



Associazione per la NeUroGastroenterologia e la Motilità Gastrointestinale (ANEMGI ONLUS)

L'ANEMGI è un'associazione senza scopi di lucro, che ha la finalità di "Promuovere la ricerca, l'educazione e l'assistenza delle disfunzioni viscerali determinate da alterazioni del sistema nervoso, dallo stato psicologico e dalle condizioni ambientali".

ANEMGI - V.le M. Pilsudski, 118 - 00197 Roma
Tel. - Fax 068078303
e-mail: anemgi@anemgi.org
www.anemgi.org

ANEMGI Relazioni esterne
Emanuela Crescini



NeUroGastroenterologia

Notiziario dell'Associazione per la NeUroGastroenterologia e la Motilità Gastrointestinale (ANEMGI)

Comitato Scientifico

Salvatore Auricchio (Napoli)
Luigi Bozzao (Roma)
Nicola Cerulli (Roma)
Domenico De Grandis (Ferrara)
Giovanni Fava (Bologna)
Mario Manfredi (Roma)

Direttore Scientifico

Enrico S. Corazziari

Comitato Editoriale

Daniilo Badiali, Massimo Biondi, Antonio Carbone, Fortunée Irene Habib, Maurizio Inghilleri, Annamaria Staiano

Coordinamento Editoriale

Giancarlo Bausano

Redazione Scientifica

ANEMGI
V.le M. Pilsudski, 118 - 00197 Roma

Direttore Responsabile

Enrico S. Corazziari

MESSAGGI Editore

Edizioni **MESSAGGI s.r.l.**

Via G. Sismondi, 44 - 20133 Milano
Tel. +39 0276110205 - Fax +39 027381635
e-mail: messaggi_srl@tin.it www.messaggi-publisher.org

Redazione operativa, Abbonamenti, Pubblicità

MESSAGGI s.r.l.

Reg. Trib. Roma n. 15 dell'11/1/1995
Periodico trimestrale - ISSN 1127 - 8617
Poste Italiane Spa - Spedizione in Abbonamento Postale - 70% - DCB Milano
Stampa: EverPrint - Via G. Rossa, 3 - Carugate (MI)
© 2004 **MESSAGGI s.r.l.**

Abbonamenti

Abbonamento annuale (4 numeri) € 32,00
Costo di ogni numero € 8,00
Per i numeri arretrati è necessario chiedere disponibilità e prezzo.
Andrà inviata copia della ricevuta di versamento o in alternativa assegno bancario o vaglia postale a **MESSAGGI s.r.l.**
L'invio della rivista è gratuito per gli iscritti ANEMGI

101 NEL NOTIZIARIO... IN THIS ISSUE...

102 ARTICOLO ORIGINALE

VALUTAZIONE DEI DISTURBI
GASTROINTESTINALI IN PAZIENTI CON
MALATTIA DI PARKINSON MEDIANTE
QUESTIONARIO AUTOCOMPILATO

*ASSESSMENT OF GASTROINTESTINAL
SYMPTOMS IN PATIENTS WITH PARKINSON'S
DISEASE BY A SELF-FILLED QUESTIONNAIRE*

*F. Bracci, L. d'Alba, D. Badiali, S. Mercuri,
L. Vacca, C.M. Toscano, F. Stocchi,
E. Corazziari*

108 AGGIORNAMENTI

PATOLOGIA VESCICALE,
PROSTATICA E DEL PAVIMENTO PELVICO.
RAZIONALE DELL'USO
DELLA TOSSINA BOTULINICA (I PARTE)

*BLADDER, PROSTATIC, AND PELVIC FLOOR
DISORDERS. THE RATIONAL USE OF
BOTULINUM TOXIN (1ST PART)*

*F. Cadeddu, G. Brisinda, A.R. Bentivoglio,
F. Brandara, G. Maria*

118 IMMAGINI

NUOVE TECNICHE DI IMAGING
NELLA MALATTIA DIVERTICOLARE

R. Ricci

120 INDICE SOGGETTI & AUTORI

122 ATTIVITÀ DELL'ANEMGI

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

INDIRIZZO PER I TESTI

Due copie del testo e delle illustrazioni debbono essere inviate su dischetto più supporto cartaceo al Direttore Scientifico Prof. Enrico Corazzari - Dipartimento di Scienze Cliniche - Università "La Sapienza" - Policlinico Umberto I - Viale del Policlinico - 00161 Roma

DATILOSCRITTI E DISCHETTI PER COMPUTER

Il testo dell'articolo e la bibliografia devono essere forniti su supporto cartaceo e su dischetto rigido 3,5" scritti con programmi computer IBM compatibili, es. Word per Windows.

ARTICOLI

1. I dattiloscritti devono avere spaziatura doppia e ampi margini laterali e le pagine numerate consecutivamente. 2. Sulla prima pagina vanno indicati: il titolo dell'articolo; i nomi degli Autori; le istituzioni di appartenenza; il titolo corrente (max 40 battute); il nome, indirizzo e numero telefonico dell'Autore responsabile dei rapporti con la rivista, al quale inviare le bozze e gli eventuali estratti richiesti. 3. Un breve riassunto di 200 parole corredato di parole chiave, entrambi in italiano e in inglese, deve precedere l'articolo. 4. Gli articoli originali prevedono uno schema costituito da: a) Riassunto; b) Introduzione; c) Materiali e Metodi; d) Risultati; e) Discussione; f) Eventuali ringraziamenti; g) Bibliografia. 5. Articoli e materiali illustrativi non pubblicati non saranno restituiti.

BIBLIOGRAFIA

Le voci bibliografiche sono numerate consecutivamente nell'ordine di citazione riportato nel testo. I titoli delle riviste vanno abbreviati secondo l'Index Medicus. Esempi...

1. Phillips SF, Pemberton JH. *Mega-colon: congenital and acquired*. In *Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management*, ed. MH Sleisenger and JS Fordtran; WB Saunders Company, 1993; pag. 888.
2. Staiano A, Del Giudice E. *Colonic transit and anorectal manometry in children with severe brain damage*. *Pediatrics* 1994; 94: 169-173.

TABELLE E ILLUSTRAZIONI

Le tabelle vanno numerate consecutivamente con numeri arabi. Le figure e le illustrazioni debbono essere presentate sotto forma di stampe professionali in bianco e nero, nitide, riportando a parte le relative didascalie.

BOZZE DI STAMPA

Le bozze devono essere corrette e rispedito entro 7 giorni dalla data di ricevimento all'Editore, *MESSAGGI srl* - Via Sismondi, 44 - 20133 Milano - Tel. 02 76110205 - Fax 02 7381635. Le bozze non restituite entro il termine stabilito saranno considerate approvate dall'Autore per la pubblicazione. Ogni primo Autore riceverà 10 copie gratuite del numero della rivista su cui è apparso il Suo articolo. Altre copie della rivista a pagamento potranno essere richieste alla Casa Editrice al momento della correzione delle bozze.

RESPONSABILITÀ DEGLI AUTORI

Il contenuto di ciascun articolo viene pubblicato sotto l'integrale responsabilità degli Autori.

COPYRIGHT

I testi originali ed il materiale illustrativo rimangono di proprietà del giornale. All'atto dell'invio dei manoscritti deve essere allegata la dichiarazione firmata da tutti gli Autori di "trasferimento del copyright".

Esempio: "I sottoscritti Autori cedono il copyright del manoscritto dal titolo (indicare il titolo dell'articolo) allo Editore *MESSAGGI srl* - Milano. Si dichiara inoltre che l'articolo non è stato precedentemente pubblicato né fino ad ora sottomesso ad altre riviste per la pubblicazione".

Eventuali disegni, tabelle, figure, illustrazioni, ecc. pubblicati precedentemente su altre riviste/libri devono essere, a cura dell'Autore, corredate dalla "citazione della fonte" e dall'autorizzazione scritta alla riproduzione rilasciata dall'Editore/Autore originario.

LEGGE PRIVACY (comunicazione al Lettore)

I Suoi dati, raccolti e trattati nel rispetto degli Articoli 10 e 13 della Legge 675/1996 per la Tutela dei Dati Personali, vengono utilizzati per l'invio della rivista "NeUroGastroenterologia, Notiziario ANEMGI", di materiale informativo e/o promozionale. In qualsiasi momento, ai sensi dell'Articolo 13 della Legge 675/1996, Lei potrà gratuitamente consultare, modificare, cancellare i Suoi dati od opporsi al loro utilizzo scrivendo al titolare responsabile del trattamento:

MESSAGGI srl - Via Sismondi, 44 - 20133 Milano

Dalla sua introduzione nella pratica clinica negli anni '70, la tossina botulinica è stata sempre più utilizzata nel trattamento di patologie caratterizzate da un'eccessiva o inappropriata contrazione muscolare sia su base neurologica che non neurologica. Viene anche utilizzata nel trattamento della ragade anale cronica, della sindrome del puborettale, del rettocele, e di alcune disfunzioni vescicali e prostatiche. Nella rubrica **Aggiornamenti** vengono riportati i risultati della sperimentazione dell'impiego della tossina in pazienti con disfunzioni del tratto genitourinario.

I disturbi gastrointestinali sono frequentemente riportati nella Malattia di Parkinson, ma la loro reale prevalenza è sconosciuta. L'**Articolo Originale** riporta l'esperienza acquisita con l'uso di un questionario autocompilato per indagare la prevalenza, in Italia, dei disturbi gastrointestinali (GI) nella malattia di Parkinson (MP). Il questionario autocompilato si è dimostrato un mezzo utile e affidabile per rilevare i disturbi GI nei pazienti con MP nell'ambito della popolazione generale. La disfagia e la stipsi si confermano i sintomi GI più frequenti nella MP, ma sono presenti anche altri sintomi clinicamente rilevanti, che possono essere responsabili di una scarsa qualità della vita in questi pazienti.

Since its introduction in the late 1970s, botulinum toxin has been increasingly used in the interventional treatment of several disorders characterized by excessive or inappropriate muscle contractions due to neurological and non neurological disorders. The use of this pluripotential agent has extended to include the treatment of chronic anal fissure, and genitourinary disorders such as overactive and neurogenic bladder, non-bacterial prostatitis and benign prostatic hyperplasia. In the section **Aggiornamenti** the clinical experience over the last years with botulinum toxin in urological impaired patients will be illustrated.

Gastrointestinal (GI) symptoms are frequently reported in Parkinson's disease (PD), but their prevalence is not fully established. The **Original Article** reports the experience acquired with the use of a self-administered questionnaire to investigate GI symptoms of PD patients in the community. The questionnaire proved useful to investigate GI symptoms of PD patients in the community. Oro-pharyngeal dysphagia and constipation are the most frequently referred GI symptoms in PD patients, but other GI symptoms can be presented and clinically relevant. They can contribute to negatively affect quality of life.

VALUTAZIONE DEI DISTURBI GASTROINTESTINALI IN PAZIENTI CON MALATTIA DI PARKINSON MEDIANTE QUESTIONARIO AUTOCOMPILATO

F. Bracci, L. d'Alba¹, D. Badiali, S. Mercuri², L. Vacca³, C.M. Toscano², F. Stocchi⁴, E. Corazziari

Dipartimento Scienze Cliniche, Università "La Sapienza", Roma

¹UOC di Gastroenterologia, Complesso Ospedaliero S.Giovanni-Addolorata, Roma

²UOC di Neurologia, Complesso Ospedaliero S.Giovanni-Addolorata, Roma

³Dipartimento Scienze Neurologiche, Università "La Sapienza", Roma

⁴Neuromed IRCCS, Pozzilli (IS)

RIASSUNTO

Introduzione. I disturbi gastrointestinali (GI) sono frequentemente riportati nella Malattia di Parkinson (MP), ma la loro reale prevalenza è sconosciuta.

Scopo. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'uso di un questionario autocompilato per indagare la prevalenza, in Italia, dei disturbi GI nella MP.

Soggetti e Metodi. Un questionario autocompilato sui disturbi GI, standardizzato e validato, è stato redatto dall'ANEMGI Onlus e diffuso mediante Associazioni di pazienti e personale degli ambulatori di Neurologia. In questa fase preliminare sono stati raccolti 148 questionari: 10 sono stati esclusi perché incompleti e 138 utilizzati per l'analisi statistica (M:86, F:52; età media: 69±10 anni; durata media di malattia 8,6±6,9 anni; assunzione di terapia specifica da 7,3±6,9 anni; durata media del periodo di on: 12,12±9,15 ore/die).

Risultati. Almeno un disturbo GI era presente in 124 (90%) pazienti. I sintomi GI riferiti erano: disfagia (39%), pirosi (20%), dolore toracico (9,4%), rigurgito esofageo acido (9,4%). La disfagia era associata a pirosi in 23 casi e a dolore toracico in 7. Il dolore addominale era presente nel 33,3% dei casi; la stipsi, definita secondo i Criteri di Roma II, nel 49%. Il 51% riferiva uso costante di lassativi e il 29% incontinenza anale.

Conclusioni. Il questionario autocompilato si è dimostrato un mezzo utile e affidabile per rilevare i disturbi GI in un ampio gruppo di pazienti con MP. La disfagia e la stipsi si confermano i sintomi GI più frequenti nella MP, ma sono presenti anche altri sintomi clinicamente rilevanti, che possono essere responsabili di una scarsa qualità della vita in questi pazienti. La conoscenza dei loro meccanismi fisiopatologici può essere utile nell'impostare una terapia mirata ed efficace, con miglioramento delle condizioni generali dei soggetti parkinsoniani.

PAROLE CHIAVE

Disfagia. Disturbi Gastrointestinali. Malattia di Parkinson. Stitichezza.

SUMMARY

ASSESSMENT OF GASTROINTESTINAL SYMPTOMS IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE BY A SELF-FILLED QUESTIONNAIRE

Background/Aims. Gastrointestinal (GI) symptoms are frequently reported in Parkinson's disease (PD), but their prevalence is not fully established. Aim of this study was to assess the use of a self-administered questionnaire to investigate the prevalence, in Italy, of GI symptoms in PD population.

Subjects/Methods. A standardized and validated questionnaire inquiring about GI complaints was proposed by ANEMGI Onlus and distributed to PD subjects by patient Associations and in neurological out-patient clinics. In this preliminary phase 148 questionnaires were returned: 10 were excluded because incomplete; data for the statistical analysis were obtained from 138 questionnaires (M:86, F:52; mean age: 69±10 yrs; mean duration of disease 8.6±6.9 yrs, assumption of specific therapy for PD 7.3±6.9 years,

mean duration of "on" period: 12.12±9.15 hours per day).

Results. At least one GI complaint was present in 124 (90%) subjects. Referred upper GI symptoms were: dysphagia (39%), heartburn (20%), chest pain (9.4%), esophageal acid regurgitation (9.4%). Dysphagia was associated with heartburn in 23 and with chest pain in 7 patients. Abdominal pain was present in 33.3% of patients; constipation, according to Rome II Criteria, in 49% of patients, 51% of them referred constant laxatives assumption, and 29% anal incontinence.

Conclusions. The questionnaire was useful to investigate GI symptoms in a large group of PD patients. Oro-pharyngeal dysphagia and constipation are the most frequently referred GI symptoms by PD patients, but other GI symptoms can be present and clinically relevant. They can negatively contribute to affect quality of life; further studies aimed to clarify the pathophysiology of these symptoms can be helpful to modify therapy and improve quality of life of PD patients.

KEY WORDS

Constipation. Dysphagia. Gastrointestinal Symptoms. Parkinson's Disease.

INTRODUZIONE

La presenza di sintomi gastrointestinali (GI) viene costantemente riportata in molte malattie neurologiche, prima fra tutte la malattia di Parkinson (MP) ¹. È riconosciuto che i disturbi GI, almeno in parte, siano dovuti alla MP in quanto presentano le fluttuazioni tipiche della MP ², rispondono alle terapie anti-parkinsoniane ³ e la loro gravità sembra correlata con lo stadio e la durata della malattia neurologica ⁴. Nell'etiopatogenesi di alcuni disturbi è senza dubbio coinvolta la terapia farmacologica, ma questo aspetto riveste ormai un ruolo marginale in quanto da anni tutti gli sforzi sono volti a minimizzare l'uso dei farmaci antiparkinsoniani con maggior numero di interferenze sul sistema gastroenterico.

La disfagia ⁵ e la stitichezza ⁶ sono i disturbi GI più frequentemente riportati e studiati nei pazienti parkinsoniani. Gli studi effettuati non sono tuttavia rappresentativi dell'intera popolazione parkinsoniana, ma riflettono soltanto la percentuale di pazienti che si rivolge agli specialisti per problemi GI o che è

seguita in centri neurologici di terzo livello, nei quali l'approccio è multidisciplinare ed è il neurologo stesso ad inviare il paziente dal gastroenterologo.

Inoltre, sebbene in letteratura sia riportato il coinvolgimento dell'intero tratto gastrointestinale ⁷, non è noto quanto siano frequenti i disturbi GI nella popolazione parkinsoniana e quanto essi interferiscano sulla gestione clinica e terapeutica della malattia di base.

Una conoscenza più approfondita della prevalenza di tutti i disturbi GI nella popolazione affetta da MP e, conseguentemente, della loro fisiopatologia può favorire la scelta di un protocollo terapeutico più efficace, col minor numero possibile di interazioni e di effetti indesiderati.

SCOPO

Nell'intento di indagare la frequenza dei disturbi GI nella popolazione generale affetta da MP e che non necessariamente si rivolge a centri specialistici dedicati, è stato preparato un questionario che potesse essere compilato direttamente dai pazienti stessi, eventualmente con

l'aiuto dei conviventi, ma senza la necessità di ausilio da parte del personale medico-sanitario. In questo articolo riportiamo i risultati sulla validità del questionario e alcuni dati preliminari sulla prevalenza dei disturbi GI in una prima serie di pazienti con MP.

METODI

La parte presentata in questo articolo è preliminare ad uno studio epidemiologico a livello nazionale basato sulla raccolta di notizie mediante un questionario, standardizzato e validato, che indaga sulla presenza e le caratteristiche dei sintomi GI nei soggetti con MP e le caratteristiche di quest'ultima. La diffusione del questionario è finora avvenuta mediante distribuzione per posta ordinaria da parte di alcune Associazioni per il Parkinson, attraverso strutture ospedaliere accreditate (AOSGA Calvary; AO Policlinico Umberto I) e tramite pubblicazione del questionario stesso sul sito Internet dell'associazione ANEMGI Onlus che ha promosso lo studio.

Il questionario autocompilabile

prevede, oltre alle notizie demografiche fondamentali, 33 domande di cui 4 sull'anamnesi fisiologica e patologica remota, 4 che indagano sulle caratteristiche cliniche e la terapia della MP e 25 sui sintomi GI. Le domande che si riferiscono ai sintomi GI sono state riprese da un questionario internazionale standardizzato per i disturbi funzionali gastro-intestinali secondo i criteri diagnostici di *ROMA II*⁸, tradotto e validato per l'auto-compilazione in lingua italiana a cura dell'ANEMGI.

Soltanto i questionari compilati in modo chiaro e completo sono stati considerati per l'analisi dei risultati. I dati che descrivono la popolazione sono espressi come media e deviazione standard, mentre la frequenza dei sintomi GI nella popolazione esaminata viene espressa in percentuale.

RISULTATI

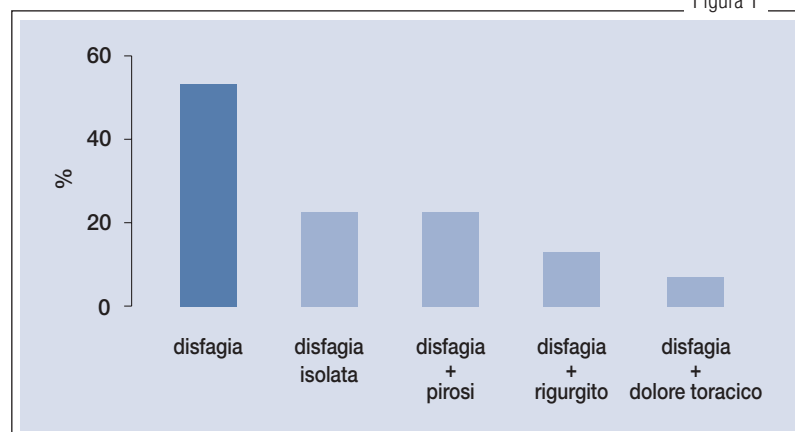
Sono stati raccolti 148 questionari. Alcuni pazienti sono stati ricontattati per avere chiarimenti o precisazioni sulla compilazione, mentre dieci questionari, ritenuti incompleti, sono stati esclusi dall'analisi statistica. Sono stati pertanto valutati i dati provenienti da una popolazione di 138 pazienti parkinsoniani (M:86, F:52; età media: 69±10 anni) con durata media di malattia pari a 8,6± 6,9 anni e assunzione della terapia specifica da 7,3± 6,9 anni. La durata riferita della fase *on*, durante il periodo diurno, era di 12,12± 9,15 ore.

Centotrentaquattro (90%) pazienti riferivano almeno un disturbo gastroenterologico. I sintomi gastrointestinali riferiti sono riportati in tabella 1. La disfagia era associata a rigurgito

Tabella 1

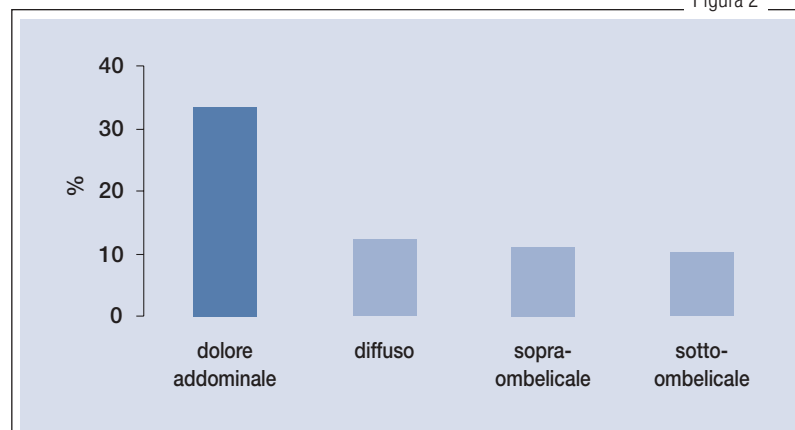
SINTOMI RIPORTATI DAI PAZIENTI (NUMERO ASSOLUTO E PERCENTUALE SUL TOTALE)		
Sintomo	N°	%
Disfagia	54	39
Pirosi	28	20
Dolore toracico	13	9,4
Rigurgito acido	35	25
Dolore addominale	46	33,3
Frequenza alvo < 3/sett	42	30
Sforzo evacuativo	40	28,9
Evacuazione incompleta	9	6,52
Incontinenza anale	40	28,9

Figura 1



Frequenza della disfagia, totale e in associazione ad altri disturbi di natura esofagea

Figura 2



Frequenza del dolore addominale, totale e secondo localizzazione.

in 18 casi (13%), alla pirosi in 10 casi (16,7%) e al dolore toracico in 6 casi (5%) (Fig. 1).

La localizzazione del dolore ad-

dominale era diffusa in 17 pazienti, sopraombelicale in 15 (11%) e sotto-ombelicale in 14 (10%) (Fig. 2). In 115 (83%)

pazienti era presente almeno un'alterazione dell'alvo; 68 (49%) soddisfacevano i criteri diagnostici di Roma II per la stipsi cronica e di questi 23 erano donne e 45 uomini. Suddividendo i pazienti per sesso, risultavano soddisfare i criteri diagnostici di stipsi cronica il 52% degli uomini e il 44% delle donne. L'uso di lassativi o altri stimolanti l'evacuazione era riferito da 70 (51%) pazienti.

DISCUSSIONE

Nella MP l'apparato GI è sicuramente coinvolto a vari livelli sebbene con meccanismi fisiopatologici differenti. La funzione motoria GI sembra essere alterata per un deficit di controllo della muscolatura striata, tipico della malattia, che regola la funzione dell'apparato digerente nel tratto più prossimale (muscoli bucco-faringei e terzo prossimale dell'esofago) e in quello terminale (sfintere anale esterno e muscoli del pavimento pelvico), deputati, rispettivamente, allo svolgimento della deglutizione e della continenza anale/ evacuazione. Nella MP esiste inoltre un coinvolgimento primitivo della muscolatura liscia evidenziato dall'osservazione di una deplezione di dopamina nei neuroni enterici e dalla presenza dei corpi di Lewy, caratteristici della MP, nel plesso mioenterico a vari livelli del tratto intestinale⁹⁻¹¹. Recentemente la presenza di corpi di Lewy è stata riscontrata, prima dell'esordio della malattia, nel complesso dorsale del vago glossofaringeo, nella formazione reticolare intermedia, nel *nucleus caeruleus* e nel bulbo olfattorio, tutte aree deputate al controllo delle funzioni GI¹².

Clinicamente è stato descritto che la stipsi può precedere l'insorgenza della MP anche di molti anni¹³, ma non è chiaro se essa rappresenti un sintomo precoce della malattia neurologica o un fattore di rischio per il suo sviluppo.

I sintomi GI non sono gli unici disturbi non neurologici correlati alla MP e recentemente è stata segnalata la presenza di disfunzioni visive e olfattive che precederebbero l'esordio della malattia stessa. I nuovi riscontri fisiopatologici hanno fatto ipotizzare un coinvolgimento di tipo neurodegenerativo a partenza da un livello inferiore rispetto al sistema nigro-dopaminergico, con interessamento di altre strutture oltre al tessuto cerebrale. L'osservazione di sintomi premonitori e il riscontro di un nuovo modello degenerativo hanno lasciato spazio all'ipotesi che la degenerazione possa iniziare in realtà al livello del sistema nervoso enterico proseguendo per via ascendente verso il midollo spinale, il tronco encefalico fino a raggiungere la sostanza *nigra* e la corteccia¹⁴.

Tutte queste osservazioni rafforzano l'ipotesi che i disturbi GI siano in stretta relazione causale con la malattia neurologica, per un interessamento sia del sistema nervoso enterico che del sistema nervoso centrale, e possano riconoscere una etiopatogenesi differente.

Il questionario utilizzato in questo studio si è rivelato un mezzo utile di rilevamento dei sintomi GI in un'ampia popolazione senza intervento di personale sanitario: oltre il 93% dei questionari raccolti era compilato in modo soddisfacente ai fini della valutazione statistica.

I dati preliminari ottenuti da questa indagine confermano che il coinvolgimento del sistema GI può essere diffuso e far parte della storia naturale della MP. La disfagia e la stipsi si confermano come i disturbi GI più frequentemente presenti sebbene spesso non riferiti spontaneamente. Una percentuale variabile dei pazienti del nostro studio ha riferito vari disturbi GI quali dolore addominale (33,3%), pirosi (20%), rigurgito esofageo acido (25%) e dolore toracico (9,4%) che, sebbene meno frequenti, dovrebbero sempre essere ricercati per una valutazione e un trattamento opportuni.

L'associazione della disfagia con la pirosi e/o il rigurgito acido suggerisce che, in una parte dei pazienti parkinsoniani, la disfagia può essere attribuita al reflusso acido gastro-esofageo piuttosto che a disfunzioni della muscolatura oro-faringo-esofagea durante la deglutizione. Questo comporta un approccio diagnostico che valuti ed identifichi con esami mirati il meccanismo fisiopatologico della disfagia. Ad esempio, lo studio radiologico dinamico della deglutizione mediante videofluoroscopia e registrazione su nastro è indicato per evidenziare le alterazioni oro-faringee, mentre la pH-metria e la manometria esofagea sono indicate per evidenziare le alterazioni dell'esofago e la presenza di reflusso gastro-esofageo. In termini pratici, per l'alta prevalenza della malattia da reflusso gastro-esofageo ed in presenza dei sintomi tipici di pirosi e rigurgito acido, può essere consigliabile eseguire tentativi terapeutici *ex adjuvantibus* mediante somministrazione di inibitori della pompa protonica.

Alterazioni della frequenza dell'alvo e/o di una o più caratteristiche dell'evacuazione sono state riferite dalla grande maggioranza dei pazienti (83%) e oltre la metà del gruppo intervistato faceva ricorso a stimolanti per l'evacuazione. Precedenti pubblicazioni⁴ hanno descritto nel 29% dei pazienti parkinsoniani la presenza di stipsi, intesa come frequenza delle evacuazioni < 3 volte alla settimana e, nel 66%, una defecazione difficoltosa (dischezia). In questa indagine, utilizzando i criteri diagnostici standardizzati secondo *Roma II*, è stato diagnosticato come affetto da stipsi cronica circa il 50% dei pazienti che hanno risposto al questionario, confermando come la stipsi rappresenti uno dei sintomi principali nella presentazione clinica della MP, anche in pazienti che non si rivolgono al medico per questo disturbo. Il diverso coinvolgimento in vari tratti del sistema nervoso centrale e periferico giustifica, anche per la stitichezza, l'esistenza di diversi meccanismi fisiopatologici, eventualmente associati. Alterazioni retto-ano-pelviche caratterizzate dal mancato rilasciamento della muscolatura pelvica durante l'evacuazione con conseguente ostacolo alla defecazione, già descritta originariamente da Parkinson, sono state ripetutamente dimostrate mediante manometria, EMG e defecografia. Tuttavia, nei soggetti parkinsoniani è stato anche dimostrato un rallentato tempo di transito del colon. Secondo questa indagine, 42/68 pazienti stitici riferivano una frequenza <3 evacuazioni per settimana. Questo potrebbe suggerire che la stitichezza sia do-

vuta ad un rallentato transito intestinale, ma studi precedenti⁵ hanno dimostrato che in circa il 40% dei pazienti sono presenti entrambe le alterazioni e che esiste una scarsa relazione tra presentazione clinica e meccanismo fisiopatogenetico. Il gruppo di pazienti esaminato era compreso in una fascia di età nella quale la prevalenza della stipsi è maggiore, tuttavia la frequenza elevata (49%) rispetto ai dati riportati in letteratura (12-14% per soggetti di questa fascia)¹⁵, senza variazioni statisticamente significative nei due sessi, suggerisce che l'età non rappresenti un fattore confondente. In precedenza, inoltre, è stato dimostrato⁴ che la prevalenza di disturbi dell'alvo (frequenza <3 evacuazioni/settimana e dischezia) è significativamente maggiore nei pazienti parkinsoniani rispetto ad un gruppo di controllo paragonabile per sesso ed età. L'incontinenza anale è un sintomo raramente descritto nella MP. In precedenza^{6,16} avevamo osservato che, in piccole serie di pazienti parkinsoniani opportunamente intervistati, episodi di incontinenza alle feci sono riferiti dal 36% dei casi. I dati di questa indagine, in cui l'incontinenza anale viene riferita da un terzo della popolazione valutata, confermerebbero queste osservazioni. La causa dell'incontinenza può essere ricercata nelle alterazioni dello sfintere anale esterno che risulta compromesso soprattutto per quanto riguarda il tempo di contrazione volontaria^{2,16}, ma non vanno trascurati altri elementi associati come l'età avanzata o aggravanti (traumi ostetrici, interventi chirurgici etc.) Il sintomo viene frequentemente

mascherato dalla stipsi concomitante, ma si presenta al momento dell'assunzione del lassativo costringendo il paziente a non allontanarsi da casa o comunque dalla disponibilità di accesso ai servizi igienici nei giorni dedicati all'evacuazione. Il rischio di incontinenza anale va quindi valutato nella gestione della stipsi richiedendo attenzione nella scelta del tipo e della dose di lassativo da utilizzare.

CONCLUSIONI

L'uso di un questionario auto-compilabile per la valutazione dei sintomi GI nei pazienti con MP sembra possibile, con una minima perdita di informazioni che non compromette la significatività dei dati complessivi. L'affinamento di questo strumento, mediante ulteriori verifiche sulla sua affidabilità, permetterà di avere a disposizione un questionario per l'effettiva valutazione della popolazione di pazienti con MP.

Secondo questi dati preliminari, disfagia e stipsi cronica sono i sintomi GI principalmente riferiti dai pazienti con MP. Tuttavia, sono presenti diversi altri sintomi che necessitano di essere indagati e valutati per un opportuno trattamento. In particolare, la frequenza ragguardevole di pirosi e rigurgito acido in associazione con la disfagia suggerisce che questa, in un sottogruppo di pazienti, può essere secondaria al reflusso gastroesofageo. Il rischio di incontinenza anale in circa un terzo dei soggetti parkinsoniani impone particolare cautela nella prescrizione di un trattamento con lassativi.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Edwards LL, Quigley EM, Pfeiffer RF. *Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: frequency and pathophysiology*. Neurology 1992;42:726-732.
- 2 Ashraf W, Wszolek ZK, Pfeiffer RF, et al. *Anorectal function in fluctuating (on-off) Parkinson's disease: evaluation by combined anorectal manometry and electromyography*. Mov Disord 1995;10:650-657.
- 3 Mathers SE, Kempster PA, Law PJ, et al. *Anal sphincter dysfunction in Parkinson's disease*. Arch Neurol 1989;46:1061-1064.
- 4 Edwards LL, Pfeiffer RF, Quigley EM, et al. *Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease*. Mov Disord 1991;6:151-156.
- 5 Edwards LL, Quigley EM, Harned RK, et al. *Characterization of swallowing and defecation in Parkinson's disease*. Am J Gastroenterol 1994;89:15-25.
- 6 Stocchi F, Badiali D, Vacca L, et al. *Anorectal function in multiple system atrophy and Parkinson's disease*. Mov Disord 2000;15:71-76.
- 7 Pfeiffer RF. *Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease*. Lancet Neurol 2003;2:107-116.
- 8 Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, et al. *The Functional Gastrointestinal Disorders*. II edition. Degnon Associates McLean, VA, USA, 2000.
- 9 Mathers SE, Kempster PA, Law PJ, et al. *Anal sphincter dysfunction in Parkinson's disease*. Arch Neurol 1989;46:1061-4.
- 10 Qualman SJ, Haupt HM, Yang P, Hamilton S. *Oesophageal Lewy bodies associated with ganglion cell loss in achalasia: similarity to Parkinson's disease*. Gastroenterology 1984;87:848-856.
- 11 Singaram C, Ashraf W, Gaumnitz EA, et al. *Dopaminergic defect of enteric nervous system in Parkinson's disease patients with chronic constipation*. Lancet 1995;346:861-864.
- 12 Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, et al. *Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease*. J Neurol 2002;249(Suppl 3):1-5.
- 13 Abbott RD, Petrovitch H, White LR, et al. *Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease*. Neurology 2001;57:456-462.
- 14 Przuntek H, Muller T, Riederer P. *Diagnostic staging of Parkinson's disease: conceptual aspects*. J Neural Transm 2004;111:201-216.
- 15 Stewart FW, Liberman JN, Sandler RS, et al. *Epidemiology of constipation (EPOC) study in the United States: relation of clinical subtypes to sociodemographic features*. Am J Gastroenterol 1999;94:3530-3540.
- 16 Badiali D, d'Alba L, Stocchi F, et al. *Disturbi della funzione anale in pazienti con morbo di Parkinson*. NeuroGastroenterologia 1996;3:88-91.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dr. Danilo Badiali

Dipartimento di Scienze Cliniche
 Policlinico "Umberto I"
 V.le del Policlinico 155
 00161 Roma
 Tel 0649978305
 E-mail danilo.badiali@uniroma1.it

PATOLOGIA VESCICALE, PROSTATICA E DEL PAVIMENTO PELVICO. RAZIONALE DELL'USO DELLA TOSSINA BOTULINICA (I PARTE)

F. Cadeddu, G. Brisinda, A.R. Bentivoglio*, F. Brandara, G. Maria

Istituto di Clinica Chirurgica e Istituto di Neurologia*, Policlinico Agostino Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

RIASSUNTO

Dalla sua introduzione nella pratica clinica negli anni '70, la tossina botulinica è stata sempre più utilizzata nel trattamento di patologie caratterizzate da un'eccessiva o inappropriata contrazione muscolare. Nelle ultime due decadi le sue applicazioni si sono ampliate in modo considerevole e, attualmente, viene utilizzata in patologie sia neurologiche che non neurologiche quali disfonie, alterazioni dei movimenti oculari, ragade anale cronica, sindrome del puborettale, rettocele, disfunzioni genitourinarie ed iperidrosi palmo-plantare. Alcune di queste applicazioni sono ancora sperimentali ma in altre, quali la ragade anale cronica, l'esperienza clinica consente di considerare il trattamento botulinico come una valida alternativa alla terapia chirurgica, finora considerata di prima scelta. Il trattamento con tossina botulinica presenta, rispetto ad altre terapie farmacologiche o chirurgiche, molti vantaggi nella gestione di patologie croniche: gli effetti sistemici sono assai rari e quelli collaterali sempre reversibili; non si hanno danni tessutali irreversibili; è possibile modulare il grado di rilasciamento muscolare variando la dose di tossina, ed infine il grado di compliance del paziente è in genere alto.

Vengono qui riportati i risultati della sperimentazione dell'impiego della tossina in pazienti con disfunzioni del tratto genitourinario.

PAROLE CHIAVE

Ipertrofia prostatica benigna. Prostata. Tossina botulinica. Vescica iperattiva.

SUMMARY

BLADDER, PROSTATIC, AND PELVIC FLOOR, DISORDERS. THE RATIONAL USE OF BOTULINUM TOXIN (1ST PART)

Since its introduction in the late 1970s, botulinum toxin (BoNT) has been increasingly used in the interventional treatment of several disorders characterized by excessive or inappropriate muscle contractions. In the last two decades the use of this pluripotential agent has extended to a plethora of conditions including neurological and non neurological disorders such as spasmodic dysphonia, chronic anal fissure, eye movement disorders, autonomic disorders such as hyperhidrosis, genitourinary disorders such as overactive and neurogenic bladder, non-bacterial prostatitis and benign prostatic hyperplasia.

BoNT injections have several advantages over drugs and surgical therapies in the management of intractable or chronic disease. Systemic pharmacologic effects are rare; permanent destruction of tissue does not occur. Graded degrees of relaxation may be achieved by varying the dose injected; most adverse effects are transient. Finally, patient acceptance is high.

In this paper, clinical experience over the last years with BoNT in urologically impaired patients will be illustrated.

KEY WORDS

Botulinum Toxin. Overactive Bladder. Prostatic Hyperplasia. Urinary Retention.

La tossina botulinica (TB) inibisce la trasmissione neuromuscolare ed è oggi un farmaco con molteplici indicazioni¹⁻³. Nel corso degli anni le applicazioni cliniche della TB si sono enormemente ampliate; questa esplosione d'interesse per l'utilizzo della TB è testimoniata dalle centinaia di pubblicazioni e dalle numerose monografie dedicate all'argomento. La scoperta che la TB è in grado di bloccare la trasmissione colinergica a livello del sistema nervoso autonomo, senza peraltro interferire con la liberazione dell'ossido di azoto dalle terminazioni non adrenergiche non colinergiche (NANC), ha aperto la strada al trattamento delle patologie caratterizzate da iperattività sfinterica e della muscolatura liscia.

In questo lavoro sono riportati i risultati della sperimentazione dell'impiego della TB nel trattamento di pazienti con disfunzioni urogenitali e con disturbi del pavimento pelvico. Vengono, inoltre, descritte le caratteristiche chimiche della TB e riportate, brevemente, alcune peculiarità del suo meccanismo d'azione. Maggiore risalto è stato dato alla descrizione dell'anatomia e della fisiologia della minzione e della defecazione, al fine di rendere maggiormente comprensibile l'azione della TB su così specifici sfinteri e muscoli.

TOSSINA BOTULINICA

La TB è prodotta dal batterio *Clostridium botulinum* sotto forma di esotossina in sette sierotipi diversi, denominati con le prime sette lettere dell'alfabeto da A a G. Malgrado alcune differenze immunologiche, esse

presentano una struttura e un peso molecolare simili e sono tutte formate da una catena pesante H ed una leggera L con legame a ponte disolfuro.⁴⁻⁹ La tossina è sintetizzata come una singola catena polipeptidica di 150000 D priva di attività tossica^{4,10,11}. L'attivazione si verifica dopo diverse modificazioni molecolari^{10,12,13}. Per poter esercitare i propri effetti, la TB deve penetrare all'interno della cellula neuronale. Questo legame è selettivo, saturabile e dipende da recettori specifici localizzati sulla superficie presinaptica. Dopo il legame, la tossina attraversa la membrana plasmatica per mezzo di un'endocitosi recettoremediata e viene intrappolata in endosomi. In seguito avviene la traslocazione della tossina dall'endosoma al citosol. A livello del citosol si verifica l'attivazione della tossina attraverso la liberazione della catena L mediante riduzione del ponte disolfuro. La catena L è una zinco-proteasi specifica per le componenti dell'apparato di fusione che provvedono alla neuroesocitosi¹⁴⁻¹⁶. L'apparato di fusione è formato da tre gruppi di proteine: proteine inserite nella membrana della vescicola deputata alla fusione (sinaptobrevina o VAMP); proteine citoplasmatiche (NSF, α/β -SNAP γ -SNAP, SNAP 25); proteine della membrana su cui avviene la fusione (HCP-1/syntaxina)¹⁷⁻²¹. L'interazione di queste proteine guida l'avvicinamento delle due membrane e rende instabile il *bilayer* lipidico nel punto di contatto fino all'apertura di un poro prima e di un canale poi nel quale avviene la saldatura delle due membrane. Segue la fusione della membrana della vescicola

con la membrana plasmatica che porta al rilascio di neurotrasmettitore. Questo processo è attivato dall'ingresso di ioni calcio attraverso canali specifici aperti dalla depolarizzazione della membrana²². Diversi sono i siti bersaglio dei vari sierotipi di TB. La proteina SNAP 25 è il bersaglio dei sierotipi A ed E, mentre la sinaptobrevina è il sito d'azione dei sierotipi B, D ed F e la syntaxina della tossina C²³⁻²⁶. Indipendentemente dal sito e dal meccanismo d'azione viene ottenuto un blocco dell'apparato di fusione e quindi del rilascio di acetilcolina.

Attualmente il sierotipo A della tossina è ampiamente disponibile in commercio in due preparazioni: quella Europea (nome commerciale Dysport® prodotta dalla Speywood Biopharm Ltd e distribuita dalla Ipsen Spa, Italia) e quella Statunitense (nome commerciale Botox®, prodotta e distribuita dalla Allergan, USA). La formulazione americana sembra più potente rispetto a quella europea con un rapporto di equivalenza Dysport®/Botox® di 3:1 o 5:1 con diluizioni standard della tossina. Un flacone di Botox® contiene 100 UI, mentre uno di Dysport® ne contiene 500. È recentemente entrato in commercio anche il sierotipo B della tossina (nome commerciale Myobloc® negli USA, Neurobloc® in Europa, prodotta dalla Elan Pharma Ltd). La TB di tipo A viene attualmente utilizzata nel trattamento di patologie muscolari o ghiandolari. L'effetto è temporaneo (circa tre mesi)²³ e sono quindi necessari periodici ritrattamenti. In pazienti in terapia da lungo tempo si può sviluppare resistenza all'azione della tossina²⁷, verosimilmente

immunomediata, a causa della produzione di anticorpi specifici. L'infiltrazione della tossina è generalmente ben tollerata e non sono note reazioni allergiche severe. Dopo l'iniezione, la tossina diffonde con effetto dose-dipendente che diminuisce all'aumentare della distanza dal sito di iniezione. La diffusione a muscoli vicini è comunque possibile; particolarmente in caso di dosaggi elevati, possono inoltre verificarsi effetti su muscoli lontani dal sito di iniezione ed è possibile, infine, una paralisi generalizzata secondaria a diffusione nel sangue. Altri effetti collaterali sono rappresentati da sindromi simil-influenzali, plessopatia brachiale ed anomalie di alcuni riflessi cardiovascolari²⁸⁻²⁹. La tossina dovrebbe essere usata con estrema cautela nei pazienti con disturbi della trasmissione neuromuscolare (miastenia gravis o sindrome di Lambert-Eaton) o in terapia con aminoglicosidi; è inoltre controindicata in gravidanza o durante l'allattamento.

ANATOMIA E FISIOLOGIA DELLA MINZIONE

Il ciclo minzionale consta di due fasi: raccolta di urine e svuotamento vescicale volontario. Le vie urinarie inferiori sono costituite dalla vescica (banche del muscolo detrusore) e dall'uretra. L'uretra presenta un duplice meccanismo sfinterico. Lo sfintere uretrale interno è formato da fibre muscolari lisce localizzate a livello del collo vescicale e dell'uretra posteriore; durante la fase di riempimento vescicale si verifica una contrazione mediata dai nervi simpatici. Lo sfintere uretrale esterno presenta due componenti: muscolatura intrinseca uretrale, sotto controllo autonomico, e fibre muscolari striate che circondano l'uretra membranosa, sotto controllo volontario attraverso il nervo pudendo³⁰.

Nel contesto del muscolo detrusore, una singola fibra nervosa si distribuisce a diverse fibre muscolari, in modo da determinare la contrazione coordinata della

parete vescicale. I nervi formano un plesso perivescicale costituito da una componente parasimpatica che innerva il corpo vescicale e da una componente ortosimpatica diretta al corpo ed al collo (Tab. 1).

La fase di riempimento vescicale richiede la contrazione dello sfintere uretrale esterno (somatico) ed interno (simpatico) mentre è presente una inibizione simpatico-mediata del parasimpatico sacrale (rilasciamento del muscolo detrusore). L'integrità del sistema nervoso simpatico non è essenziale per un corretto ciclo minzionale. Tuttavia, evidenze sperimentali suggeriscono che il simpatico causa inibizione dell'attività del muscolo detrusore e attivazione della muscolatura sfinterica uretrale. Durante la fase di svuotamento vescicale, un intenso input afferente vescicale attiva le vie riflesse spino-bulbo-spinali; passando attraverso il centro pontino della minzione, attiva il flusso parasimpatico alla vescica ed allo sfintere uretrale interno ed inibi-

Tabella 1

RECETTORI COINVOLTI NELLA NEUROTRASMISSIONE A LIVELLO DELLE VIE URINARIE INFERIORI						
Tessuto	COLINERGICI		ADRENERGICI		ALTRI	
	Eccitatori	Inibitori	Eccitatori	Inibitori	Eccitatori	Inibitori
Corpo vescicale	M2, M3	-	α_1	β_2	Purinergici [P2x], PG, Sostanza P	VIP
Collo vescicale	M2, M3	-	α_1	-	Purinergici [P2x]	VIP
Gangli	N, M1	-	α_1, β	α_2	Purinergici [P1, P2x], Sostanza P	Encefalinerfici [δ]
Uretra	M	-	α_1, α_2	β_2	Purinergici [P2x]	NO, VIP
Terminali parasimpatici	M1	M4	α_1	α_2	5-HT	NPY
Neuroni afferenti	-	-	-	-	CAPS, PG, Purinergici [P2x]	-
Sfintere uretrale esterno	N	-	-	-	-	-

5-HT 5-idrossitriptamina; CAPS capsicina; M recettori muscarinici; N recettori nicotinici; NO recettori per ossido nitrico; NPY recettori per neuropeptide Y; PG recettori per prostaglandine; VIP recettori per polipeptide intestinale vasoattivo

Tabella 2

ARCHI RIFLESSI DELLE VIE URINARIE INFERIORI		
Branca afferente	Branca efferente	Livello SNC
Riempimento vescicale Attività afferente a basso livello dalla vescica (nervo pelvico)	1. Contrazione sfintere uretrale esterno (nervi somatici) 2. Contrazione sfintere uretrale interno (nervi simpatici) 3. Rilasciamento detrusore (nervi simpatici) 4. Inibizione gangliare (nervi simpatici) 5. Inibizione flusso parasimpatico sacrale	Riflesso spinale
Diuresi Attività afferente ad alto livello dalla vescica (nervo pelvico)	1. Rilasciamento dello sfintere uretrale esterno 2. Inibizione del flusso simpatico 3. Attivazione del flusso parasimpatico alla vescica 4. Attivazione del flusso parasimpatico all'uretra	Riflesso spino-bulbo-spinale Riflesso spinale

scie il flusso simpatico e somatico (pudendo) verso la muscolatura sfinterica uretrale con conseguente rilasciamento di entrambi gli sfinteri³⁰. I meccanismi deputati al controllo del ciclo minzionale sono organizzati in circuiti "on-off switching" (Tab. 2).

PATOLOGIA VESCICALE

Dissinergia detrusore-sfintere

La dissinergia detrusore-sfintere (DDS) è definita come l'inappropriata contrazione dello sfintere uretrale in concomitanza con la contrazione del muscolo detrusore³¹. È una delle principali cause di morbidità nei pazienti con lesioni midollari; questa situazione può portare a disriflessia autonoma, infezioni urinarie severe che possono esitare in danni renali e morte prematura. Dal punto di vista urodinamico, si osserva una curva flussometrica bassa con alte pressioni detrusoriali e ampi residui vescicali postminzionali. La dissinergia detrusore-sfintere viene tradizionalmente trattata con farmaci o interventi chirurgici volti a bloccare o ad inibire l'attività sfinterica. Dykstra et al

hanno per primi impiegato la TB in pazienti con lesioni midollari per ottenere una sfinterotomia chimica reversibile³²; ulteriori studi sono stati pubblicati nel corso degli anni (Tab. 3). Nelle diverse casistiche si rileva una notevole variabilità di dosaggi, di volume di diluizione, frequenza e modalità di somministrazione³³⁻³⁹. La tossina è stata iniettata sia per via transuretrale, sotto guida cistoscopica, che per via transperineale, sotto guida elettromiografica.

I principali parametri utilizzati per valutare l'efficacia del trattamento sono stati il *profilo pressorio uretrale* ed il *residuo urinario post-minzionale*. In uno studio condotto su 11 pazienti trattati con una dose iniziale di 140 UI di tossina, iniettata per via transuretrale, e successive iniezioni settimanali di 240 UI, sono state necessarie in media tre sedute per ottenere la massima riduzione del residuo postminzionale. È stato registrato un miglioramento clinico in 8 pazienti su 11, con una durata degli effetti di circa 50 giorni. Il profilo pressorio uretrale si è ridotto in media di 27 cm H₂O, ed

è stato osservato un decremento medio del residuo urinario postminzionale di 146 ml, in assenza di effetti collaterali⁴⁰. In uno studio prospettico su 24 pazienti con lesioni midollari, l'effetto di un singolo trattamento con 100 UI di tossina è stato posto a confronto con quello di tre infiltrazioni ripetute con cadenza mensile^{31,41}. Nell'87,5% dei pazienti è stato registrato un decremento della pressione uretrale massima, della durata della dissinergia e del tono uretrale di base, rispettivamente, del 48, 47 e 20%. Ma il più importante risultato ottenuto è stata la dimostrazione della maggiore durata degli effetti della tossina in caso di trattamenti ripetuti (9-13 mesi) rispetto ad una singola somministrazione a maggiore dosaggio (2-3 mesi). In pazienti con lesioni midollari al di sotto di D6, l'infiltrazione transuretrale di TB all'interno dello sfintere interno può richiedere anestesia generale per l'alto rischio di disriflessia autonoma.

Schurch et al hanno dimostrato che la via di somministrazione non influisce sulla efficacia del trattamento³¹. Analogamente Gallien et al hanno registrato ri-

DISSINERGIA DETRUSORE-SFINTERE: RISULTATI DEGLI STUDI CON TB							
	Dykstra et al, 1988	Dykstra et al, 1990	Schurch et al, 1996	Beleggia et al, 1997	Petit et al, 1998	Gallien et al, 1998	de Seze et al, 2002
Numero dei pazienti	11	5	24	5	17	5	13
Nome del farmaco/dose	Botox/140-240	Botox/140-240	Botox/100	Nr	Dysport/150	Nr	Botox/100
Tecnica di iniezione	Transuretrale/ Transperineale	Transuretrale/ Transperineale	Trasuretrale/ Transperineale	Transuretrale	Transuretrale	Transperineale	Transperineale
Pressione uretrale	Riduzione	Riduzione	Riduzione	Riduzione	Riduzione	Non significativo	Riduzione
Residuo postmizionale	Riduzione	Riduzione	Riduzione	Riduzione	Riduzione	Non significativo	Riduzione
Pressione vescicale minzionale o contrazione vescicale non inibita	-	Riduzione	Riduzione	Riduzione	Riduzione	Riduzione	Riduzione
Massima pressione uretrale durante DSD (valore medio)	-	-	Riduzione	-	-	-	Riduzione
Durata della DSD	-	-	Riduzione	-	-	-	-
Capacità funzionale detrusoriale	-	-	-	-	-	Aumento	-
Disriflessia autonoma	-	Riduzione	Non aumentato	-	-	Riduzione	-
Durata degli effetti (giorni)	50	65	Da 60 a 90	60	Da 60 a 90	90	Nr

DSD dissinergia detrusore-sfintere; - Parametro non considerato; **Nr** non riportato; **Dysport** è il nome commerciale della preparazione europea della Tossina tipo A distribuita dalla Ipsen (Maidenhead, UK); **Botox** è il nome commerciale della preparazione americana della tossina tipo A rodotta e distribuita dalla Allergan (Irvine, CA, USA).

sultati soddisfacenti mediante infiltrazioni transperineali ³⁵.

Recentemente, de Seze et al hanno valutato l'efficacia e la tolleranza di infiltrazioni di TB (100 UI) in confronto con lidocaina (4 ml di soluzione allo 0,5%) iniettate nello sfintere uretrale esterno ³⁴. Gli autori hanno registrato un significativo incremento di tutti i parametri valutati nei pazienti trattati con TB in assenza di miglioramenti nel gruppo trattato con lidocaina. In accordo con tali risultati, l'infiltrazione di TB nello sfintere uretrale esterno sembra efficace nel trattamento della DDS in pazienti con lesioni midollari. Gli effetti clinici si manifestano entro 7 giorni ed hanno durata massima di sei mesi; sono però necessari nuovi trattamenti per prolungare l'effetto terapeutico. L'infiltrazione della TB nello sfintere esterno sembra essere una valida opzione terapeutica

anche in pazienti con sclerosi multipla ³¹.

Iperattività detrusoriale neurogenica

Tale condizione si caratterizza per elevate pressioni intravesicali con bassa capacità e distensibilità della vescica; può determinare l'insorgenza di infezioni urinarie ascendenti. Le attuali opzioni terapeutiche sono rappresentate dall'autocaterismo intermittente e dalla somministrazione di farmaci anticolinergici, entrambe gravate da non trascurabili effetti collaterali. Trattamenti alternativi (stimolazione funzionale delle afferenze del nervo pudendo, impianto di neuromodulatori sacrali, rizotomia sacrale, enterocistoplastica, applicazione intravesicale di antagonisti vanilloidi) sono oggetto di dibattito e ancora in corso di valutazione. Schurch et al hanno per primi

sperimentato l'effetto dell'infiltrazione del muscolo detrusore con TB (200-400 UI) su pazienti affetti da lesioni midollari con severa iperattività detrusoriale resistente a terapie anticolinergiche ed associata ad incontinenza ^{38,42}. Gli autori riportano la loro esperienza su 19 pazienti seguiti per un periodo di oltre 9 mesi con controlli clinici e prove urodinamiche. A sei mesi dal trattamento sono stati registrati significativi incrementi del volume soglia e della massima capacità vescicale, in associazione ad una significativa riduzione della massima pressione detrusoriale durante lo svuotamento vescicale. A 36 mesi dal trattamento sono stati registrati miglioramenti persistenti ed è stato possibile ridurre o addirittura sospendere la somministrazione di farmaci anticolinergici. Un gruppo europeo ha riportato risultati analoghi su una casisti-

ca di oltre 200 pazienti⁴³. In aggiunta, Schulte-Baukloh et al hanno valutato l'efficacia di infiltrazioni di 85-300 UI di TB in 17 bambini con iperattività detrusoriale secondaria a mielomeningocele⁴⁴⁻⁴⁶. Prove urodinamiche sono state eseguite a distanza di 2 e 4 settimane dal trattamento. Tutti i test hanno mostrato miglioramenti significativi ed è stata rilevata una normale continenza urinaria durante l'intero follow up di quattro settimane. Miglioramenti dei parametri urodinamici a lungo termine sono stati, di recente, documentati⁴⁷.

Iperattività detrusoriale idiopatica

È stata di recente documentata l'efficacia dell'infiltrazione del muscolo detrusore con TB (200 UI) in 30 pazienti con iperattività detrusoriale severa. Il 67% dei casi ha mostrato un miglioramento della continenza per circa 8 mesi³¹. Sono stati, comunque, rilevati elevato residuo urinario postmizionale ed un caso di ritenzione acuta di urina. Al contrario, Radziszewski e Borkoski hanno riportato un marcato incremento dell'iperattività vescicale in 12 pazienti ad un mese dal trattamento con 300 UI di Dysport⁴⁸. In uno studio prospettico su 16 pazienti con incontinenza associata a *motor-* (9 casi) o *sensory urge* (7 casi), con o senza disturbi neurologici, trattati con TB (200 UI) nel muscolo detrusore, la terapia è risultata efficace in 13 con assenza di *sensory urge* in nove di essi; in 7 pazienti (1 con *motor-* e 6 con *sensory urge*) non sono stati registrati miglioramenti clinici e 3 sono rimasti incontinenti.

Ritenzione urinaria

Recenti pubblicazioni hanno chiaramente dimostrato che la TB potrebbe essere efficace nel ridurre la resistenza uretrale e nel facilitare lo svuotamento vescicale in pazienti con lesioni della cauda equina o neuropatia periferica, così come in casi di deficit della contrazione del detrusore o del rilasciamento dello sfintere uretrale. Phelan et al hanno valutato l'efficacia di iniezioni di TB nello sfintere uretrale esterno, in pazienti con ostacolo allo svuotamento vescicale ed in pazienti con paralisi del muscolo detrusore, in grado di urinare solo attraverso la manovra del Valsalva⁴⁹. Dopo infiltrazione con 100 UI di TB, 20 pazienti hanno urinato spontaneamente, senza necessità di cateterizzazione. Kuo et al hanno riportato la loro esperienza su 20 pazienti con disuria o ritenzione urinaria da deficit della contrazione del detrusore e del rilasciamento dello sfintere uretrale, non rispondenti alla terapia conservativa⁵⁰. Dopo il trattamento, è stato registrato un ripristino della diuresi spontanea in 11 pazienti e un miglioramento clinico in 5 casi. In contrasto con tali risultati, Fowler et al non hanno riscontrato miglioramenti significativi in 6 donne con difficoltà urinarie parziali o complete, secondarie ad abnorme attività miotonica dello sfintere striato³¹. In ogni caso, i risultati controversi riportati in letteratura suggeriscono la necessità di nuovi studi per chiarire il ruolo terapeutico della tossina in questi casi.

PATOLOGIA PROSTATICA

Dolore prostatico cronico

Il dolore prostatico cronico rappresenta una condizione patolo-

gica di frequente riscontro nella pratica urologica. Recentemente, sono stati trattati con TB (30 UI) 4 pazienti con prostatite cronica non batterica associata a spasmo dello sfintere uretrale esterno (durata dei sintomi 18 ± 3 mesi), resistenti al trattamento con tamsulosina (0,4 mg in singola somministrazione giornaliera per 4 mesi). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a prove urodinamiche per valutare il tempo di flusso (TQ) ed il tempo di flusso massimo (TQmax), la velocità di flusso massimo (Qmax), la velocità di flusso medio (Qave) ed il volume minzionale totale (Vcomp). Elevati valori di TQ e TQmax con normale Qmax sono stati considerati indicativi di deficit dell'apertura del collo vescicale. Tutti i pazienti hanno mostrato, ad una settimana dal trattamento, un rilevante miglioramento della diuresi, in assenza d'incontinenza urinaria. Il follow up medio è stato di 12 mesi e non sono state evidenziate recidive⁵¹.

Undici pazienti con dolore prostatico cronico sono stati trattati con infiltrazione transuretrale dello sfintere esterno con TB (200 UI), previa valutazione con esame clinico, prove urodinamiche, cistoscopia e test di funzionalità del pavimento pelvico. Nove pazienti su 11 hanno riferito un miglioramento della sintomatologia. Sotto il profilo urodinamico, sono stati registrati la riduzione della lunghezza funzionale dell'uretra, della massima pressione di chiusura uretrale e del residuo postmizionale e l'incremento della velocità di flusso massimo e del flusso medio⁵². Benché questi risultati iniziali appaiano soddisfacenti, sono necessari nuovi

studi per chiarire il reale ruolo terapeutico della tossina.

Ipertrofia prostatica benigna

L'iperatrofia prostatica benigna (IPB) rappresenta un ingrandimento di natura benigna della ghiandola che interessa entrambe le sue componenti, stromale ed epiteliale⁵³⁻⁵⁹. La sintomatologia è causata dalla ostruzione uretrale con ridotto svuotamento vescicale^{55,60, 61}. Generalmente la malattia non si manifesta clinicamente prima dei 40 anni, ma il 50% dei sessantenni ed oltre il 90% dei settantenni sono sintomatici⁶². L'obiettivo della terapia è ridurre o eliminare i disturbi urinari e prevenire le complicanze, con minimi effetti collaterali⁵⁴. Raramente le terapie farmacologiche sono scelve da effetti collaterali e, nel caso della IPB, l'equilibrio tra costo e beneficio appare particolarmente delicato e difficile da raggiungere⁶². Le opzioni terapeutiche attualmente in uso nella pratica clinica comprendono sia la terapia medica che diverse tecniche chirurgiche^{57-59, 63}. Benché rappresenti il trattamento di elezione per la IPB sintomatica, la resezione prostatica transuretrale presenta inconvenienti non trascurabili: circa il 25% dei pazienti così trattati hanno risultati a distanza non soddisfacenti⁶⁴. Per ovviare a tali inconvenienti e per evitare ove possibile la chirurgia, anche in accordo con la volontà dei pazienti, sono stati proposti diversi trattamenti alternativi⁶². Recenti studi hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza sia della finasteride, un inibitore della 5 α reduttasi, che degli antagonisti α_1 -adrenergici a lunga durata d'azione (terazosina, doxazosina e tamsulosina)

^{55, 61, 65-68}. A fronte della loro efficacia, tali trattamenti sono comunque gravati da effetti collaterali non trascurabili.

Studi sperimentali hanno documentato che iniezioni di TB nella prostata del ratto inducono denervazione della ghiandola e successiva atrofia⁶⁹. Recentemente è stato condotto uno studio placebo-controllo su uomini d'età compresa tra 50 e 80 anni con IPB. I pazienti sono stati sottoposti a valutazione sia clinica (stima numerica dei sintomi secondo l'indice dell'*American Urological Association (AUA)* ed esplorazione rettale), che ecografica (determinazione del residuo urinario postmizionale e del volume prostatico tramite ecografia transrettale), urodinamica (uroflussimetria) ed ematochimica (determinazione del PSA)^{60, 70-72}. L'obiettivo primario è stato la valutazione del miglioramento sintomatologico, attraverso l'Indice AUA, e della variazione del flusso massimo. Secondariamente sono state registrate le modificazioni del volume prostatico, della concentrazione di PSA e del residuo postmizionale. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad infiltrazione di 4 ml di soluzione nella ghiandola prostatica, 2 ml per lobo; è stata utilizzata soluzione fisiologica nel gruppo dei controlli e TB (200 UI) nel gruppo dei trattamenti. Trenta pazienti sono stati randomizzati, 15 hanno ricevuto TB e 15 soluzione fisiologica. Non sono state registrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi in merito a età, indice AUA, PSA, volume prostatico, velocità di flusso massimo, residuo urinario postmizionale. Non sono state osservate complicanze durante

la procedura né effetti collaterali dopo l'infiltrazione o distanza dalla procedura. A distanza di 2 mesi, tredici pazienti trattati e tre del gruppo di controllo hanno mostrato miglioramento della sintomatologia ($P = 0,0007$). Nei pazienti trattati l'indice AUA si è ridotto in media del 65% rispetto ai valori di base ($P = 0,00001$) ed ha presentato una riduzione significativa rispetto ai valori del primo mese ($P = 0,0001$). Negli stessi pazienti, la concentrazione del PSA si è ridotta in media del 51% rispetto ai valori di base ($P = 0,00001$) ed è stata osservata, rispetto ai valori di base, una riduzione del volume prostatico e del residuo postmizionale, rispettivamente, del 68% ($P = 0,00001$) e dell'83% ($P = 0,00001$), con un incremento significativo della velocità di flusso massimo ($P = 0,00001$). Nel gruppo di controllo i parametri non si sono modificati rispetto ai valori basali. Recentemente Chuang et al (report non pubblicato) hanno valutato gli effetti della TB nei pazienti con IPB refrattaria a trattamento medico. Undici pazienti, non rispondenti a terapia con α -bloccanti condotta per un mese, sono stati trattati con 100 UI di TB attraverso infiltrazioni prostatiche ecoguidate. Sono stati registrati miglioramenti significativi dei sintomi e della qualità della vita. Inoltre, è stato riscontrato un incremento del flusso massimo in assenza di variazioni significative del residuo postmizionale (riduzione del 21,4%, da $80,8 \pm 21,7$ ml a $63,5 \pm 25$ ml) e delle dimensioni prostatiche (riduzione del 14,9%, da $22,1 \pm 1,3$ g a $18,8 \pm 3,4$ g). Questi studi dimostrano che la TB rappresenta una alternativa

terapeutica valida per il trattamento dell'IPB. Dopo l'infiltrazione con TB è stato registrato un miglioramento clinico nell'86% dei pazienti ⁷³, riscontrato entro un mese dal trattamento e per tutto il periodo del follow up. Inoltre sono stati evidenziati miglioramenti dell'indice AUA e della velocità massima di flusso urinario. Sono stati infine evidenziati una riduzione del residuo postmizionale (a due mesi dal trattamento, residuo postmizionale ecograficamente nullo in 6 pazienti trattati), del volume prostatico e della concentrazione di PSA. Si ritiene che la crescita prostatica sia sotto controllo endocrino ⁷⁴⁻⁷⁶. In ogni modo, l'elevata concentrazione di recettori adrenergici, muscarinici e di fibre nervose a livello della ghiandola, suggerisce che la crescita e la sua funzione di secrezione possano essere controllate anche dal sistema nervoso autonomo ⁷⁵⁻⁷⁸. Sulla base del riscontro nella ghiandola di un sottotipo recettoriale muscarinico che appare numericamente predominante, è stato ipotizzato che i recettori muscarinici possano stimolare la crescita ghiandolare ⁷⁸. La TB, attraverso il blocco di tali recettori colinergici, determinerebbe denervazione e successiva atrofia della ghiandola. Inoltre, l'uso degli α -bloccanti nel trattamento della IPB si basa sulla ipotesi che la sintomatologia derivi dall'ostruzione dello svuotamento vescicale e il 40% del volume cellulare della ghiandola sia formato da fibre muscolari lisce ⁷⁵ la cui stimolazione è mediata da recettori α_1 -adrenergici. La TB potrebbe indurre rilasciamento muscolare direttamente o attraverso l'azione dell'ossido di azoto.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Brisinda G, Maria G. *Botulinum toxin for spastic GI disorders*. Gastrointest Endosc 2003;58:472-473.
- 2 Brisinda G, Maria G. *Botulinum toxin in the treatment of chronic anal fissure*. Dis Colon Rectum 2003;46:1144-1147.
- 3 Brisinda G, Civello IM, Albanese A, Maria G. *Gastrointestinal smooth muscles and sphincters spasms: treatment with botulinum neurotoxin*. Curr Med Chem 2003;10:603-623.
- 4 Lacy DB, Tepp W, Cohen AC, DasGupta BR, Stevens RC. *Crystal structure of botulinum neurotoxin type A and implications for toxicity*. Nat Struct Biol 1998;5:898-902.
- 5 Black JD, Dolly JO. *Selective location of acceptors for botulinum neurotoxin A in the central and peripheral nervous systems*. Neuroscience 1987; 23:767-779.
- 6 Black JD, Dolly JO. *Interaction of 125I-labeled botulinum neurotoxins with nerve terminals. I. Ultrastructural autoradiographic localization and quantitation of distinct membrane acceptors for types A and B on motor nerves*. J Cell Biol 1986;103:521-534.
- 7 Black JD, Dolly JO. *Interaction of 125I-labeled botulinum neurotoxins with nerve terminals. II. Autoradiographic evidence for its uptake into motor nerves by acceptor-mediated endocytosis*. J Cell Biol 1986;103:535-544.
- 8 Dolly JO, Halliwell JV, Black JD, et al. *Botulinum neurotoxin and dendrotoxin as probes for studies on transmitter release*. J Physiol (Paris) 1984; 79:280-303.
- 9 Dolly JO, Williams RS, Black JD, Tse CK, Hambleton P, Melling J. *Localization of sites for 125I-labelled botulinum neurotoxin at murine neuromuscular junction and its binding to rat brain synaptosomes*. Toxicol 1982;20: 141-148.
- 10 Washbourne P, Pellizzari R, Rossetto O, et al. *On the action of botulinum neurotoxins A and E at cholinergic terminals*. J Physiol Paris 1998;92: 135-139.
- 11 Washbourne P, Pellizzari R, Baldini G, Wilson MC, Montecucco C. *Botulinum neurotoxin types A and E require the SNARE motif in SNAP-25 for proteolysis*. FEBS Lett 1997;418: 1-5.
- 12 Rigoni M, Caccin P, Johnson EA, Montecucco C, Rossetto O. *Site-directed mutagenesis identifies active-site residues of the light chain of botulinum neurotoxin type A*. Biochem Biophys Res Commun 2001;288: 1231-1237.
- 13 Verderio C, Coco S, Bacci A, et al. *Tetanus toxin blocks the exocytosis of synaptic vesicles clustered at synapses but not of synaptic vesicles in isolated axons*. J Neurosci 1999;19: 6723-6732.
- 14 Simpson LL, Maksymowych AB, Hao S. *The role of zinc binding in the biological activity of botulinum toxin*. J Biol Chem 2001; 276:27034-27041.
- 15 Simpson LL. *Identification of the characteristics that underlie botulinum toxin potency: implications for designing novel drugs*. Biochimie 2000;82: 943-953.
- 16 Gerber SH, Sudhof TC. *Molecular determinants of regulated exocytosis*. Diabetes 2002;51 Suppl 1:S3-S11.
- 17 Hayashi T, McMahon H, Yamasaki S, et al. *Synaptic vesicle membrane fusion complex: action of clostridial neurotoxins on assembly*. EMBO J 1994;13: 5051-5061.
- 18 Jahn R, Sudhof TC. *Membrane fusion and exocytosis*. Annu Rev Biochem 1999;68:863-911.
- 19 Rizo J, Sudhof TC. *Mechanics of membrane fusion*. Nat Struct Biol 1998; 5:839-842.
- 20 Sudhof TC. *The synaptic vesicle cycle: a cascade of protein-protein interactions*. Nature 1995;375:645-653.
- 21 Sudhof TC, De Camilli P, Niemann H, Jahn R. *Membrane fusion machinery: insights from synaptic proteins*. Cell 1993;75:1-4.
- 22 Goda Y, Sudhof TC. *Calcium regulation of neurotransmitter release: reliably unreliable?* Curr Opin Cell Biol 1997;9:513-518.
- 23 Brin MF. *Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology*. Muscle Nerve Suppl 1997; 6:S146-S168.
- 24 Maria G, Sganga G, Civello IM, Brisinda G. *Botulinum neurotoxin and other treatments for fissure-in-ano and pelvic floor disorders*. Br J Surg 2002; 89:950-961.
- 25 Schiavo G, Stenbeck G, Rothman JE, Sollner TH. *Binding of the synaptic vesicle v-SNARE, synaptotagmin, to the plasma membrane t-SNARE, SNAP-25, can explain docked vesicles at neurotoxin-treated synapses*. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:997-1001.
- 26 Schoch S, Deak F, Konigstorfer A, et al. *SNARE function analyzed in synaptobrevin/VAMP knockout mice*. Science 2001;294:1117-1122.
- 27 Borodic GE, Acquadro M, Johnson EA. *Botulinum toxin therapy for pain and inflammatory disorders: mechanisms and therapeutic effects*. Expert Opin Investig Drugs 2001;10: 1531-1544.
- 28 Giralanda P, Vita G, Nicolosi C, Milone S, Messina C. *Botulinum toxin therapy: distant effects on neuromuscular transmission and autonomic nervous system*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:844-845.
- 29 Tonkin AL, Frewin DB. *Drugs, chemicals, and toxins that alter autonomic function*. Autonomic Failure. A textbook of clinical disorders of the

- autonomic nervous system; Oxford University Press: New York, 1999; Chapter 54, pp 527-533.
- 30** Mathias CJ, Bannister, R. *Investigation of autonomic disorders*. Autonomic Failure. A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system.; Oxford University Press: New York, 1999; Chapter 20, pp 169-195.
- 31** Leippold T, Reitz A, Schurch B. *Botulinum toxin as a new therapy option for voiding disorders: current state of the art*. Eur Urol 2003;44: 165-174.
- 32** Dykstra DD, Sidi AA, Scott AB, Pagel JM, Goldish GD. *Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients*. J Urol 1988;139:919-922.
- 33** Beleggia F, Beccia E, Imbriani E, et al. *The use of type A botulin toxin in the treatment of detrusor-sphincter dyssynergia*. Arch Ital Urol Androl 1997;69 Suppl 1:61-63.
- 34** de Seze M, Petit H, Gallien P, et al. *Botulinum A toxin and detrusor sphincter dyssynergia: a double-blind lidocaine-controlled study in 13 patients with spinal cord disease*. Eur Urol 2002;42:56-62.
- 35** Gallien P, Robineau S, Verin M, Le Bot MP, Nicolas B, Brissot R. *Treatment of detrusor sphincter dyssynergia by transperineal injection of botulinum toxin*. Arch Phys Med Rehabil 1998;79: 715-717.
- 36** Parratte B, Bonniaud V, Tatu L, et al. *Detrusor-sphincter dyssynergia and botulinum toxin*. Ann Readapt Med Phys 2003;46:319-325.
- 37** Petit H, Wiart L, Gaujard E, et al. *Botulinum A toxin treatment for detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord disease*. Spinal Cord 1998;36:91-94.
- 38** Schurch B, Stohrer M, Kramer G, Schmid DM, Gaul G, Hauri D. *Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results*. J Urol 2000;164:692-697.
- 39** Schurch B, Hodler J, Rodic B. *Botulinum A toxin as a treatment of detrusor-sphincter dyssynergia in patients with spinal cord injury: MRI controlled transperineal injections*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 63:474-476.
- 40** Dykstra DD, Sidi AA. *Treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with botulinum A toxin: a double-blind study*. Arch Phys Med Rehabil 1990; 71:24-26.
- 41** Schurch B. *Botulinum A toxin in spinal cord injury*. Arch Phys Med Rehabil 1998;79:1481.
- 42** Schurch B, Schmid DM, Stohrer M. *Treatment of neurogenic incontinence with botulinum toxin A*. N Engl J Med 2000;342:665.
- 43** Reitz A, Stohrer M, Kramer G, et al. *European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for neurogenic incontinence*. Eur Urol 2003; Supplements 2[1]: 140.
- 44** Schulte-Baukloh H, Michael T, Sturzebecher B, Knispel HH. *Botulinum-A toxin detrusor injection as a novel approach in the treatment of bladder spasticity in children with neurogenic bladder*. Eur Urol 2003; 44:139-143.
- 45** Schulte-Baukloh H, Knispel HH, Michael T. *Botulinum-A toxin in the treatment of neurogenic bladder in children*. Pediatrics 2002;110:420-421.
- 46** Schulte-Baukloh H, Michael T, Schobert J, Stolze T, Knispel HH. *Efficacy of botulinum-A toxin in children with detrusor hyperreflexia due to myelomeningocele: preliminary results*. Urology 2002;59:325-327.
- 47** Staehler M, Sauter T, Miller K. *Long term results proof botulinum toxin A injection in the m. detrusor vesicae to be an alternative to surgery in children with myelomeningocele*. Eur Urol 2003; Supplements 2[1]: 140.
- 48** Radziszewski P, Borkowski A. *Botulinum toxin type A intravesical injections for intractable bladder overactivity*. Eur Urol 2003; Supplements 2[1]: 134.
- 49** Phelan MW, Franks M., Somogyi GT, et al. *Botulinum toxin urethral sphincter injection to restore bladder emptying in men and women with voiding dysfunction*. J Urol 2001;165: 1107-1110.
- 50** Kuo HC. *Botulinum A toxin urethral injection for the treatment of lower urinary tract dysfunction*. J Urol 2003; 170:1908-1912.
- 51** Maria G, Destito A, Lacquaniti S, Bentivoglio AR, Brisinda G, Albanese A. *Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to prostatitis*. Lancet 1998;352:625.
- 52** Zermann D, Ishigooka M, Schubert J, Schmidt RA. *Perisphincteric injection of botulinum toxin type A. A treatment option for patients with chronic prostatic pain?* Eur Urol 2000;38:393-399.
- 53** Hollander JB, Diokno AC. *Prostatism: benign prostatic hyperplasia*. Urol Clin North Am 1996; 23: 75-86.
- 54** Barry MJ, Roehrborn CG. *Benign prostatic hyperplasia*. BMJ 2001;323: 1042-1046.
- 55** Clifford GM, Farmer RD. *Medical therapy for benign prostatic hyperplasia: a review of the literature*. Eur Urol 2000;38:2-19.
- 56** Oesterling JE. *Benign prostatic hyperplasia. Medical and minimally invasive treatment options*. N Engl J Med 1995;332:99-109.
- 57** Djavan B, Madersbacher S, Klingler HC, et al. *Prostate cancer gene therapy: outcome of basic research and clinical trials*. Tech Urol 1999;5: 12-20.
- 58** Roehrborn CG, Bartsch G, Kirby R, et al. *Guidelines for the diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia: a comparative, international overview*. Urology 2001;58: 642-650.
- 59** Kaplan SA, Holtgrewe HL, Bruskewitz R, et al. *Comparison of the efficacy and safety of finasteride in older versus younger men with benign prostatic hyperplasia*. Urology 2001;57:1073-1077.
- 60** McConnell JD, Barry MJ, Bruskewitz RC. *Benign prostatic hyperplasia: diagnosis and treatment*. Agency for Health Care Policy and Research. Clin Pract Guidel Quick Ref Guide Clin 1994;1-17.
- 61** McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, et al. *The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia*. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. N Engl J Med 1998;338:557-563.
- 62** Walsh PC. *Treatment of benign prostatic hyperplasia*. N Engl J Med 1996;335:586-587.
- 63** de la Rosette JJ, Alivizatos G, Madersbacher S, et al. *EAU Guidelines on benign prostatic hyperplasia (BPH)*. Eur Urol 2001; 40: 256-263.
- 64** Lu-Yao GL, Barry MJ, Chang CH, Wasson JH, Wennberg JE. *Transurethral resection of the prostate among Medicare beneficiaries in the United States: time trends and outcomes*. Prostate Patient Outcomes Research Team (PORT). Urology 1994;44:692-698.
- 65** Boyle P, Robertson C, Manski R, Padley RJ, Roehrborn CG. *Meta-analysis of randomized trials of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia*. Urology 2001; 58: 717-722.
- 66** Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al. *The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia*. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. N Engl J Med 1996;335: 533-539.
- 67** Narayan, P, Lepor H. *Long-term, open-label, phase III multicenter study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia*. Urology 2001;57:466-470.
- 68** Lepor H. *Role of long-acting selective alpha-1 blockers in the treatment of benign prostatic hyperplasia*. Urol Clin North Am 1990;17:651-659.
- 69** Doggweiler R, Zermann DH, Ishigooka M, Schmidt RA. *Botox-induced prostatic involution*. Prostate 1998;37: 44-50.
- 70** Barry MJ, Fowler FJ Jr, O' Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK. *Correlation of the American Urological Association symptom index with self-administered versions*

of the Madsen-Iversen, Boyarsky and Maine Medical Assessment Program symptom indexes. Measurement Committee of the American Urological Association. J Urol 1992;148:1558-1563.

71 Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. J Urol 1992;148:1549-1557.

72 Barry MJ, Girman CJ, O'Leary MP, et al. Using repeated measures of symptom score, uroflowmetry and prostate specific antigen in the clinical management of prostate disease. Benign Prostatic Hyperplasia Treatment Outcomes Study Group. J Urol 1995;153: 99-103.

73 Maria G, Brisinda G, Civello IM, Bentivoglio AR, Sganga G, Albanese A. Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled study. Urology 2003; 62:259-264.

74 Doehring CB, Sanda MG, Partin AW, et al. Histopathologic characterization of hereditary benign prostatic hyperplasia. Urology 1996;48:650-653.

75 Farnsworth WE. Prostate stroma: physiology. Prostate 1999;38:60-72.

76 McVary KT, McKenna, KE, Lee C. Prostate innervation. Prostate Suppl 1998;8:2-13.

77 Gup DI, Shapiro E, Baumann M, Lepor H. Autonomic receptors in human prostate adenomas. J Urol 1990; 143:179-185.

78 Ruggieri MR, Colton MD, Wangm P, et al. Human prostate muscarinic receptor subtypes. J Pharmacol Exp Ther 1995;274:976-982.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Giuseppe Brisinda

Istituto di Clinica Chirurgica
Policlinico Agostino Gemelli
Largo Agostino Gemelli 8
00168 Roma
Tel 0630155398
Fax 0630156520
E-mail gbrisin@tin.it

NUOVE TECNICHE DI IMAGING NELLA MALATTIA DIVERTICOLARE

R. Ricci

Reparto di Diagnostica per Immagini
Casa di Cura Nuova Itor, ASL RM B, Roma

La malattia diverticolare (MD) si manifesta clinicamente con dolori addominali nei quadranti inferiori e alterazioni dell'alvo, prevalentemente stipsi, e può complicarsi con perdite di sangue rosso vivo e febbre. In quest'ultimo caso si associa a leucocitosi neutrofila e indica la presenza di complicazioni di tipo suppurativo che vanno dalla diverticolite semplice alla formazione di ascessi.

La diverticolite, dovuta a perforazione diverticolare con conseguente peridiverticolite coperta, può simulare clinicamente una appendicite acuta. Un sigma lungo può infatti spingersi topograficamente a destra.

Recentemente ¹⁻⁵ l'ecografia (US) e la Tomografia Computerizzata (TC) sono state utilizzate nella diagnosi della MD anche in Dipartimenti di Emergenza ⁵ per la loro non invasività in soggetti con potenziali complicanze che controindichino l'uso del clisma a doppio contrasto.

Nella figura 1 si può notare il particolare di una scansione TC con tecnica spirale dove si evidenzia un tratto di sigma con pareti nettamente ispessite sia per ipertrofia della tonaca muscolare sia per la

componente infiammatoria, dimostrata da disomogeneità e fo-

cale iperdensità del grasso pericolic. Sono evidenti multipli diverticoli che traggono origine dall'apice delle austra.

Uno dei diverticoli mostra ispessimento della parete a causa di fenomeni flogistici peridiverticolari.

Nello stesso paziente è stata eseguita una US (Fig. 2) che evidenzia una struttura tubulare, ipoecogena all'esterno e iperecogena all'interno, localizzata in vicinanza della vescica e dovuta al sigma con le pareti ispessite (lume iperecogeno per presenza di aria e pareti



Figura 1

Sigmoidite diverticolare visualizzata da un esame TC.

ipoecogene per l'edema e l'ipertrofia muscolare) dal quale si diparte una immagine rilevata che si riferisce al diverticolo con pareti ispessite per la flogosi peridiverticolare.

US e TC sono esami eseguibili senza preparazione e senza nessun rischio in pazienti con sintomi po-

tenziali di MD ed hanno una accuratezza diagnostica elevata^{1,2}. Tecnica altrettanto valida, ma che richiede una preparazione adeguata ed è controindicata nel caso si sospetti una diverticolite, è la colonscopia virtuale o TC-colongrafia che permette di ben documentare la presenza di di-

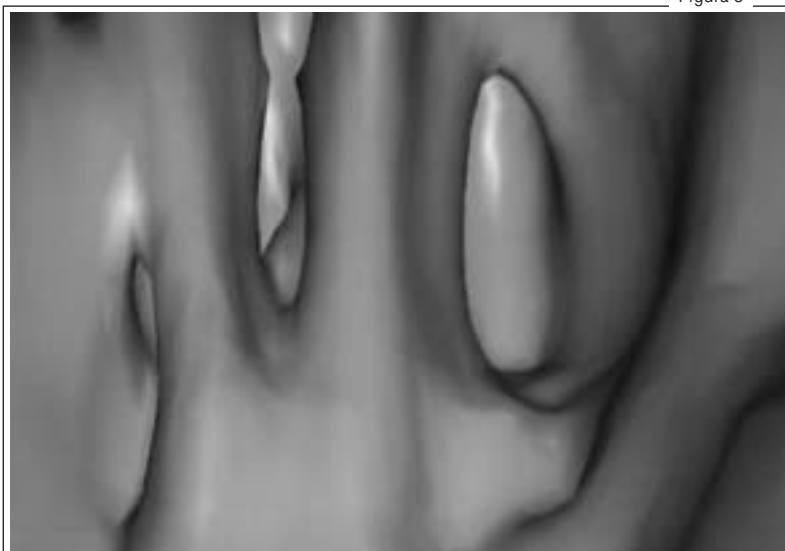
verticoli (Fig. 3) e può dimostrarsi superiore alla colonscopia per la possibilità di visualizzare anche segmenti del colon a monte del sigma o nel sigma stesso nei casi non infrequenti in cui ci siano stenosi infiammatorie o angolature non superabili dallo strumento endoscopico.

Figura 2



Sigmoidite diverticolare visualizzata da un esame ecografico.

Figura 3



Diverticoli del sigma visualizzati da colonscopia virtuale.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Kori T, Nemoto M, Maeda M, et al. *Sonographic features of acute colonic diverticulitis: the "dome sign"*. J Clin Ultrasound 2000;28:340-6.
- 2 Ambrosetti P, Jenny A, Becker C, et al. *Acute left colonic diverticulitis – compared performance of computer tomography and water-soluble contrast enema: prospective evaluation of 420 patients*. Dis Colon Rectum 2000;43:1363-7.
- 3 Rao PM. *CT of diverticulitis and alternative conditions*. Sem Ultrasound CT MR 1999;20:86-93.
- 4 Chintapalli KN, Chopra S, Ghintant AA, et al. *Diverticulitis versus colon cancer: differentiation with helical CT findings*. Radiology 1999;210:429-35.
- 5 Shen SH, Chen JD, Tiu CM, et al. *Colonic diverticulitis diagnosed by computed tomography in the ED*. Am J Emerg Med 2002;20:551-7.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dr. Riccardo Ricci

Reparto di Diagnostica
per Immagini
Casa di Cura Nuova ITOR
Via di Pietralata 162
00158 Roma
E-mail riccir02@libero.it

Indice per SOGGETTI anno 2004

I numeri in corsivo indicano i riferimenti iconografici

- A**
- Anoressia nervosa, alterazioni motorie intestinali nella, 75-78
 criteri per la diagnosi della, **74**
 manifestazioni cliniche generali, **76**
 problemi digestivi e, **77**
 sintomatologia gastrointestinale e funzione colonica nella, 74-80
 sintomi gastrointestinali e, 75
 stipsi e, 40
 terapia riabilitativa nutrizionale nella, 78-79
- Anticorpi, anti-endomisio, 11
 anti-gliadina, 11
 anti-neurone nella malattia celiaca, 10-16, **14**
 anti-transglutaminasi, 11
- Antidepressivi triciclici, nella stipsi, 42, **43**
- Asse cervello-intestino, 41
- Atassia cerebellare, malattia celiaca e, 11,12, **13**
- Atrofia multisistemica, iperattività detrusoriale e, 22
- B**
- Big Five Questionnaire Children*, nel dolore addominale ricorrente, 58
- Biofeedback, nel bruxismo, 43
 nella cefalea tensiva, 43
 nella stipsi, 43-44
- Bulimia nervosa, 74
 stipsi e, 40
- C**
- Cefalea tensiva, biofeedback nella, 43
- Chirurgia, analisi dei costi nella stipsi, **85**
- Clisma del colon a doppio contrasto, analisi dei costi nella stipsi, **84**
 nella malattia diverticolare, 64-65
- Clostridium botulinum*, 109
- Colon da catartici, 76
- Colonscopia, con biopsia, analisi dei costi nella stipsi, **84**
 virtuale, nella malattia diverticolare, 119, **119**
- Complesso motorio migrante interdigestivo, 47, 50,51
- Comportamento anormale di malattia, 42
- Comportamento da benessere, 42
- Corman, test di, nel dolore addominale ricorrente, 58
- Criteri diagnostici di ROMA II, 104, 106
- D**
- Defecografia, analisi dei costi nella stipsi, **84**
- Demenza, malattia celiaca e, 11
- Diarrea funzionale, infezioni intestinali e, **28**
- Disfagia, nella malattia di Parkinson, 102-107, **104**
- Disordini funzionali gastrointestinali, 8-9
 infezioni gastrointestinali e, **28**
- Dispepsia funzionale, 8
 infezioni intestinali e, **28**
- Dissinergia detrusore-sfintere, tossina botulinica nella, 111-112, **112**
- Distrofia miotonica, di Steinert, **13**, 15
- Disturbi alimentari, stipsi e, 40
- Disturbi del comportamento alimentare. *Vedi* Anoressia nervosa e Bulimia
- Disturbi funzionali gastrointestinali, criteri diagnostici di ROMA II nei, 104, 106
- Disturbo da dolore, stipsi e, 40
 di ruminazione, stipsi e, 40
- Diverticoli duodenali, e digiunali, 90-91, **90**, **91**
 esofagei, 26-27
 esofagogramma nei, 26-27
- Diverticolosi, del colon, 64
 digiunale, **91**
 duodenale, **91**
 malattia diverticolare e, 64-65
- Dolore, addominale, nella malattia di Parkinson, **104**
 ricorrente, aspetti psicologici in età pediatrica, 57-63
 caratteristiche del, **58**
 sospetto di organicità, **59**
 prostatico cronico, tossina botulinica nel, 113-114
 toracico, nella malattia di Parkinson, **104**
- Doxazosina, nella ipertrofia prostatica benigna, 114
- E**
- Ecografia, nella malattia diverticolare, 118, **119**
 per patologia anale, analisi dei costi nella stipsi, **84**
- Ecosistema intestinale, complessità dell', **47**
- Encefalopatia multi-infartuale, iperattività detrusoriale e, 22
- Epilessia, malattia celiaca e, 11, 12, **13**
- Esofagogramma, nei diverticoli esofagei, 26-27
- Evacuazione incompleta, nella malattia di Parkinson, **104**
- F**
- Finasteride, nella ipertrofia prostatica benigna, 114
- G**
- Gabapentina, nella iperattività detrusoriale, 17-25, **21**
- Gastrite, da *Helicobacter pylori*, 8
- H**
- Helicobacter pylori*, gastrite da, 8,9
- I**
- Incontinenza anale, nella malattia di Parkinson, **104**
- Infezioni intestinali, diarrea funzionale e, **28**
 dispepsia funzionale e, **28**
 sindrome dell'intestino irritabile e, 26-27
- Inibitori della pompa protonica, nella malattia di Parkinson, 105
- Iperattività detrusoriale, atrofia multisistemica e, 22
 encefalopatia multi-infartuale e, 22
 gabapentina nella, 17-25
 idiopatica, tossina botulinica nella, 113
 malattia di Parkinson e, 22
 mielite post-infettiva e, 22
 neurogenica, tossina botulinica nella, 112-113
 sclerosi multipla e, 22
- Iperproliferazione prostatica benigna, doxazosina nella, 114
 finasteride nella, 114
 tamsulosina nella, 114
 terazosina nella, 114
 tossina botulinica nella, 114-115
- K**
- Koch, test di, nel dolore addominale ricorrente, 58
- L**
- L.acidophilus*, nella sindrome dell'intestino irritabile, **53**
- L.casei*, nella sindrome dell'intestino irritabile, **53**
- L.plantarum*, nella sindrome dell'intestino irritabile, **53**
- Lassativi, abuso cronico di, 76
 analisi dei costi nella stipsi, **85**
- Leucoencefalopatia multifocale, malattia celiaca e, 11
- Lewy, corpi di, 105
- M**
- Malattia celiaca, anticorpi anti-neurone nella, 10-16
 atassia cerebellare e, 11,12, **13**
 disordini neurologici e, 10-16
 epilessia e, 11, 12, **13**
 leucoencefalopatia multifocale e, 11
 neuropatie periferiche assonali e, 11, **13**
 sclerosi multipla e, **13**, 14
- Malattia diverticolare, 65
 diverticolosi e, 64-65
 ecografia nella, 118, **119**
 microflora intestinale e, 53-54
 nuove tecniche di imaging nella, 118
- Manometria ano-rettale, analisi dei costi nella stipsi, **84**
- Miastenia gravis, tossina botulinica nella, 110
- Microflora intestinale, 48
 effetto sulla funzione sensoriale-motoria gastrointestinale, 51
 funzioni sensoriali-motorie intestinali e 46-54
 malattia diverticolare e, 53-54
 sindrome dell'intestino irritabile e, 52-53, 52

Mielite post-infettiva, iperattività detrusoriale e,	22	Tossina botulinica,	109
Minzione, anatomia e fisiologia della,	110-111	nella dissinergia detrusore-sfintere,	111-112, 112
Mioclono, malattia celiaca e,	11	nella patologia vescicale e prostatica,	108-117
Modello delle Relazioni Oggettuali (MRO), nel dolore addominale		nella ritenzione urinaria,	113
ricorrente,	58-60	Trattamento cognitivo-comportamentale, nel dolore addominale	
Moyamoya, malattia di,	13 , 14, 15	ricorrente,	62
		nella stipsi,	43-44
N		U	
Neuropatie periferiche assonali, malattia celiaca e,	11,13	Urodinamica, nella vescica iperattiva,	18
O		V	
Ossibutinina, nella vescica iperattiva,	19	Vescica, iperattiva,	18
P		ossibutinina nella,	19
Parkinson, malattia di, evacuazione incompleta nella,	104	tolterodina nella,	19
incontinenza anale nella,	104	urodinamica nella,	18
inibitori della pompa protonica nella,	105	recettori coinvolti nella neurotrasmissione,	110
iperattività detrusoriale nella,	22	Vie urinarie inferiori, archi riflessi delle,	111
pirosi nella,	104	recettori coinvolti nella neurotrasmissione,	110
rigurgito acido nella,	104	VSL#3, nella sindrome dell'intestino irritabile,	53
stipsi nella,	102-107	Z	
valutazione dei disturbi gastrointestinali		Zenker, diverticolo di,	26
nella,	102-107		
Pirosi, nella malattia di Parkinson,	104	Indice per AUTORI anno 2004	
Probiotici, analisi dei costi nella stipsi,	85	Albiero A	74
uso nella sindrome dell'intestino irritabile,	53	Badiali D	102
R		Baracca M	74
Rigurgito acido, nella malattia di Parkinson,	104	Barbara G	10, 46
Ritenzione urinaria, tossina botulinica nella,	113	Benini L	74
Roma II, criteri diagnostici di,	104, 106	Bentivoglio AR	108
S		Bianchi FB	10
<i>Saccharomyces boulardii</i> , nella SIBO,	52	Biondi M	40
Scale d'Ansia e di Depressione per l'età evolutiva, nel dolore		Bova G	17
addominale ricorrente,	58, 60	Bracci F	102
Sclerosi multipla, biofeedback nella,	44	Brandara F	108
iperattività detrusoriale e,	22	Brisinda G	108
malattia celiaca e,	13 , 14	Cadeddu F	108
SIBO. Vedi <i>Small intestinal bacterial overgrowth</i>		Carbone A	17
Sindrome dell'intestino irritabile, antidepressivi triciclici nella,	42-43	Carlesi D	40
CRH nella,	78	Catalani C	17
infezioni intestinali e,	28-29	Catassi A	57
<i>L.acidophilus</i> nella,	53	Cester AM	57
<i>L.casei</i> nella,	53	Corazziari E	8, 102
<i>L.plantarum</i> nella,	53	Corinaldesi R	10, 46
microflora intestinale e,	52-53	Cremon C	46
uso dei probiotici nella,	53	D'Alba L	102
VSL#3 nella,	53	D'Angelo G	57
<i>Small intestinal bacterial overgrowth</i> (SIBO),	51	De Giorgio R	10, 46
Stato prediverticolare,	65	De Iorio F	74
Steinert, distrofia miotonica di, malattia celiaca e,	13 , 15	De Masi E	81
Stipsi, ansia e/o depressione e,	40	De Ponti F	10, 46
antidepressivi triciclici nella,	42, 43	Di Giuseppe S	57
aspetti psicologici e psichiatrici,	40-45	Di Nardo G	46
biofeedback nella,	43-44	Inghilleri M	17
bulimia nervosa e,	40	Lazzaro C	81
cronica funzionale,	40-41	Lioce A	10
funzionale aspetti economici,	81-89	Mandolesi D	57
nella malattia di Parkinson,	102-107	Marangoni E	74
terapia cognitivo-comportamentale nella,	43-44	Marangoni M	57
terapie omeopatiche, analisi dei costi delle,	85	Maria G	108
Stress, alterazioni della motilità e sensibilità viscerale e,	78	Mercuri S	102
T		Palleschi G	17
Tamsulosina, nella ipertrofia prostatica benigna,	114	Pasetto T	74
Tempo di transito intestinale, analisi dei costi nella stipsi,	84	Petrolini N	10
Terapia, cognitivo-comportamentale, nella stipsi,	43-44	Ricci R	26, 64, 90, 118
riabilitativa nutrizionale, nella anoressia nervosa,	78-79	Sarnelli G	46
Terazosina, nella ipertrofia prostatica benigna,	114	Scalise A	57
Tolterodina, nella vescica iperattiva,	19	Stanghellini V	10, 46
Tomografia computerizzata, nella malattia diverticolare,	118, 118	Stocchi F	102
		Tacchella N	74
		Todesco T	74
		Tonini M	46
		Toscano CM	102
		Vacca L	102
		Vantini I	74
		Volta U	10

ATTIVITÀ DELL'ANEMGI ONLUS

RICERCA

Premio ANEMGI 2005 per giovani ricercatori

Allo scopo di promuovere la ricerca scientifica interdisciplinare nell'area della NeUroGastroenterologia, l'ANEMGI ha il piacere di mettere a disposizione per il 2005 un premio di € 1.033,00 al lordo delle ritenute di legge per un ricercatore di età inferiore ai 35 anni (al 31 Dicembre 2005) che abbia pubblicato ricerche riguardanti le relazioni tra sistema nervoso ed apparato urogenitale e/o gastroenterico e che abbia in corso progetti di ricerca nello stesso ambito. Per concorrere al premio il candidato dovrà inviare la domanda entro il 1 Dicembre 2005 ad:

ANEMGI ONLUS

V.le M. Pilsudski, 118 - 00197 Roma
Tel.- Fax 068078303

allegando curriculum vitae, copie delle pubblicazioni pertinenti all'argomento NeUroGastroenterologico e programma di ricerca. Si dovrà anche indicare la sede dove si intende svolgere il programma di ricerca.

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano i volontari e i soci che con il loro lavoro contribuiscono all'attività dell'ANEMGI.

L'attività dell'ANEMGI è resa possibile anche grazie alla sottoscrizione di soci sostenitori: la quota annuale associativa socio sostenitore ANEMGI è di € 52,00 da versarsi sul c/c postale n. 44134005 intestato ad ANEMGI, Viale M. Pilsudski, 118 - 00197 Roma, specificando nome e indirizzo.

ANEMGI IN INTERNET

e-mail: anemgi@anemgi.org

È attivato su INTERNET il sito ANEMGI:

www.anemgi.org

e.g. {Home} {Nug shell} {Coordinating activities} {Journal} {Educational activities} {Subscription} {Forum}

