si fa riferire una possibile eziologia psicogena, come diagnosi di esclusione.

Nella genesi del dolore nocicettivo hanno un ruolo molteplici sostanze fra cui istamina, ioni H⁺, prostaglandine, radicali dell'ossigeno. In presenza di un danno tissutale, a livello dei nocicettori si innesca un potenziale d'azione che, raggiunto il valore soglia, determina la trasmissione dell'impulso algogeno lungo le vie afferenti fino al soma del neurone localizzato nei gangli spinali o nelle strutture ad essi corrispondenti dei nervi cranici. Le fibre nervose del nostro organismo sono molteplici, distinte in fibre di tipo A, B, C, con ulteriori sottogruppi: i nocicettori, costituiti da terminazioni nervose libere, appartengono al tipo A e C. Il tipo A (nervi somatici) è caratterizzato da fibre mieliniche con una velocità di conduzione di 12-30 m/sec. Il tipo C (afferenze al Sistema Nervoso Autonomo - SNA) è caratterizzato da fibre amieliniche, con una velocità di conduzione inferiore ai 2 m/sec (Tab.1).

Tipo di fibra	Funzione	Diametro micron	Velocità conduz. m/sec
A α	Propriocezione, moto	12-30	70-120
β	Tatto, pressione	5-12	30-70
γ	Motrici (fusi m.)	3-6	15-30
δ	Dolore, temperatura	2-5	12-30
B	Pregangliari Sist.autonomo	0.5-2	3-15
C	Dolore	0.4-1.2	0.5-2

Tab. 1: Fibre nervose e loro caratteristiche

A seconda del numero e del tipo di fibre coinvolte vengono distinti tre tipi di dolore: somatico superficiale, somatico profondo, viscerale. Il primo rappresenta un dolore ben localizzato, superficiale, epicritico, condotto da fibre piuttosto fitte, di tipo A δ , a livello di cute, pleura e peritoneo parietali diaframmatici. Il dolore somatico profondo, meno localizzato, è condotto anch'esso da fibre di tipo A δ , a livello di pleura mediastinica, peritoneo parietale posteriore, radice mesenterica. Mediante fibre di tipo C molto diradate viene invece condotto il dolore sordo, profondo, poco localizzato, proveniente da visceri, vasi, peritoneo viscerale. Le afferenze partono quindi dai nocicettori e arrivano alla corteccia cerebrale attraverso le radici posteriori dei rispettivi nervi, i corni posteriori del midollo spinale, i fasci spinotalamici controlaterali, il talamo e le vie talamo-corticali (Fig.1). Peraltro più afferenze dolorifiche primarie possono contrarre sinapsi con uno stesso neurone secondario, fenomeno alla base del cosiddetto "dolore riferito", ovvero quel dolore che si proietta, e venga quindi percepito, in una zona diversa dalla sua stessa origine. Notevole importanza rivestono i cosiddetti "archi

riflessi” costituiti dalle primarie fibre afferenti con efferenze simpatiche, parasimpatiche e alfa-motrici, distinti a loro volta in archi riflessi somatici, innescati generalmente dal dolore somatico, correlati con reazioni quali contrattura, rigidità, dolore di rimbalzo, ed archi riflessi viscerali, innescati da dolore viscerale puro o anche da dolore somatico a determinare fenomeni quali nausea, vomito, ileo paralitico, variazioni di frequenza cardiaca e pressione arteriosa, sudorazione (Fig.2).

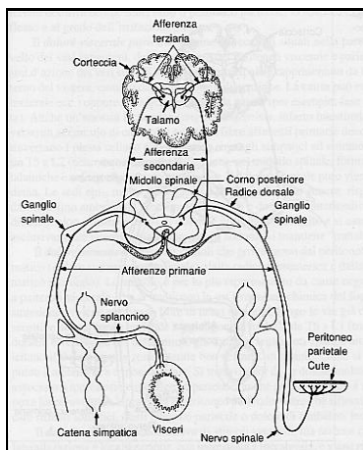


Fig. 1: Le vie del dolore

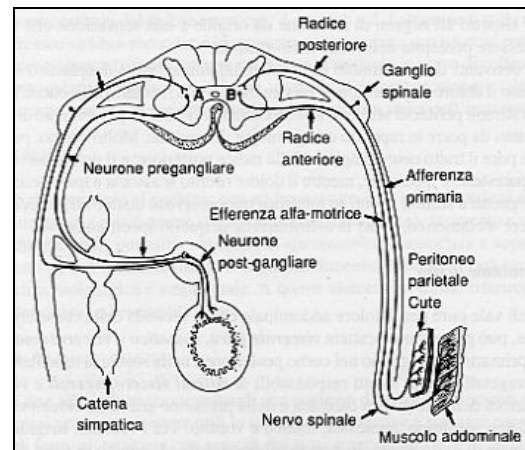


Fig. 2: Archi riflessi somatici e viscerali

Gli stimoli algogeni del dolore neuropatico sono generalmente costituiti da fattori organici (discopatie, tumori etc..), i quali determinano un dolore “da proiezione”, che risponde cioè alla Legge di Ruch secondo la quale: *lo stimolo che agisce su una via afferente in qualsiasi punto prossimale rispetto all'organo di ricezione, dà origine a una sensazione che si proietta alla periferia anziché essere percepita nella sede dello stimolo*. Le afferenze primarie contraggono sinapsi con le vie spinotalamiche, e non

formano archi riflessi di tipo viscerale, bensì archi riflessi somatici di significato antalgico-posturale proporzionali all'intensità dello stimolo algogeno.

Numerose sono le forme dolorose che affliggono l'essere umano, ed è ben noto come il dolore, soprattutto se persistente, possa inficiare la qualità di vita, proporzionalmente all'entità del sintomo stesso, in modo variabile rispetto anche alla localizzazione del dolore e all'eventuale ripercussione sulle funzionalità dell'organismo. Tra le sindromi dolorose più diffuse nei vari paesi vengono riportate la lombalgia (4.1%), l'emicrania (2.1%), e il dolore pelvico cronico (3.8%).³

Il Dolore Pelvico Cronico: le definizioni

Tra le cause più frequenti di dolore pelvico si riscontrano cause gastrointestinali (37%) quali Sindrome del Colon Irritabile, tumori, diverticoli, patologie infiammatorie dell'intestino; cause urologiche (31%) quali cistiti interstiziali, tumori, calcolosi; cause ginecologiche (20%) quali endometriosi, malattia infiammatoria pelvica, tumori; cause muscolo-scheletriche (12%) quali fibromialgia, ernie discali. Tra le donne affette da dolore localizzato alla pelvi, il 70% presenta più di una causa organica, qualora obiettivabile, mentre nel 30-60% delle pazienti non si evidenzia alcuna patologia nemmeno alla laparoscopia diagnostica, ed è proprio in questi casi che, secondo alcuni, si parla di dolore pelvico cronico (DPC). Negli ultimi vent'anni infatti si è passati attraverso molteplici definizioni di "dolore pelvico cronico":

- *"...dolore non mestruale di durata pari a 3 o più mesi localizzato alla pelvi anatomica e sufficientemente grave da causare disabilità funzionale e richiedere trattamento medico o chirurgico...dismenorrea cronica o dolore mestruale di durata pari o*

superiore a 6 mesi, che causi disabilità funzionale e richieda trattamento medico o chirurgico".⁴

- "*...dolore pelvico non mestruale di durata pari o superiore a 6 mesi...*".⁵

- "*...dolore non ciclico che duri da 6 o più mesi localizzato alla pelvi anatomica, parete addominale anteriore a livello dell'ombelico o al di sotto di esso, regione lombosacrale o glutea, di entità tale da causare disabilità funzionale o richiedere terapia medica*".⁶

- "*...dolore pelvico, cronico o ricorrente, che presenta un'apparente origine ginecologica, ma per il quale non si riscontra alcuna lesione definitiva*".²

- "*...dolore forte e permanente localizzato alla pelvi, senza alcuna causa, che persiste per oltre 6 mesi*".⁷

L'assenza di un consenso unanime sulla definizione del DPC ha comportato numerose difficoltà nella valutazione scientifica comparativa di questa problematica sotto molteplici punti di vista, sin da quello epidemiologico. In particolare poi alcuni studi sul dolore pelvico cronico conservano tale denominazione anche in presenza di patologie organiche croniche alla base del dolore, creando ulteriore confusione. Uno studio di Lamvu *et al.*, ad esempio, distingue le cause del dolore pelvico cronico in "*disordini viscerali*" e "*disordini somatici*", includendo tra i primi cause genitourinarie o gastroenteriche quali endometriosi, tumefazioni ovariche, malattia infiammatoria pelvica, sindrome dell'intestino irritabile, neoplasie maligne. Tra i disordini somatici vengono invece incluse tutte le patologie interessanti muscoli pelvici, ossa, legamenti, fascia, che possono essere riferiti a livello dei dermatomeri cutanei corrispondenti.⁸ Alcuni Autori vanno incontro invece a contraddizioni in termini nell'ambito dei loro stessi studi, definendo il DPC come un dolore senza causa organica, elencando poi

invece le “cause organiche più frequenti di dolore pelvico cronico”.⁷ In alcuni casi il dolore pelvico cronico in assenza di patologia viene ulteriormente definito come DPC “*idiopatico*”, laddove altri Autori parlano invece di “*Sindrome del Dolore Pelvico Cronico*”.⁹ A confermare la disomogeneità tassonomica inerente la definizione del DPC giungono poi i tassi di prevalenza nella popolazione generale riportati dai vari autori: in diversi studi inglesi, ad esempio, variano dal 3.8% al 40%, un range decisamente ampio dovuto verosimilmente anche alla soggettività del sintomo doloroso, oltre che alla mancanza di standardizzazione nella riproducibilità dei dati.¹⁰⁻¹¹ Nelle su citate definizioni, solo alcune tra le tante riscontrate nella letteratura, la variabilità appare evidente riguardo la durata del dolore, la sua ciclicità, continuità, l’origine, la localizzazione più o meno dettagliata. Il cut-off della durata del sintomo doloroso viene dai più considerato pari a 6 mesi, in quanto sembrerebbe che proprio oltre tale intervallo di tempo si manifestino i disturbi comportamentali e dell’umore correlati alla persistenza della sintomatologia, che andrebbero ad aggiungersi al DPC stesso nell’inficiare la qualità di vita delle pazienti affette. Alcuni hanno adottato anche il cut-off di tre mesi, seppure entrambi i valori siano arbitrari e non siano mai stati validati.¹² L’American College of Obstetrics and Gynaecology (ACOG) nel 2004, così come Howard *et al.* nel 2003, esclude nella definizione il dolore ciclico come quello mestruale, incluso da altri qualora invalidante e superiore ai sei mesi di durata.^{4,6} Alcuni escludono il dolore intermittente, laddove nella maggior parte dei casi le pazienti con dolore provocato (es. dispareunia) vengono escluse dagli studi, mentre Zondervan *et al.* includono il dolore “*ricorrente*”, e Vercellini *et al.* parlano di un dolore che deve rigorosamente essere “*forte e permanente*”.^{3,7} Alcuni lavori definiscono poi una localizzazione alla pelvi anatomica, altri restringono il campo ad un dolore pelvico che sulla base della sintomatologia si potrebbe far riferire ad una patologia ginecologica.^{2,6}

Sulla base della localizzazione del dolore molteplici sono stati anche i tentativi di classificare il DPC in differenti sindromi; particolare risalto hanno acquisito le classificazioni della Società Europea di Urologia (EAU), inserite nel contesto di vere e proprie linee guida per il DPC, modificate negli anni (Tab.2, Tab.3), seppure abbiano dato prevalente risalto a sintomi urologici.¹³⁻¹⁴

Wehbe *et al.* descrivono la “Sindrome del Dolore Pelvico Cronico” come un termine che si riferisce per le donne alla Sindrome della Vescica Dolorosa / Cistite Interstiziale, per gli uomini alla Sindrome del Dolore Pelvico Cronico / Prostatite Cronica, in cui si sommerebbero dolore, sintomi relativi alle vie urinarie inferiori e disfunzione sessuale, rendendo quindi tale definizione molto selettiva. La presenza di disturbi delle vie urinarie inferiori e disfunzione sessuale, sarebbe nota come “Sindrome del Dolore Pelvico Cronico Urologico”, caratterizzata quindi da una serie di sintomi fra cui urgenza, frequenza, nicturia e occasionalmente sintomi ostruttivi, associati a dolore pelvico in assenza di infezioni o di altre patologie oggettivabili, e per la quale il National Institute of Health americano avrebbe costituito un Network di ricerca dedicato per l'elevata prevalenza della stessa (3-6% della popolazione).⁹

Axis I Region	Axis II System	Axis III Died separate pain syndrome not identified from ICA, EA and IA	Axis IV Inferior CHARACTERISTICS	Axis V Temporal CHARACTERISTICS	Axis VI character	Axis VII Associated syndromes	Axis VIII Psychological syndromes	
Genetic: pelvic pain pain syndrome	Urologic Gynecologic Anorectal Neurologic Muscular Non-pelvic pain syndrome	Bleeding pain syndrome Diet/pain syndrome Focal pain syndrome Local pain syndrome Radiculopathy syndrome Pelvic pain syndrome Central pain syndrome Cervical pain syndrome Pelvic pain syndrome Genitourinary pain syndrome Vestibular pain syndrome Climax pain syndrome	(see Table I on ESIC classification) Type A inflammatory Type B noninflammatory Tendinitis pain syndrome Epithelial pain syndrome Post-traumatic pain syndrome	Tendinitis Epithelial Diet/pain syndrome Focal pain syndrome Local pain syndrome Radiculopathy syndrome Central pain syndrome Vestibular pain syndrome Climax pain syndrome	INTERMITTENT Acute Chronic INTERMITTENT Sporadic Continuously TIME Ebbing Expanding Irregular post Ebbing PROLONGED	Aching Burning Stabbing Electric Other CYCLOIDIC OTHER	URINARY Frequency Nocturia Hematuria Other flow Pain during Urge Urinary Incontinence Other GYNCOLOGICAL e.g., Menstrual SEXUAL e.g., Female dyspareunia vaginitis Gastrointestinal MUSCULAR Hypertonia CUTANEOUS Analgesia	ANXIETY About pain or potential cause of pain Other DEPRESSION Attributed to pain/impact of pain Attributed to other cause or unrelated SOMATIC Other PTSD SYMPTOMS Recurrent Anhedonia Hyperlocomotion

EA = Herzog; EA = Guimarães; IA = Investigator; ESIC = European Society for the Study of K/PBS; PTSD = post-traumatic stress disorder.

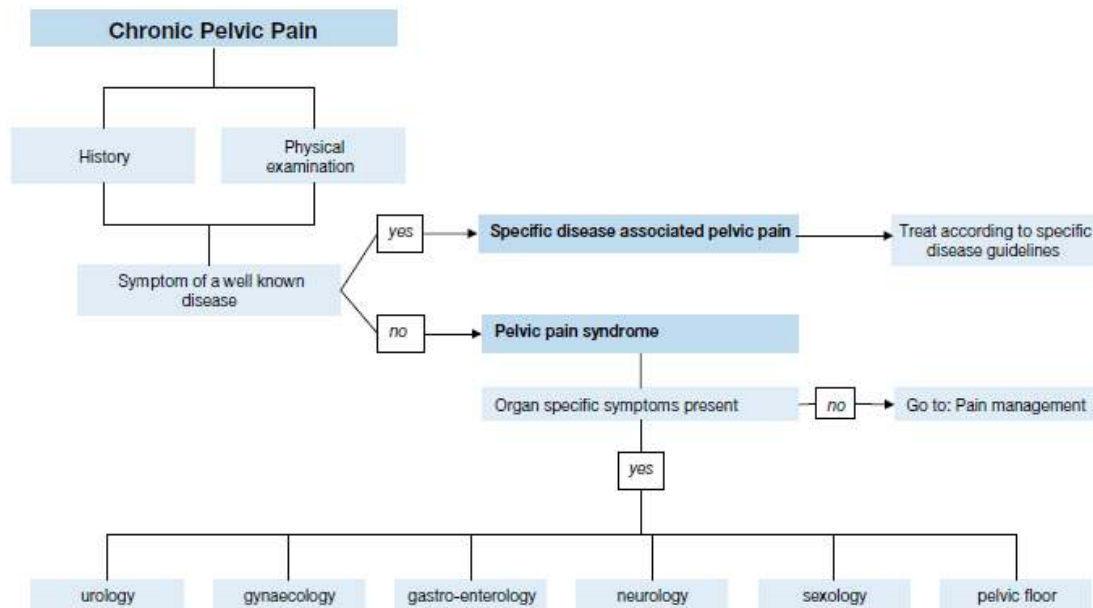
Tab. 2: Classificazione EAU 2009 delle sindromi del dolore cronico urogenitale

Axis I Region		Axis II System	Axis III End organ as pain syndrome as identified from Hx, Ex and b:	Axis IV Referral characteristics	Axis V Temporal characteristics	Axis VI Character	Axis VII Associated symptoms	Axis VIII Psychological symptoms
Chronic (NHS) pain OR Pelvic pain syndrome	Specific chronic idiopathic pelvic pain	Urological	Prostate	Suprapubic	ONSET	Aching	UROLOGICAL	ANXIETY
			Bladder	Inguinal	Acute	Burning	Frequency	Anxiety
			Scrotal	Urethral	Chronic	Stabbing	Nocturia	Disastrous thinking about pain
			Testicular	Perineal	ONGOING	Electric	Intermittent flow	DEPRESSION
			Epidermal	Rectal	Spontic		Urg	Attributed to pain or impact of pain
		Gynaecological	Penis	Subacute	Cyclical		incontinence	
			Urethral	Chronic	Continuous			
			Post-menopausal	Thighs	TWE			
			Vagina		Filling Emptying			
			Rectovaginal		Immediate post			
		Spondyloarthral	Rectovaginal		Late post			
			Ischium associated		TRIGGER			
			CPPS with cyclical exacerbations		Preceded Spontaneous			
			Dyspareunia					
			CPPS with cyclical exacerbations					
		Pelvic floor related	CPPS with cyclical exacerbations					
			Intable bowel					
			Chronic anal					
			Intestinal chronic anal					
			Intestinal chronic anal					
Neurological	Intestinal chronic anal							
	Intestinal chronic anal							
	Intestinal chronic anal							
	Intestinal chronic anal							
	Intestinal chronic anal							
Psychological	Intestinal chronic anal							
	Intestinal chronic anal							
	Intestinal chronic anal							
	Intestinal chronic anal							
	Intestinal chronic anal							
Musculoskeletal	Intestinal chronic anal							
	Intestinal chronic anal							
	Intestinal chronic anal							
	Intestinal chronic anal							
	Intestinal chronic anal							

Tab. 3 Classificazione EAU 2012 delle sindromi del dolore cronico urogenitale

Il Dolore Pelvico Cronico: la diagnosi

Sono stati proposti diversi algoritmi diagnostici per il DPC, finalizzati all'esclusione di eventuali patologie correlabili al sintomo doloroso, per un'adeguata selezione delle pazienti da avviare verso i vari percorsi terapeutici; la stessa EAU nelle linee guida sul DPC, dopo valutazioni obiettive generali preliminari, da indicazioni sulle valutazioni specialistiche da effettuare successivamente, in capitoli distinti per specialità (Tab.4).¹⁴



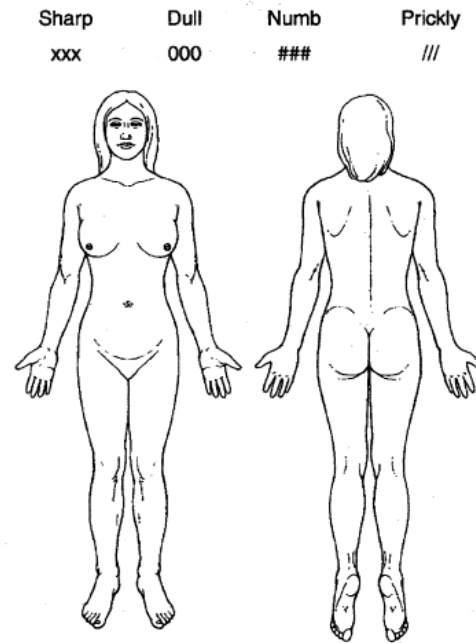
Phenotyping	Assessment
Urology	Urinary flow , micturition diary , cystoscopy , ultrasound , uroflowmetry
Psychology	History of negative experiences , important loss , coping mechanism , depression
Organ specific	Ask for gynaecological , gastro-intestinal , ano-rectal , sexological complaints Gynaecological examination , rectal examination
Infection	Semen culture and urine culture , vaginal swab , stool culture
Neurological	Ask for neurological complaints (sensory loss , dysaesthesia). Neurological testing during physical examination : sensory problems , sacral reflexes and muscular function
Tender muscle	Palpation of the pelvic floor muscles , the abdominal muscles and the gluteal muscles

Tab. 4: algoritmo EAU 2010 per la diagnosi e il management del DPC

Ruolo fondamentale occupa l'anamnesi della paziente, volta ad identificare eventuali patologie che possano in qualche modo essere correlate alla sintomatologia. La storia ostetrica potrebbe far risalire ad esempio ad un parto di feto macrosomico, ovvero ad un parto operativo che possa aver provocato danni neuromuscolari pelvici.¹⁵ Importante è

anche indagare su eventuali pregressi interventi chirurgici indipendentemente dalla causa per cui siano stati effettuati, se si pensa che alcune procedure chirurgiche sono di per sé correlate a dolore pelvico cronico, quali ad esempio la procedura di Marshall-Marchietti-Kranz eseguita per l'incontinenza, che sarebbe associata a DPC localizzato alla sinfisi pubica per via di un'osteite del pube o, in molti casi, di osteomielite.¹⁶ Di non secondaria importanza sarebbe poi l'approfondimento della storia psicosociale della paziente, indagando soprattutto eventuali aspetti depressivi del carattere, laddove la depressione costituisce uno dei molteplici predittori della severità del sintomo doloroso, nonché significativo indicatore della risposta alle terapie; una storia di abusi fisici e sessuali può anch'essa correlarsi significativamente all'insorgenza di DPC.¹⁷ Un questionario redatto dalla International Pelvic Pain Society (IPPS) include le principali domande da sottoporre alle pazienti, inclusi quesiti inerenti le caratteristiche del dolore in termini di entità, localizzazione, ciclicità e le modalità di insorgenza (Tab.5).⁵ Howard *et al.* hanno invece proposto l'utilizzo di una mappa per consentire alla paziente di meglio definire la localizzazione del dolore (Fig.3); essi affermano infatti che nella compilazione di tale mappatura spesso emergono ulteriori zone dolorose non riferite verbalmente che possono fornire ulteriori informazioni, ad esempio fino al 60% delle donne con DPC soffre di cefalea, e fino al 90% di lombalgia. Alcune volte la mappa mostra una distribuzione dermatomica o miotomica del dolore suggestiva per un'origine non viscerale; un dolore sia ventrale che dorsale può invece suggerire un'origine viscerale, mentre una localizzazione esclusivamente dorsale può far pensare ad un dolore su base ortopedica o muscolo-scheletrica.⁵

-
1. Quanti anni ha?
 2. Quante gravidanze ha avuto?
 3. Dove ha dolore?
 4. Quanto le fa male?
 5. Quali sono le caratteristiche del suo dolore?
 6. Ha dolore con il ciclo?
 7. Il dolore peggiora appena prima o durante il ciclo?
 8. C'è una qualsiasi ciclicità nel suo dolore? E' sempre uguale 24/24h, sette giorni a settimana?
 9. Il dolore è costante o intermittente?
 10. Quando e come è iniziato il dolore e come è cambiato?
 11. E' iniziato come crampi mestruali (dismenorrea)?
 12. Cosa fa migliorare il dolore?
 13. Cosa lo fa peggiorare?
 14. Ha dolore profondo con i rapporti? In tal caso, il dolore prosegue dopo il rapporto?
 15. Ha mai avuto una diagnosi o terapia per una malattia sessualmente trasmissibile o per malattia infiammatoria pelvica?
 16. Che tipo di metodo contraccettivo usa o ha usato in passato?
 17. Ha mai subito un intervento chirurgico?
 18. Quali precedenti valutazioni o terapie ha effettuato per questo dolore? Qualcuna delle terapie effettuate ha avuto efficacia?
 19. In che modo il dolore ha influenzato la sua qualità di vita?
 20. E' depressa o ansiosa?
 21. Sta prendendo farmaci?
 22. Ha subito o sta subendo abusi fisici o sessuali? Ora è al sicuro?
 23. Quali altri sintomi o problemi di salute ha?
 24. Cosa crede o teme sia la causa del suo dolore?
-



Tab. 5: Questionario IASP per pazienti con DPC

Fig. 3: Mappa del dolore da somministrare a pazienti con DPC con le seguenti indicazioni: "segnare le zone in cui percepisce dolore. Apporre una E se esterno, una I se interno, vicino alle aree segnate. Apporre EI se il dolore è sia esterno che interno"

Alla raccolta dell'anamnesi fa seguito l'esame fisico, da effettuare sia in stazione eretta che in posizione litotomica, con lo scopo di identificare ispettivamente la presenza di oggettivi segni di flogosi, nonché palpatariamente eventuali contratture, suggestivi per patologie quali ad esempio fibromialgia (tender points), miositi. Importante è il tentativo di riprodurre la sintomatologia algica riferita dalla paziente attraverso la palpazione o il posizionamento della paziente in particolari atteggiamenti, identificando eventuali trigger points. Andrebbero valutati il sistema gastrointestinale, urinario, muscolo-scheletrico, psiconeurologico, e il tratto riproduttivo.

Una volta orientati verso una possibile diagnosi sulla base dell'anamnesi e dell'esame obiettivo, si prosegue mediante l'esecuzione di test diagnostici selezionati rispetto al

sospetto generato dai dati raccolti: un sospetto di endometriosi indurrà ad esempio a prescrivere un'ecografia pelvica, una risonanza magnetica, un dosaggio plasmatico del CA125; il sospetto di un'ernia indurrà alla prescrizione di un'ecografia della parete addominale etc. La chirurgia laparoscopica ha un ruolo importante nella valutazione del DP, laddove oltre il 40% delle laparoscopie diagnostiche ginecologiche vengono effettuate proprio per algie pelviche. E' chiaro che una laparoscopia che abbia esito negativo non esclude una possibile origine organica del dolore; è proprio l'utilizzo di questa tecnica chirurgica su pazienti accuratamente selezionate, a consentire di ridurre il tasso di laparoscopie negative dal 39% fino al 4%.¹⁸

Di recente approccio è la cosiddetta “mappa laparoscopica cosciente del dolore”, suggerita per incrementare l'efficacia diagnostica della laparoscopia: essa consisterebbe in una laparoscopia diagnostica in anestesia locale, con o senza sedazione, diretta all'identificazione dell'origine del dolore.¹⁹⁻²⁰ In diversi studi l'utilizzo di questa metodica non ha però apportato miglioramenti significativi della sintomatologia, laddove alcuni riportano tuttavia una maggior efficacia diagnostica per quanto riguarda il riscontro di aderenze (fig.4). A tal proposito alcuni lavori della letteratura in cui si riscontri un miglioramento della sintomatologia con la mappa laparoscopica cosciente, non riportano i risultati di follow-up a 6 e 12 mesi, fatto questo di non poca rilevanza se non si sottovaluta l'effetto placebo dell'intervento stesso, seppur meramente diagnostico.

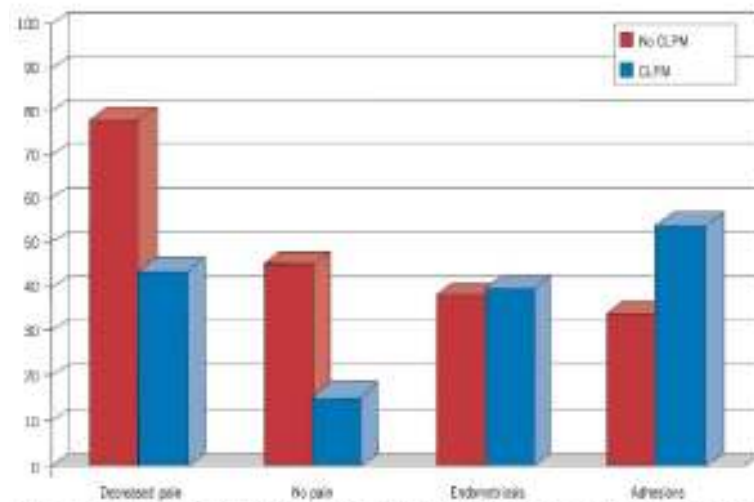


Fig. 4: Confronto dei risultati di due differenti serie di donne con dolore pelvico cronico, una prima dell'introduzione della mappa laparoscopica (No CLPM) e una dopo (CLPM). I dati sono percentuali della completa remissione del dolore e riduzione del dolore dopo valutazione e trattamento laparoscopico, e percentuali con la diagnosi visiva di endometriosi e aderenze al momento della laparoscopia.

Il Dolore Pelvico Cronico: la terapia

Laddove venga diagnosticata una patologia organica come possibile causa del dolore pelvico, il trattamento della stessa costituisce l'approccio terapeutico di prima istanza.

In assenza di patologia obiettivabile, spesso le pazienti affette da DPC si devono invece purtroppo rassegnare di fronte al fatto che non si possa far altro che gestire il dolore, piuttosto che curarlo.

Le opzioni terapeutiche impiegate per il dolore pelvico cronico includono diversi campi:

1. Farmacologia
2. Psicologia
3. Neuroablazione
4. Elettroterapia

1. I farmaci principalmente utilizzati sono gli analgesici: tra i più efficaci ad azione periferica si distinguono l'aspirina, della categoria dei Farmaci Antiinfiammatori Non Steroidei (FANS), e l'acetaminofene. In considerazione della soggettività di risposta a questo tipo di farmaci è indicata da diversi Autori della letteratura la necessità di testare almeno tre FANS diversi prima di passare ad un'altra opzione terapeutica.²¹ Tra gli analgesici ad azione centrale gli oppiacei sono quelli più diffusi per la terapia del dolore acuto, il loro utilizzo è invece controverso per il dolore cronico, per via degli effetti collaterali. L'esperienza riportata in letteratura da alcuni centri di terapia del dolore definisce la terapia cronica con oppiacei assolutamente efficace nel ripristinare le normali funzionalità senza significativi effetti collaterali in pazienti con dolore cronico in cui altre terapie siano state inefficaci: laddove il 55%-71% delle pazienti con dolore cronico sia in terapia con oppioidi, solo un 3%-16% sembra andare incontro a fenomeni di addizione. Una accurata selezione dei pazienti cui indicare una terapia cronica con oppiacei sarebbe determinante per ridurre al minimo eventuali effetti di addizione iatrogena.²² Nell'ambito dei farmaci per il DPC rientrano anche gli antidepressivi triciclici, in particolare nortriptilina e amitriptilina. Queste molecole agiscono da inibitori del re-uptake della serotonina e noradrenalina. Agirebbero inoltre bloccando i canali del Na^+ noti per essere sovraregolati in alcune sindromi con dolore neuropatico. Il loro effetto si esplicherebbe nell'incremento della soglia di tollerabilità del dolore, nel ripristino del riposo notturno, e nel miglioramento della sintomatologia depressiva che spesso si associa alle sindromi dolorose croniche. Fra gli anticonvulsivanti quelli più indicati sono il gabapentin e il pregabalin; quest'ultimo presenta una maggiore affinità per i canali del Ca^{2+} voltaggio-dipendenti, ove agirebbe determinando una riduzione del rilascio dei neurotrasmettitori.

2. Molte donne affette da DPC presentano importanti problematiche di tipo psicosociale determinanti per quanto riguarda la durata e l'entità della percezione della sintomatologia algica. Donne con problemi coniugali, storie di abusi, disturbi della personalità, difficoltà socio-relazionali o provenienti da famiglie disastrose, sembra possano presentare una maggiore vulnerabilità agli stimoli nocicettivi, ed avrebbero maggiori difficoltà ad affrontare le spiacevoli sensazioni somatiche che si associano ai processi patologici. Un supporto psicologico avrebbe lo scopo di ridurre la sofferenza correlata al DPC, anche laddove non venga ridotta l'oggettiva sintomatologia. Risulta tuttavia non sempre possibile fornire questo tipo di terapia alle donne, che si mostrano spesso riluttanti di fronte alla proposta di un trattamento psicologico o psichiatrico.

3. La neuroablazione rappresenta una procedura finalizzata all'interruzione della trasmissione degli impulsi mediante la distruzione del tessuto nervoso che li conduce, che può essere effettuata a livello periferico laddove provenga l'impulso algogeno, oppure a livello centrale; a tal fine possono essere utilizzati mezzi chirurgici, chimici, fisici. La pelvi è innervata da una complessa rete di fibre somatiche, simpatiche e parasimpatiche. Proiezioni provenienti dal midollo sacrale e toracolombare convogliano queste fibre, che convergono in plessi neuronali periferici. I visceri pelvici sono innervati dal sistema simpatico mediante fibre passanti per T12-L2, dal sistema parasimpatico attraverso vie S2-4. La maggior parte delle efferenze viscerali simpatiche origina nel midollo toracolombare e viene trasmesso attraverso il plesso ipogastrico superiore. Le efferenze parasimpatiche decorrono lungo le vie S2-4 che convergono nei nervi splanchnici pelvici pregangliari. In ultimo le vie somatiche efferenti ed afferenti alla pelvi originano dal

midollo sacrale ai livelli S2-S4. Le fibre che originano in S3 innervano in primo luogo la muscolatura perineale anteriore, costituendo pertanto il principale obiettivo nella terapia delle disfunzioni del pavimento pelvico. Le sensazioni provenienti dal pavimento pelvico sono prevalentemente trasmesse lungo la via del sistema afferente parasimpatico sacrale (S2-S4), con un contributo di gran lunga inferiore proveniente dalle afferenze delle vie del simpatico toracolombare. Il trattamento del dolore pelvico dovrebbe quindi essere indirizzato verso le vie S2, S3, S4 (Fig.5-6).

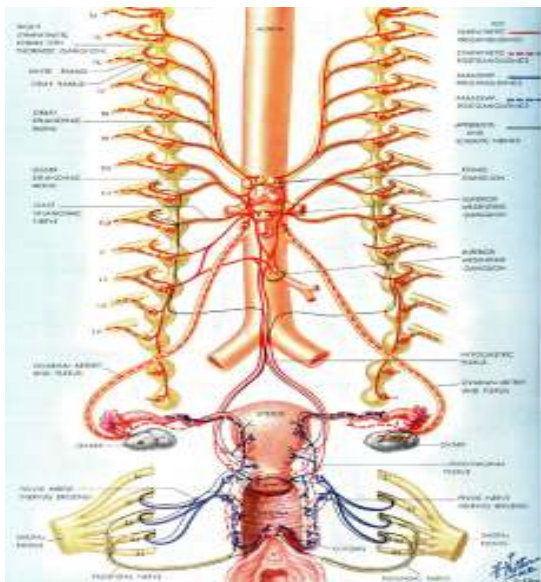


Fig. 5: Innervazione della pelvi

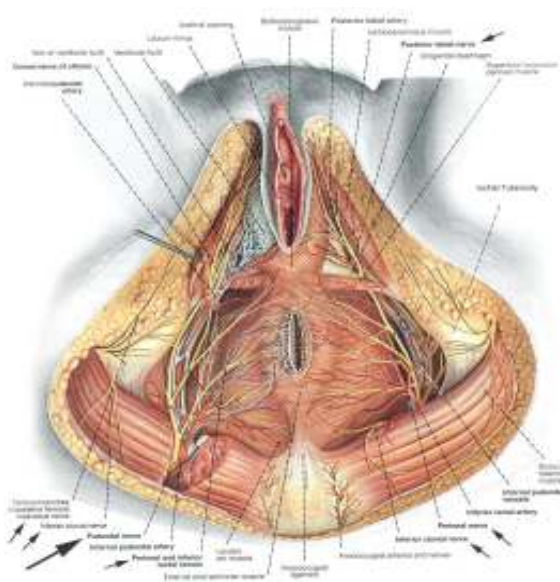


Fig. 6: Innervazione del pavimento pelvico

Tra le neuroablazioni chirurgiche la nevrectomia presacrale, vale a dire l'escissione del plesso ipogastrico superiore, è stata effettuata in passato con buoni risultati in pazienti con DPC idiopatico e non (endometriosi, dismenorrea). In particolare Bourke *et al.* hanno evidenziato come una risposta positiva ad un precedente blocco del nervo ipogastrico possa costituire un fattore predittivo di successo della nevrectomia presacrale.²³ Lichten *et al.* hanno dimostrato come la denervazione

paracervicale effettuata mediante sezione dei legamenti uterosacrali fosse efficace per la dismenorrea, ma non per il DPC idiopatico, ottenendo un miglioramento dei sintomi nel 45% delle donne con dismenorrea, rispetto allo 0% delle donne con DPC idiopatico.²⁴ Al contrario Perry *et al.* hanno ottenuto un miglioramento della sintomatologia algica nel 81% delle pazienti con DPC idiopatico dopo escissione del plesso di Frankenhauser.²⁵ Terapie neuroablative possono essere effettuate con iniezione di agenti chimici come alcool e fenolo, ovvero con laser, crioablazione, termocoagulazione, ma i dati relativi a questi mezzi, che hanno comunque dato risultati soddisfacenti, riguardano prevalentemente donne con DPC correlato a patologie oncologiche.

4. L'elettroterapia è stata utilizzata sin dai tempi antichi per le sindromi dolorose (Tab.6). Già nel 400 AD le torpedini venivano poste sulle zone dolenti del corpo a scopo terapeutico. Nel 46 AD Scribonus Largus, medico di corte dell'imperatore romano Claudio, riportava nel suo "*Compositiones*" il trattamento della cefalea con onde elettriche (40-100 V, 100 Hz); negli anni '60 apparvero i primi studi sulla neurostimolazione elettrica transcutanea (TENS) e sulla stimolazione delle colonne dorsali per tutte le regioni corporee. Negli anni 70 si ottennero i primi risultati sull'elettrostimolazione per le patologie della vescica, mentre solo di recente, negli anni '90, è stata introdotta la neurostimolazione sacrale (NMS) per il trattamento delle disfunzioni dello svuotamento vescicale e dell'incontinenza da urgenza: in particolare nel 1997, la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato l'utilizzo di questa tecnica nell'incontinenza da urgenza, e dal 1999 nei casi di ritenzione cronica.²⁶

15 AD	Scribonius	Torpedo fish shock used for pain treatment
1774	Benjamin Franklin	Electrical shock causes muscle contraction
1780	Galvani	Electrical contraction of frog muscle
1816	Mary Shelly	"Frankenstein" animated by electricity in novel
1870	Fritsch and Hitzig	Muscle contraction on stimulating dog motor cortex
1874	Bartholow	Muscle contraction on stimulating human motor cortex
1884	Horsley	Stimulation of encephalocèle—eye movement
1886	Horsley	Motor cortex stimulation in epilepsy surgery
1902		Electreat skin stimulation for pain and illness
1908	Horsley and Clarke	Introduction of stereotaxis, including lab stimulation
1947	Hess and Hassler	Chronic animal stimulation
1948	Pool	Stimulation of frontal tracts for psychiatric surgery
1953	Heath	Behavior changes on deep brain stimulation
1954	Olds and Milner	Septal stimulus seeking behavior in rats
1954	Heath	Septal stimulation for pain relief
1960	Hassler and Riechert	Motor effects on brain stem stimulation in OR
1964	Spiegel and Wycis	Oculomotor localization in camptotomy
1965	Alberts et al.	EEG changes on subcortical stimulation
1965	Melzack and Wall	Gate theory introduced
1967	Wall and Sweet	Anaesthesia on stimulation of infraorbital nerves
1967	Shealy and Mortimer	Implantable spinal cord stimulator
1967	Gol	Chronic septal stimulation for pain relief
1968	Sweet and Wepsic	Implantable peripheral nerve stimulator
1968	Medtronic	Commercial implantable stimulator
1969	Reynolds	Anaesthesia on periventricular stimulation in rats
1971	Gildenberg	Spinal cord stimulation for torticollis
1972	Bechtereva	Chronic basal ganglia stimulation for Parkinson's
1973	Hosobuchi	Somatosensory thalamic stim for denervation pain
1976	Cook and Dooley	Spinal cord stimulation improves spasticity
1976	Dooley	Spinal cord stimulation improves blood flow
1977	Richardson and Akil	Periventricular stimulation for pain relief
1982	Tasker et al.	Atlas of thalamic stimulation
1985	Augustinsson et al.	Spinal cord stimulation for peripheral vascular disease
1987	Murphy and Giles	Spinal cord stimulation for angina
1996	Hautvast et al.	Increased coronary flow on spinal cord stimulation
1991	Tsubokawa et al.	Motor cortex stimulation for pain relief

EEG = electroencephalographic; OR = operating room.

Tab. 6: Cronistoria dell'elettroterapia

La neuromodulazione sacrale rappresenta quindi al giorno d'oggi una modalità di trattamento cronico ampiamente accettata per specifiche disfunzioni del tratto urinario inferiore resistenti alle comuni terapie non invasive. Recentemente la tecnica si è dimostrata efficace in alcuni tipi di dolore pelvico ed incontinenza fecale. Sebbene le sindromi dolorose pelviche croniche siano ben note in campo ginecologico ed urologico, esse vengono considerate come un'anomala percezione del dolore, la cui eziologia e fisiologia risulta a tutt'oggi non del tutto compresa; non totalmente compreso sarebbe anche il meccanismo d'azione della neuromodulazione sacrale sul dolore pelvico cronico, presumibilmente basato sulla cosiddetta teoria del "gate control" di Melzack e Wall elaborata nel 1965, secondo la quale si avrebbe una modulazione reciproca tra fibre nervose nocicettive, di piccolo calibro, e non-nocicettive, di grosso calibro, mediata dagli interneuroni inibitori della sostanza gelatinosa: questi ultimi costituirebbero una sorta di "cancello di controllo" sulla trasmissione delle afferenze

dolorifiche. Le fibre non nocicettive di grosso calibro ($A\beta$), mieliniche, presenterebbero una maggiore velocità di conduzione rispetto alle fibre nocicettive mieliniche (C). Un impulso trasmesso attraverso le fibre C avrebbe un effetto inibente sugli interneuroni della sostanza gelatinosa, favorendo l'apertura del cancello e quindi la trasmissione a livello centrale degli impulsi; l'effetto opposto si otterrebbe in presenza di un impulso trasmesso dalle fibre $A\beta$. La presenza di uno stimolo tattile andrebbe quindi ad ostacolare la trasmissione di un impulso dolorifico attraverso la chiusura del cancello, in particolare stimolando le ultime si andrebbe a determinare la "chiusura del cancello" che ridurrebbe la percezione del dolore condotto dalle fibre nocicettive.²⁷

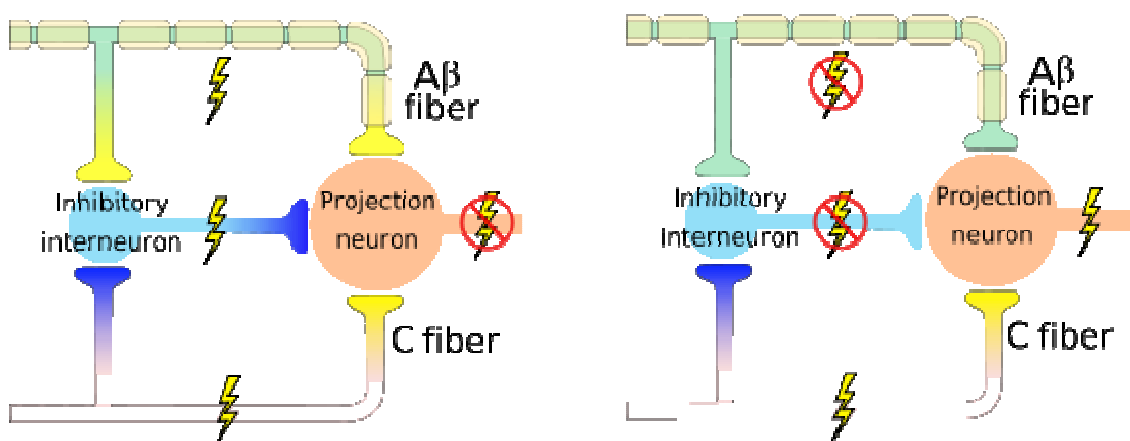


Fig. 7: Teoria del "gate-control". La stimolazione attraverso le fibre tattili $A\beta$ determinerebbe un blocco della trasmissione degli impulsi dolorifici lungo le fibre C, agendo su interneuroni inibitori e determinando la cosiddetta "chiusura del cancello"

Da quando negli anni '80 furono eseguite le prime procedure da Tanagho e Schmidt, la neuromodulazione sacrale si è evoluta, passando da elettrodi anali a stimolatori intravaginali (SEF, Stimolazione Elettrica Funzionale), alla stimolazione diretta delle radici anteriori dei nervi sacrali del midollo spinale proposta da Brindley sino all'attuale stimolazione percutanea della radice del terzo nervo sacrale.

Di ultima applicazione, in particolare nella patologia urinaria, sarebbero poi la Neuromodulazione del Pudendo (NMP) e del nervo tibiale posteriore (NMT). Quest'ultima, terapia acuta così come la SEF, viene effettuata mediante sedute settimanali di c.ca 40 minuti ognuna, per un totale di 12 sedute. La NMP è invece una terapia cronica, come la NMS, ed andrebbe ad agire direttamente sulle fibre del nervo pudendo. Le applicazioni sul dolore di queste due tecniche sarebbero però ancora agli albori.

OBIETTIVO

Lo scopo di questo progetto consiste nel valutare l'efficacia della neurostimolazione sacrale in pazienti affette da dolore pelvico cronico idiopatico, mediante la valutazione di scale visive analogiche (VAS) per la misurazione del dolore.

MATERIALI E METODI

Dal gennaio 2010 al dicembre 2011 sono giunte alla nostra osservazione, presso l'ambulatorio di ginecologia dell'Università Campus Bio-Medico di Roma, 3612 donne di cui 353 lamentavano algie pelviche da oltre 6 mesi. Tra di esse abbiamo arruolato nello studio 12 pazienti affette da dolore pelvico cronico idiopatico di età compresa fra i 36 e i 75 anni, dopo aver escluso 338 pazienti per il riscontro di patologie organiche concomitanti. Tre pazienti hanno rifiutato il trattamento.

Per una adeguata riproducibilità delle valutazioni effettuate nel contesto del nostro studio, abbiamo definito come “dolore pelvico cronico”, in accordo con la maggioranza dei lavori della letteratura, un dolore continuo o ricorrente localizzato a livello pelvico, che duri da oltre 6 mesi, in assenza di patologia organica obiettivabile, altrimenti definito da alcuni Autori come Dolore Pelvico Cronico Idiopatico. Criteri di inclusione comprendevano pertanto donne con DPCI di età superiore ai 18 aa, valutando caso per caso eventuali pazienti di età superiore ai 70 aa. I criteri di esclusione erano costituiti da: gravidanza in corso o desiderio di prole entro i successivi 12 mesi, patologie neurologiche degenerative non stabili, patologie psichiatriche in atto che potessero limitare la collaboratività delle pazienti, la presenza di dolore in pazienti oncologiche o in pazienti in cui il sintomo fosse insorto dopo chirurgia demolitiva per cancro, l'eventuale rifiuto del consenso informato. A tutte è stata data indicazione di una valutazione psicologica. E' stata raccolta un'accurata anamnesi per ogni paziente, con particolare attenzione al collegamento con eventuali fattori possibilmente precipitanti o percepiti come correlati all'insorgenza del dolore, a pregressi interventi chirurgici e anamnesi ostetrica, alle indagini effettuate in passato e alle terapie, farmacologiche e non, impiegate negli anni precedenti con i relativi risultati ottenuti. Le pazienti sono state sottoposte quindi ad esame obiettivo generale e ginecologico, con ricerca di

eventuali trigger points e valutazione uroginecologica. E' stato effettuato un pap-test laddove non eseguito nei precedenti 12 mesi, ed è stata effettuata una ecografia pelvica transvaginale. Le pazienti sono state sottoposte a risonanza magnetica pelvica e lombosacrale e ad esami ematochimici di routine associati ad indagini mirate sulla base degli eventuali sospetti generati, fra cui valutazione gastroenterologica, neurologica, ortopedica, tamponi cervicali, uretrali, esami delle urine ed urinocoltura. In ultima istanza, in caso di negatività di tutte le suddette indagini, è stata effettuata una laparoscopia diagnostica. Una volta esclusa la presenza di eventuali patologie organiche, è stata misurata l'entità del dolore mediante la compilazione da parte delle pazienti di Scale Analogiche Visive (VAS) modificate, numerate da 0 a 10 ove il numero zero corrispondeva all'assenza di dolore, il 10 al dolore massimo tollerabile.

La procedura di NMS transforaminale è stata effettuata con apparecchio Interstim della Medtronic (Minneapolis), in tre tempi così distinti:

- 1) Valutazione nervosa percutanea (fase diagnostica, PNE test)
 - 2) Posizionamento di elettrodo quadripolare definitivo (fase terapeutica)
 - 3) Posizionamento del pacemaker in una tasca glutea sottocutanea
- 1) La procedura del PNE test ha l'obiettivo di consentire di valutare l'integrità degli archi riflessi nervosi, e di testare il potenziale effetto terapeutico della stimolazione nervosa sacrale nella singola paziente. Il test viene eseguito in anestesia locale con l'inserimento nel forame sacrale (S3) di un ago da 20 gauge, che viene successivamente connesso con il neurostimolatore esterno, così da osservare le risposte motorie e le sensazioni riferite dalla paziente (Fig.8). Le tipiche risposte S3 comprendono: contrazione dei muscoli elevatori dell'ano, che provocano una

contrazione “a soffietto” del perineo e flessione plantare dell’alluce. Una volta ottenuta un’adeguata risposta muscolare si introduce un elettrodo temporaneo monopolare che viene quindi collegato con uno screener esterno, che effettuerà la stimolazione durante tutto il periodo del test (5-7 giorni). Vengono inoltre percepite sensazioni vibratorie o parestesiche a livello vaginale o della cute tra genitali e sfintere anale.

2) Il secondo tempo consiste nell’inserimento di un elettrodo definitivo quadripolare che permette una zona di stimolazione più ampia rispetto all’elettrodo monopolare utilizzato nel test di prova. Mentre in passato il posizionamento dell’elettrodo quadripolare per la neuromodulazione sacrale veniva effettuato con tecnica chirurgica, nel 2003 Spinelli *et al.* hanno descritto una tecnica percutanea per il posizionamento degli elettrodi che può essere effettuata in anestesia locale con la paziente sveglia e collaborativa durante l’atto chirurgico. La profondità del posizionamento dell’elettrodo viene controllata mediante fluoroscopia latero-laterale e le risposte sensitive e motorie della paziente vengono utilizzate come guida, come descritto per il PNE-test (Fig.9). Viene quindi effettuata una tunnelizzazione sottocutanea dal punto di inserimento dell’elettrodo ad una zona nella regione glutea in cui si prevede l’impianto del pacemaker definitivo, da effettuare nel tempo successivo, e attraverso la quale vengono fatti passare i fili di collegamento tra l’elettrocattetero ed il neuromodulatore esterno.

3) Nel contesto del successivo terzo ed ultimo tempo, viene impiantato un pacemaker interno definitivo in una tasca sottocutanea (Fig.10), creata in corrispondenza

dell'area glutea da cui fuoriescono i cavi di collegamento tra l'elettrocattetero ed il neuromodulatore esterno (Fig.11).

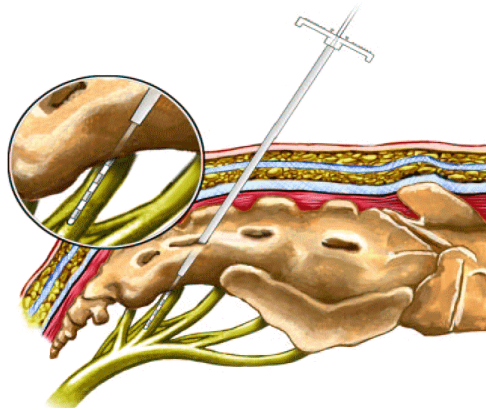


Fig. 8: Inserimento dell'elettrocattetero

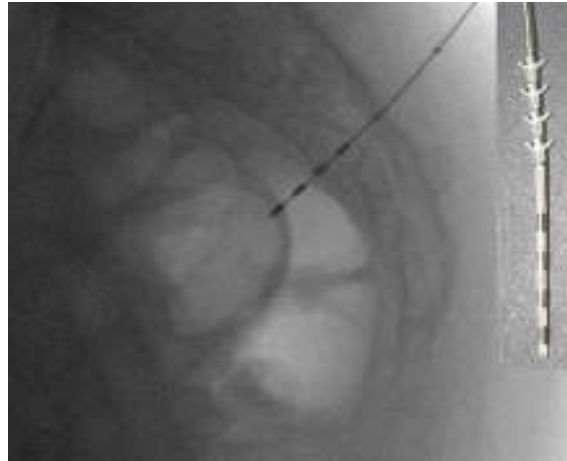


Fig. 9: Controllo dell'elettrocattetero in fluoroscopia

Già a partire dal PNE le pazienti sono state invitate a sospendere qualsiasi trattamento farmacologico per il dolore. Le pazienti inviate a domicilio dopo PNE e secondo tempo, sono state istruite sulla possibilità di spegnere e accendere il neuromodulatore a seconda delle necessità, nonché di modificarne il voltaggio in caso di stimolo elettrico doloroso. La scala VAS è stata somministrata alle pazienti in fase preoperatoria, in assenza di terapia farmacologica da almeno 12 ore, quindi dopo il PNE test e dopo l'impianto dell'elettrodo quadripolare. Un miglioramento di almeno il 50% tra la scala VAS basale e quella relativa al PNE test è stato considerato cut-off determinante per procedere verso il secondo tempo. Anche in presenza di un soggettivo miglioramento dei sintomi al PNE test, o di patologie concomitanti, si è proseguita la procedura. Il secondo tempo ha consentito un'ulteriore valutazione dell'efficacia della tecnica, mediante modifiche del voltaggio e della frequenza dello strumento effettuate in un arco di tempo compreso tra i 15 giorni e i due mesi. Tali modifiche erano finalizzate ad ottenere una migliore

risposta in pazienti eventualmente poco responsive, limitando così, in caso di persistente insuccesso, inutili interventi di impianto del dispositivo definitivo nonché di successivo espianto. In particolare per il trattamento del dolore abbiamo utilizzato voltaggi compresi tra 0.8 e 3.6 V, e frequenze comprese tra 14-21 Hz, con ampiezza delle onde pari a 210 μ s. Il follow-up è stato effettuato con scale VAS a 1, 3, 6, 12 mesi. Nel contesto delle visite di follow-up si sono anche valutate eventuali complicanze a lungo termine della cicatrice e della sede di impianto; le pazienti sono state interrogate sulla loro percezione soggettiva dell'andamento della sintomatologia, e si è inoltre valutata l'insorgenza di eventuali effetti collaterali.



Fig. 10: Pacemaker definitivo



Fig. 11: Collocazione del pacemaker dopo il terzo tempo

Per l'analisi statistica dei fattori quantitativi appaiati è stato utilizzato il test di Wilcoxon; per la valutazione dei parametri qualitativi è stato invece utilizzato il test di Fisher. Sono stati considerati statisticamente significativi valori di $p < 0.05$.

RISULTATI

Su 353 pazienti che riferivano dolore pelvico da oltre 6 mesi (9.8%), dopo aver riscontrato la presenza di patologia organica in 338 donne (95.7%), abbiamo arruolato nello studio 12 donne affette da DPC (3.4%), laddove 3 pazienti hanno rifiutato il trattamento (0.9%). L'età media delle pazienti era di 61.3 anni \pm 11.4 DS (range 36-75 aa), delle quali due (17%) in età fertile; delle restanti 10, due (0.2%) erano andate incontro ad una menopausa chirurgica per patologia benigna a 45 e 33 anni, rispettivamente, mentre le altre presentavano un'età media alla menopausa di 49 anni \pm 6.2 DS (range 33-54 aa). Due pazienti, delle quali una aveva avuto 3 aborti spontanei, erano nullipare; 5 erano multipare (range 2-3) con pregressi parti vaginali spontanei, di cui 2 avevano avuto un aborto spontaneo, e altre 2 avevano avuto due aborti; 5 pazienti avevano un solo figlio, delle quali 2 avevano avuto un pregresso aborto, ed una era stata sottoposta a parto cesareo per sofferenza fetale. In 7 pazienti (58.3%) era stata effettuata pregressa chirurgia sulla pelvi, delle quali 3 erano state sottoposte a Revisione della Cavità Uterina (RCU) per pregressi aborti spontanei. L'insorgenza della sintomatologia algica avveniva ad un'età media pari a 58.1 anni \pm 10.5 DS (range 34-70), laddove in 3 pazienti (25%) era insorta in età fertile (34, 49, 52 anni, rispettivamente). La durata media del dolore era di 3.2 anni \pm 1.7 DS (range 2-8). In 5 pazienti (41.7%) il dolore era localizzato in un'unica sede (vulva, vagina o vescica), mentre nei restanti casi (58.3%) erano interessate più zone contemporaneamente (regione perianale, regione glutea, vescica, vagina, vulva). Due pazienti (0.2%) riportavano una sintomatologia esclusivamente algica, mentre le restanti (99.8%) associavano disfunzioni urinarie: una paziente riferiva ritenzione urinaria, le altre incontinenza. Dopo aver studiato le pazienti secondo il nostro algoritmo diagnostico, venivano pertanto diagnosticati: 4 casi (33.3%)

di DPC con incontinenza urinaria mista; 3 casi (25%) di DPC con incontinenza da urgenza, di cui una paziente affetta da depressione maggiore; 2 casi (16.7%) di DPC associato a incontinenza da stress, di cui uno con asimmetria del muscolo pubococcigeo per verosimile contrattura antalgica; una paziente (8.3%) presentava DPC con residuo minzionale, un'altra (8.3%) DPC con atonia vescicale, un'ultima paziente (8.3%) presentava DPC con sindrome depressiva, ed era l'unica a far risalire l'insorgenza del dolore ad un pregresso intervento chirurgico (Tab.7: paz. n.6). Erano quindi due (16.7%) le pazienti che presentavano in associazione al DPC una patologia psichiatrica (Tab.8: paz. n.5-6).

	ETA'/ ETA' ALLA MENOPAUSA	PARITA' (ev. complicanze)	PATOLOGIE DI BASE / PREGRESSI INTERVENTI CHIRURGICI AP
Pz 1	52 aa / 45 aa	2PS; 2AS	- / isterectomia per fibromatosi uterina
Pz 2	66 aa / 54 aa	3PS; 2AS	Diabete mellito / -
Pz 3	72 aa / 33 aa	2PS	- / laparoisteroannessiectomia bilat. per fibromatosi e annessite a 33 aa
Pz 4	73 aa / 53 aa	2PS; 1AS	- / laparoisteroannessiectomia bilaterale per fibromatosi e cisti ovariche benigne (1996)
Pz 5	75 aa / 50 aa	1PS; 1AS	Depressione maggiore / asportazione cisti sacrale (2003); resezione coccigea (2004); resezione intestinale per diverticolosi (2007)
Pz 6	36 aa / -	1TC	Depressione / TC (34 aa)
Pz 7	65 aa / 51 aa	1PS	- / -
Pz 8	57 aa / 52 aa	-	- / -
Pz 9	69 aa / 49 aa	2PS; 1AS	Ipertensione / RCU
Pz 10	51 aa / -	1PS	- / -
Pz 11	55 aa / 53 aa	3AS	- / 2RCU
Pz 12	64 aa / 50 aa	1PS; 1AS	Ipertensione / -

Tab. 7: Caratteristiche delle pazienti arruolate nello studio

	ETA ALL'INSORGENZA DEI SINTOMI (ev. fattori concomitanti)	SINTOMI	CONCLUSIONI DIAGNOSTICHE DOPO PROTOCOLLO
Pz 1	49 aa	Dolore perineo, ano, vulva e vagina, prevalentemente a sx; da seduta si acuisce il dolore anale e vaginale + incontinenza urinaria	DPC + asimmetria pubococcigea + incontinenza da stress
Pz 2	63 aa	Dolore vulvare bilaterale + Incontinenza urinaria	DPC +Incontinenza urinaria mista
Pz 3	67 aa	Cistalgia + dolore e bruciore vaginale	DPC + residuo minzionale
Pz 4	70 aa	Dolore vulvare costante bilaterale + ritenzione urinaria	DPC + atonia vescicale
Pz 5	67 aa	Dolore costante in sede perianale, glutea, emivulvare posteriore sx + incontinenza urinaria	DPC + depressione maggiore + incontinenza da urgenza
Pz 6	34 aa	Cistalgia costante, con acuzie di maggiore entità intermittenti	DPC + depressione
Pz 7	63 aa	Dolore vulvare bilaterale + incontinenza urinaria	DPC + incontinenza urinaria mista
Pz 8	55 aa	Dolore e bruciore vaginale + incontinenza urinaria	DPC + incontinenza da urgenza
Pz 9	66 aa	Dolore vulvare bilaterale e vaginale + incontinenza urinaria	DPC + incontinenza da urgenza
Pz 10	49 aa	Dolore vulvare, perianale intermittente a sx, costante a dx + incontinenza urinaria	DPC + incontinenza da stress
Pz 11	52 aa	Cistalgia e dolore vaginale + incontinenza urinaria	DPC + incontinenza urinaria mista
Pz 12	62 aa	Bruciore vulvo-vaginale intermittente + cistalgia + incontinenza urinaria	DPC + incontinenza urinaria mista

Tab. 8: Sintomi delle pazienti arruolate e conclusioni diagnostiche dopo applicazione del protocollo

Tutte le pazienti riferivano di aver fatto uso di terapia farmacologica per il dolore con FANS, oltre ad antidepressivi in 7 casi (58.3%), anticonvulsivanti (gabapentin o

pregabalin) in 6 casi (50%), oppiacei in 4 casi (33.3%), con lieve miglioramento della sintomatologia, senza remissione completa, in tutti i casi. Due pazienti erano state sottoposte a riabilitazione del pavimento pelvico, tre ad instillazioni di acido ialuronico in vescica, altre due a biofeedback, ma senza successo. Rispetto ai valori basali della VAS, al PNE test, in assenza di depiazzamenti dell'elettrodo, si sono riscontrate riduzioni di entità statisticamente significativa ($p < 0.01$). Lo stesso dicasi per la riduzione della VAS ottenuta tra i valori basali e il secondo tempo ($p < 0.001$), nonché per il terzo tempo ($p < 0.0001$). Al contrario, non è stata significativa la riduzione della VAS ottenuta tra PNE e secondo tempo, e tra PNE e terzo tempo, così come quella tra il secondo e il terzo tempo ($p > 0.5$). Il valore medio riscontrato alla VAS preoperatoria basale era di 8.0 ± 1.5 DS (range 5-10), al PNE era di 4.5 ± 2.4 DS (range 2-8), al secondo tempo di 3.8 ± 2.4 DS (range 1-8), al terzo tempo 3.4 ± 2.4 DS (range 1-7) (Fig.12).

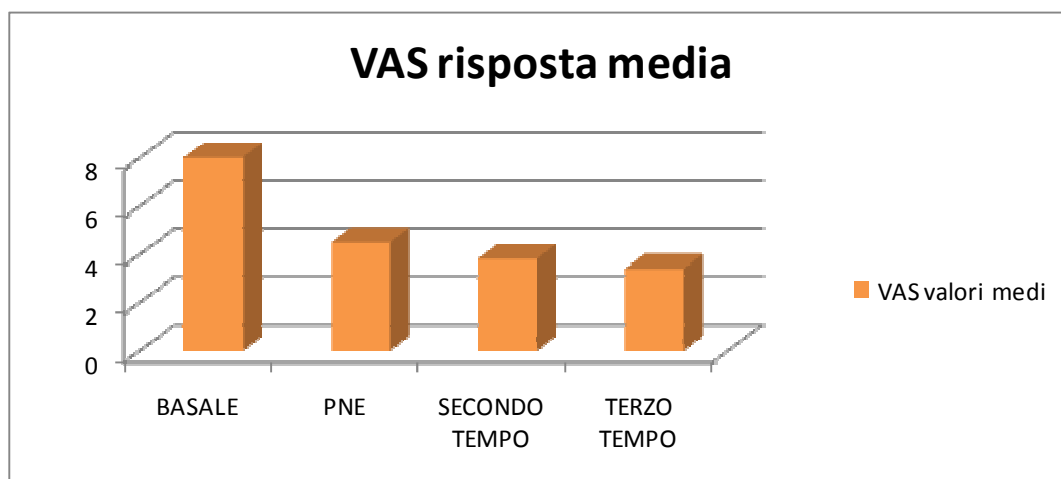


Fig. 12: Valori medi della scale VAS basali, al PNE, al secondo e terzo tempo

Prese singolarmente, ad una prima valutazione al terzo tempo, in tutte le pazienti si è riscontrata una riduzione della VAS rispetto ai valori basali (Fig.13).

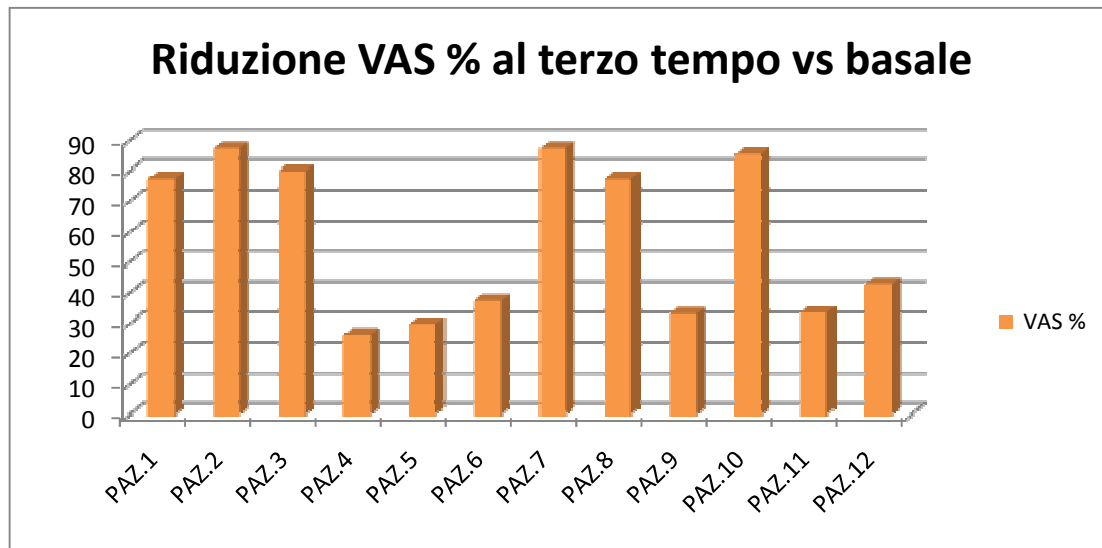


Fig. 13: Miglioramento della sintomatologia delle pazienti dopo l'impianto del pacemaker definitivo, rappresentato in termini di riduzione percentuale dei valori delle scale VAS al terzo tempo rispetto ai valori basali

Complessivamente, la NMS si è rivelata efficace nel trattamento della sintomatologia algica nel 66.7% delle pazienti, ove si è ottenuta guarigione in 6 casi (50%), con riduzione media della VAS pari al $82.7\% \pm 4.7$ DS (range 77.8-87.5%); si è ottenuto un miglioramento in 2 casi (16.7%), con riduzione media della VAS pari a $40.2\% \pm 3.8$ DS (range 37.5-42.9%), mentre in 4 casi (33%) la situazione è rimasta sostanzialmente invariata con riduzioni medie della VAS del $30.7\% \pm 3.3$ DS (range 26.3-33.4%) (Tab.9).

PAZIENTI GUARITE (%)		PAZIENTI MIGLIORATE (%)		PAZIENTI INVARIATE (%)	
N (%)	RIDUZIONE MEDIA VAS %	N (%)	RIDUZIONE MEDIA VAS %	N (%)	RIDUZIONE MEDIA VAS %
6/12 (50%)	$82.7\% \pm 4.7$ DS	2/12 (16.7%)	$40.2\% \pm 3.8$ DS	4/12 (33%)	$30.7\% \pm 3.3$ DS

Tab. 9: Entità del miglioramento dei sintomi al terzo tempo in pazienti guarite, migliorate, invariate

Al follow-up del 1°, 3°, 6° e 12° mese postoperatorio, non si sono riscontrate variazioni statisticamente significative delle scale VAS registrate ($p > 0.5$). La VAS media riscontrata al primo mese di follow-up era di 3.4 ± 2.4 DS (range 1-7); al terzo mese era di 3.7 ± 2.9 DS (range 1-8); al sesto mese 3.2 ± 2.5 DS (range 1-7); al dodicesimo 3.1 ± 2.6 DS (range 1-7) (Fig.14).

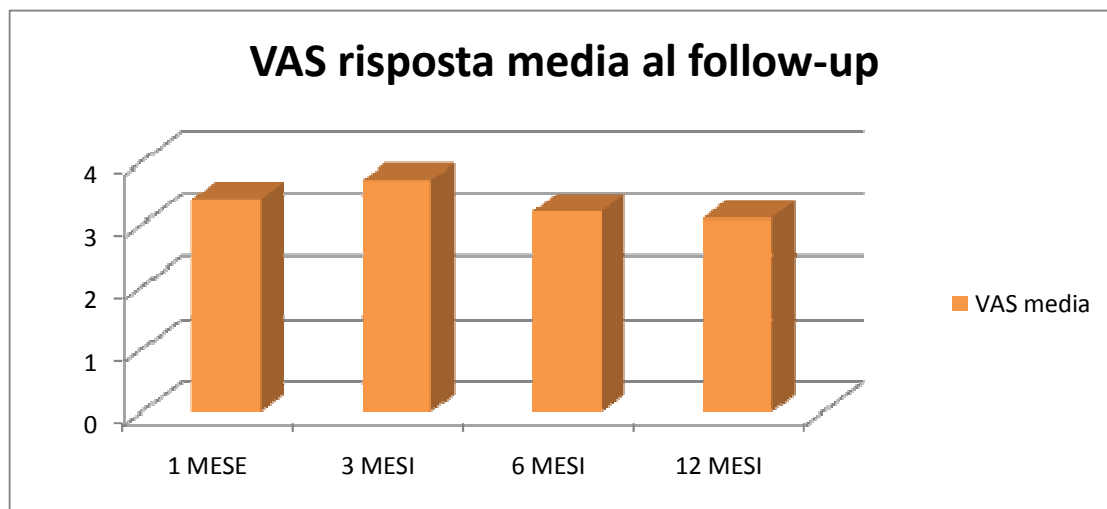


Fig. 14: Valori medi delle scale VAS al follow-up a 1, 3, 6, 12 mesi

Nella paziente n.6 si è riscontrato al terzo e al dodicesimo mese un peggioramento della VAS (dal 5 del primo mese a 7 e dal 5 del sesto mese a 6, rispettivamente), mentre nella paziente n.1 si è riscontrato dal sesto mese in poi un ulteriore miglioramento, dopo modificazioni del campo elettrico effettuate nei mesi precedenti di follow-up. In particolare di due pazienti arruolate nel mese di dicembre 2011, con VAS invariata al terzo tempo, si è potuto avere solo il follow-up ad un mese. (Fig.15: Pz.9 e Pz.11.).

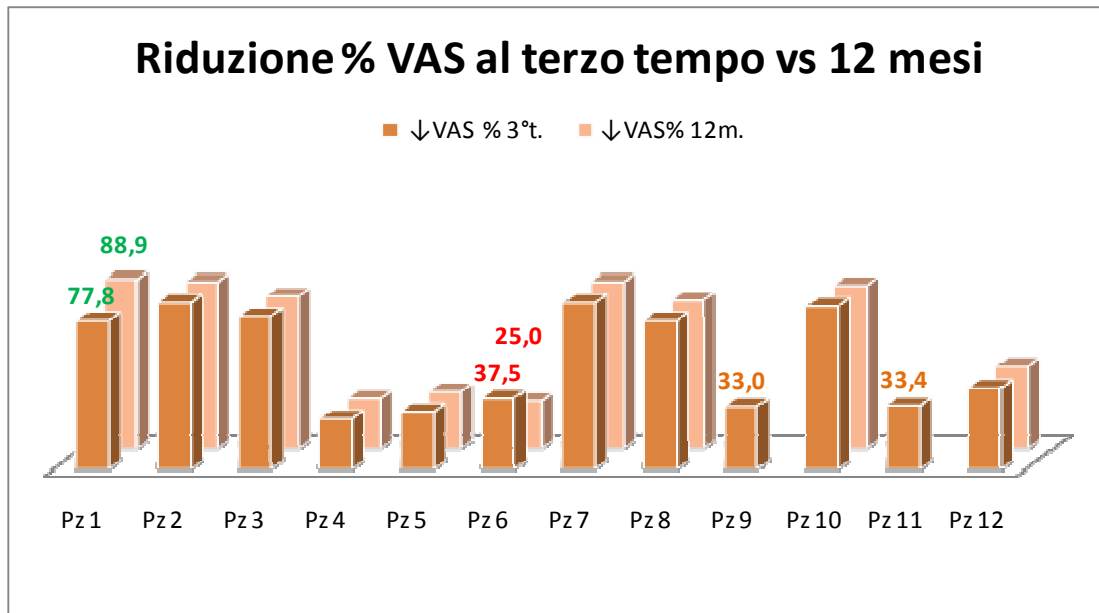


Fig. 15: Variazioni dei sintomi a 12 mesi dall'impianto del pacemaker definitivo rispetto al terzo tempo, espresse in percentuali di miglioramento delle scale VAS per ogni paziente, nei due tempi

Dai valori basali, il miglioramento complessivo medio percentuale alla VAS a 12 mesi è stato per le 6 pazienti guarite $84.6\% \pm 4.6$ DS (range 77.8-88.9%), per quelle migliorate 42.9%, considerando che una delle due migliorate è passata tra le invariate per un peggioramento a 12 mesi; per le invariate la riduzione media della VAS è stata pari a $27.1\% \pm 2.6$ DS (range 25-30) (Tab.10).

PAZIENTI GUARITE (%)		PAZIENTI MIGLIORATE (%)		PAZIENTI INVARIATE (%)	
N (%)	RIDUZIONE MEDIA VAS %	N (%)	RIDUZIONE MEDIA VAS %	N (%)	RIDUZIONE MEDIA VAS %
6/12 (50%)	$84.6\% \pm 4.7$ DS	1/12 (8.3%)	42.9%	3/12 (25%)	$27.1\% \pm 2.6$ DS

Tab. 10: Entità del miglioramento dei sintomi a 12 mesi dal terzo tempo in pazienti guarite, migliorate, invariate

Nei tre gruppi di pazienti non si sono riscontrate differenze importanti in termini di riduzione percentuale media della VAS tra il terzo tempo e il dodicesimo mese di follow-up (Fig.16).

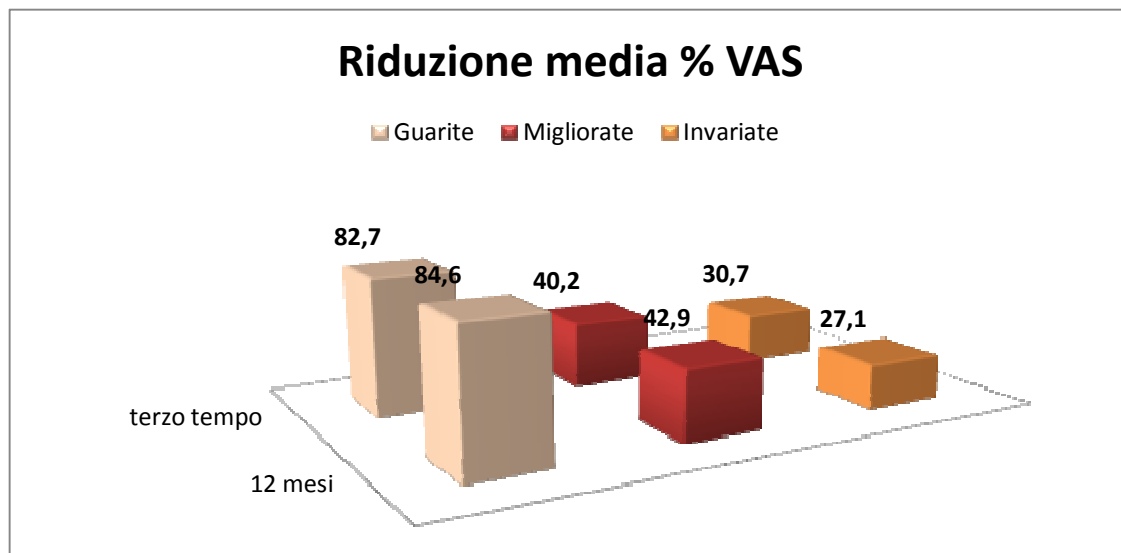


Fig. 16: Variazioni della sintomatologia nell'ambito delle pazienti guarite, migliorate, invariate, a confronto fra il terzo tempo e il dodicesimo mese di follow-up.

Non è stata riscontrata alcuna complicanza precoce, ne' tardiva. Una sola paziente, la n.4, ha presentato come effetto collaterale al terzo mese incontinenza urinaria, per la quale è stato necessario abbassare la frequenza del pacemaker. Nelle pazienti considerate guarite la durata media del dolore è stata di 2.8 anni \pm 1.2 DS (range 2-5). Tutte le pazienti guarite presentavano in associazione al DPC una disfunzione urinaria, tranne una che non manifestava soggettivamente alcun disturbo urinario, ma che presentava localizzazione vescicale del dolore e presenza di residuo minzionale alle prove urodinamiche. Il follow-up medio in tutte le pazienti è stato di 12.2 mesi \pm 6.9 DS (range 1-24). In particolare due pazienti fra quelle guarite sono state seguite per 24 mesi, delle quali una (paziente n.2) ha mantenuto una VAS invariata al valore di 1,

mentre l'altra (paziente n.1) ha riportato variazioni della VAS nel corso del tempo, riportata a 1 mediante continue modificazioni del voltaggio per ottimizzare l'effetto della NMS. Non si sono riscontrate significative differenze fra le pazienti guarite e non rispetto all'età, alla durata dei sintomi, alla VAS media preoperatoria (guarite 7.7 vs 8.3 migliorate + invariate), localizzazione del dolore, precedenti trattamenti, o precedente chirurgia addomino-pelvica.

DISCUSSIONE

Il dolore pelvico cronico costituisce di per se' una patologia, e non solo un sintomo. E'una condizione comune, complessa e debilitante, ad eziologia tuttora non compresa, per la quale la Neuromodulazione Sacrale sembra dare risultati promettenti. La prima comparsa del DPC in letteratura fu nel 1859, quando Simpson la descrisse con il nome di "coccigodinia". Da quel momento in poi sono state utilizzate molteplici differenti terminologie e definizioni, che hanno creato notevole confusione nel campo, ostacolando studi epidemiologici e comparativi. Nonostante la significativa compromissione della qualità di vita delle pazienti affette, da un punto di vista sia fisico, che psicologico e sociale, solo il 40% di esse si rivolge ad uno specialista. In media vengono consultati 8-9 specialisti diversi, e si giunge alla diagnosi di DPC solo dopo 4-5 anni. Le pazienti giungono sovente ad un forte stato di frustrazione dovuto al mancato riscontro di una causa organica, nonostante le numerose indagini effettuate, all'insuccesso delle terapie proposte, allo sminuire dei sintomi da parte di alcuni specialisti che talora, in assenza di cause oggettivabili, dirottano l'attenzione su un'eziologia psicogena. Negli USA si riporta che il 10% delle visite ginecologiche sia dovuto a DPC, così come il 40% delle laparoscopie diagnostiche, e il 10-15% delle isterectomie; il 39% delle donne che giungano a visite ambulatoriali per altri motivi sembra lamentare DPC. L'impatto di questa patologia si fa sentire in maniera importante anche a livello socio-economico, laddove i costi diretti ed indiretti ad essa imputabili, in termini ad esempio di visite ambulatoriali e giorni di assenza dal lavoro, vengono stimati negli USA a due bilioni di dollari l'anno.²⁸⁻³⁰

Sebbene diversi studi riportino risultati favorevoli con la NMS, anche in termini di riduzione di costi sanitari se si pensa all'uso smodato di farmaci che le pazienti affette

da DPC effettuano a vita, il trattamento del DPC resta a tutt'oggi una questione aperta.

La NMS costituisce una tecnica mini-invasiva facilmente approcciabile in tutti i centri, che presenta una rapida learning curve (8-10 casi), rare complicanze e minimi effetti collaterali. Lo strumento che abbiamo utilizzato nel nostro studio (Interstim Medtronic), non è specificatamente indicato per la terapia del DPC, bensì in primis per disfunzioni urologiche. Il successo della NMS in alcuni casi di cistalgia associata a cistite interstiziale ha tuttavia sollevato l'interesse verso possibili ulteriori applicazioni di questo dispositivo. La maggior parte delle pazienti affette da DPC incluse nel nostro campione presentava inoltre disfunzioni urinarie, per le quali sussisteva quindi indicazione all'utilizzo dell'Interstim, finalizzato nei nostri casi a risolvere entrambe le problematiche. E' nota tuttavia la necessità di settare il dispositivo su frequenze alte (> 18-20 Hz) per agire sulle fibre motrici, a differenza delle frequenze utilizzate per la terapia del dolore (14-21 Hz). A tal proposito l'unico effetto collaterale riscontrato tra le nostre pazienti è stata un'incontinenza urinaria nella paziente n.4, ritenzionista affetta da DPC: per poter agire su entrambi i sintomi è stato necessario infatti lavorare su frequenze più alte, che hanno però nel tempo determinato un'eccessiva stimolazione delle fibre motrici, ridimensionata dopo riduzione della frequenza a 16 Hz.

I risultati ottenuti da questo studio hanno confermato l'efficacia della NMS nel ridurre la sintomatologia algica in pazienti affette da Dolore Pelvico Cronico Idiopatico, oltre alla già comprovata efficacia nella sintomatologia urinaria, in particolare nell'urgenza minzionale e nelle atonie vescicali. In dettaglio è stata evidenziata una significativa riduzione del dolore già solo al PNE, che si è mantenuta sostanzialmente stabile nel tempo (Fig.17).

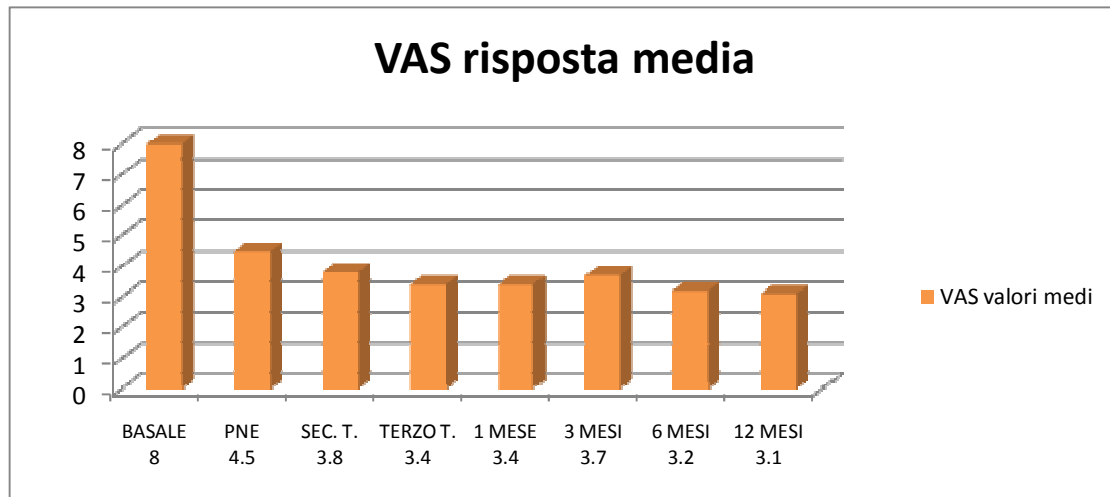


Fig. 17: Variazioni medie complessive dei valori delle scale VAS, a partire dai valori basali fino ai 12 mesi di follow-up

Dai risultati di alcuni lavori della letteratura si sono riscontrati falsi positivi al PNE test, considerato perciò inattendibile ai fini predittivi della risposta alla NMS; nel nostro studio si è tuttavia rilevata una coerente corrispondenza tra la riduzione della VAS al PNE e la responsività alla NMS, pur non potendo identificare un cut-off statisticamente significativo della VAS, da utilizzare come fattore predittivo di risposta. Tra l'altro la procedura del PNE ha avuto per noi valenza determinante nel verificare l'integrità degli archi riflessi, su cui si sarebbe andati poi ad intervenire con la neuromodulazione.

I miglioramenti della sintomatologia algica venivano riportati dalle pazienti in termini di riduzione dell'entità del sintomo, di scomparsa del sintomo che però si ripresentava in alcune posture, oppure di discontinuità del sintomo in donne che prima avevano un dolore continuo. Una sola paziente (follow-up 24 mesi) ha avuto, nel corso del tempo, necessità di più modifiche del voltaggio, a causa della percezione di una sensazione di "fastidio vaginale" provocata dal neuromodulatore. Questo fenomeno fa riflettere sulla

possibile assuefazione a lungo termine ai campi elettrici indotti dalla neuromodulazione, per la cui valutazione sono tuttavia necessari follow-up prolungati su più pazienti.

In questo studio non si sono identificati fattori predittivi della risposta alla neuromodulazione, laddove non sono state riscontrate correlazioni statisticamente significative con parametri quali età, durata dei sintomi, pregressa chirurgia, localizzazione singola o multipla del dolore, VAS.

A sottolineare l'efficacia della neuromodulazione sacrale nel DPC è anche il fatto che nel nostro campione si sono riscontrati miglioramenti in tutte le pazienti sottoposte a NMS, anche quelle definite "invariate" le quali, oltre al miglioramento della disfunzione urologica associata, riportavano comunque una riduzione, seppur limitata, della sintomatologia algica. Fra queste la più giovane (paziente n.6, 36 anni), era peraltro affetta da sindrome depressiva ed era l'unica ad associare oppiacei alla NMS nel corso del follow-up. La componente psichiatrica di questo caso non è purtroppo risultata irrilevante: la paziente alternava momenti di bipolarità, e quando le si proponeva di rimuovere il pacemaker nei momenti di "saltuaria" insoddisfazione, si rifiutava categoricamente per il terrore del dolore, sul quale quindi si deduceva che la NMS stesse avendo il suo effetto. La paziente faceva risalire l'insorgenza del dolore al taglio cesareo cui era stata sottoposta a 34 anni, per sofferenza fetale, episodio che la donna riportava con estrema riluttanza. La signora riferiva contrasti con il marito che avrebbe voluto un altro figlio, al contrario di lei, terrorizzata da una ulteriore gravidanza. Al dolore pelvico si aggiungeva dispareunia. L'unico periodo di remissione del dolore veniva fatto risalire a circa un anno addietro, quando per alcuni mesi era stata sottoposta a terapia estroprogestinica, sospesa per effetti collaterali con ripresa dei sintomi e impossibilità ad avere rapporti, sollevando il dubbio di un'origine psicogena del dolore,

rimasto aperto in quanto la paziente ha rifiutato un supporto psicologico, nonostante suggerito. Un'altra donna, di 75 anni, con patologia psichiatrica instabile per la quale è stata esclusa dallo studio, era giunta alla nostra osservazione per dolore pelvico cronico idiopatico da circa 9 anni, resistente a qualsiasi terapia. E' stata tentata la NMS come opzione terapeutica di salvataggio, anche in considerazione della notevole entità della sintomatologia riferita, che le impediva persino di stare in piedi; nel corso del PNE test è risultato impossibile avere un riscontro collaborativo attendibile da parte della paziente, la quale riferiva di percepire le sensazioni vibratorie indotte dal neuromodulatore quando l'apparecchio era spento. Abbiamo comunque mantenuto in sede l'elettrodo temporaneo, che la paziente si è fatta togliere dopo qualche ora, in una fase di quasi agonia. Il dubbio su quale sia il primum movens tra la patologia psichiatrica e il dolore, due fattori che sembrano comunque alimentarsi l'un l'altro, resta aperto. Di fondamentale importanza è pertanto l'esecuzione di algoritmi diagnostici ben definiti, al fine di effettuare un'accurata selezione delle pazienti da sottoporre alla neuromodulazione sacrale, onde ottenere risultati attendibili e riproducibili.

CONCLUSIONI

Sebbene in letteratura i lavori inerenti la NMS nel DPC idiopatico siano limitati, e valutino peraltro campioni relativamente esigui, i risultati ottenuti con questa metodica sembrano promettenti in termini di miglioramento della sintomatologia algica, soprattutto in pazienti accuratamente selezionate. Sono necessari tuttavia ulteriori studi al fine di ottenere una migliore comprensione del meccanismo di azione della neuromodulazione, e di identificare i fattori predittivi di una buona risposta alla terapia.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Mobbs R.J et al. Peripheral nerve stimulation for the treatment of chronic pain. J Clin Neur 2007;14:216-21
- 2) Wesselmann U. Chronic pelvic and urogenital pain syndrome. Pain 2008;16(6):1-4
- 3) Zondervan KT et al. Prevalence and incidence in primary care of chronic pelvic pain in women: evidence from a national general practice database. Br J Obstet Gynaecol 1999;106:1149-55
- 4) Howard FM The role of laparoscopy in chronic pelvic pain: promise and pitfalls. Obstet Gynecol Surv 1993 Jun;48(6):357-87
- 5) Howard FM Chronic pelvic pain. Obstet Gynecol 2003;101(3):594-611
- 6) ACOG Practice Bulletin No. 51. Chronic Pelvic Pain. Obstet Gynecol 2004;103:589-05
- 7) Vercellini P et al. Chronic pelvic pain in women: etiology, pathogenesis and diagnostic approach. Gynecol Endocrinol 2009;25(3):149-58
- 8) Lamvu G et al. The anatomy and neurophysiology of pelvic pain. J Min Inv Gynecol 2006;13:516-22
- 9) Wehbe Salim A et al. Minimally invasive therapies for chronic pelvic pain syndrome. Curr Urol Rep 2010;11:276-85

- 10) Zondervan K et al. Epidemiology of chronic pelvic pain. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2000;14:403-414
- 11) Langford CF et al. Levator ani trigger point injections: An underutilized treatment for chronic pelvic pain. Neurourol Urodyn 2007;26:59-62
- 12) Williams RE et al. Documenting the current definitions of chronic pelvic pain: implications for research. Obstet Gynecol 2004;103:686-91
- 13) Fall M et al. EAU guidelines on chronic pelvic pain. Eur Urol 2004;46:681-9
- 14) Fall M et al. EAU guidelines on chronic pelvic pain. Eur Urol 2010;57:35-48
- 15) Mens JMA et al. Understanding peripartum pelvic pain: implications of a patient survey. Spine 1996;21:1363-70
- 16) Sexton DJ et al. Postoperative pubic osteomyelitis misdiagnosed as osteitis pubis-report of 4 cases and review. Clin Infect Dis 1993;17:695-700
- 17) Walling MK et al. Abuse history and chronic pain in women: I. prevalences of sexual abuse and physical abuse. Obstet Gynecol 1994;84:193-9
- 18) Howard FM et al. The role of laparoscopy in the evaluation of chronic pelvic pain: pitfalls with a negative laparoscopy. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1996;4:85-94
- 19) Palter SF et al. Office microlaparoscopy under local anesthesia for chronic pelvic pain. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1996;3:359-64

- 20) Howard FM et al. Conscious laparoscopic pain mapping in women with chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 2000;96:934-9
- 21) Milburn A et al. Multidisciplinary approach to chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1993;20:643-61
- 22) Miotto K, Compton P, Ling W, Conolly M. Diagnosing addictive disease in chronic pain patients. *Psychosomatics* 1996;37:223-35
- 23) Bourke DL et al. Superior hypogastric nerve block as predictive of presacral neurectomy success: a preliminary report. *Am J Pain Manage* 1996;6:9-12
- 24) Lichten EM et al. Surgical treatment of primary dysmenorrhea with laparoscopic uterine nerve ablation. *J Reprod Med* 1987;32:37-41
- 25) Perry CP. Laparoscopic uterovaginal ganglion excision (LUVE) for chronic pelvic pain. *J Gynecol Surg* 1996;12:89-93
- 26) Gildenberg PL. History of electrical neuromodulation for chronic pain. *Pain Med* 2006;7(S1):S7-S13
- 27) Melzack R et al. Pain mechanism: a new theory. *Science* 1965;150(3699):971
- 28) Dalpiaz O et al. Chronic pelvic pain in women: still a challenge. *BJU Int* 2008;102(9):1061-5
- 29) Mathias SD et al. Chronic pelvic pain: prevalence, health related quality of life, and economic correlates. *Obstet Gynecol* 1996;87:321-7

30) Philomeen TM et al. Clinical course of chronic pelvic pain in women. PAIN

2007;132:S117-23