

Efficacia della contemporanea iniezione di tossina botulinica ed applicazione perianale di trinitrato di glicerina in funzione antalgica dopo emorroidectomia sec. Milligan-Morgan



Ann. Ital. Chir., 2006; 77: 503-508

Rosalia Patti, Mariangela Angileri, Giovanni Migliore, Sergio Sammartano, Stefania Termine, Floriana Crivello, Franco Paolo Gioè, Gaetano Di Vita

Università degli Studi di Palermo, Dipartimento di Discipline Chirurgiche ed Oncologiche. Divisione di Chirurgia Generale (Direttore: Prof. G. Di Vita).

Effectiveness of contemporary injection of botulinum toxin and topical application of glyceryl trinitrate against postoperative pain after Milligan-Morgan haemorrhoidectomy

PURPOSE: After haemorrhoidectomy the maximum resting pressure (MRP) of the anal canal is significantly increased. This increase plays an important role in the making of postoperative pain. Recently, both the topical application of glyceryl trinitrate (GT) and the intrasphincter injection of botulinum toxin (Tox), resulted effective, in reducing temporary the MRP, although with different mechanism of action. In this study the effectiveness and safety of contemporary injection of Tox and topical application of 300 mg/die of GT after Milligan-Morgan haemorrhoidectomy, were evaluated.

MATERIALS AND METHODS: Ten patients, undergoing Milligan-Morgan haemorrhoidectomy for 3rd and 4th degree haemorrhoids are included in this study. In all subjects, preoperatively and after 5 and 40 days following surgery, an anorectal manometry was performed. At the end of surgery, in all patients, 0.4 ml of solution containing 20 UI of Tox was injected and 100 mg of 0.2% of GT was applied in the anal canal and in the perianal wounds. Afterwards the patients have been instructed to apply 100 mg of GT three times daily, for seven days. Time of perianal wounds healing, of first defecation, to return to work, of duration of surgery, of hospital stay, the complications, postoperative pain either on resting or during defecation, the analgesic consumption and side effects were recorded.

RESULTS: On the 5th and 40th postoperative day, the MRP resulted significantly reduced as compared to preoperative values. Postoperative pain either on resting or during defecation was higher on the 1st assessment, afterwards it progressively decreased. Anal incontinence was observed only in two patients, whereas headache only in one case.

CONCLUSIONS: The contemporary intrasphincter injection of Tox and perianal application of 300 mg/die of GT is safe and effective, with an incidence of complications similar to those detected when these drugs are given alone.

KEY WORDS: Botulinum toxin, Glyceril trinitrate, Haemorrhoidectomy.

Introduzione

L'emorroidectomia secondo Milligan-Morgan è considerato l'intervento più efficace per trattare le emorroidi di terzo e quarto grado per la semplicità d'esecuzione, l'efficacia dei risultati, la bassa incidenza di complicanze a breve e a lungo termine, ed i bassi costi¹. Il dolore post-operatorio a riposo e durante la defecazione è la

complicanza più temuta dopo emorroidectomia tanto da indurre i pazienti a rifiutare cure chirurgiche utilizzando per contro terapie mediche inefficaci.

Dopo emorroidectomia la pressione massima a riposo (MRP) del canale anale, che è in relazione con l'attività muscolare dello sfintere anale interno (IAS) è significativamente aumentata. Lo spasmo dell'IAS gioca un ruolo cardine nell'origine del dolore post-operatorio²⁻⁴, infatti, la riduzione della MRP ottenuta chirurgicamente o farmacologicamente diminuisce l'intensità del dolore post-operatorio. La sezione chirurgica dell'IAS, che rappresenta il gold-standard per il trattamento della ragade anale cronica con ipertono dello sfintere, è una procedura semplice ed efficace, tuttavia risulta gravata da

Pervenuto in Redazione Febbraio 2006. Accettato per la pubblicazione Aprile 2006.

Per la corrispondenza: Prof. Gaetano Di Vita, via Autonomia Siciliana 70, 90143 Palermo (e-mail: divita@gaetano@libero.it).

alterazioni della continenza in una percentuale non trascurabile^{5,6}. Recentemente l'applicazione topica di trinitrato di glicerina (GT)⁷⁻¹⁰ e l'iniezione intrasfinterica di tossina botulinica (Tox)^{11,12} si sono mostrati efficaci nel ridurre temporaneamente la MRP dopo emorroidectomia, nel diminuire il dolore post operatorio e nel ridurre il tempo di guarigione delle ferite chirurgiche. Inoltre, in un nostro trial clinico randomizzato una singola iniezione di Tox nell'IAS alla fine dell'emorroidectomia sec. Milligan-Morgan è risultata più sicura ed efficace rispetto a ripetute applicazioni di 900 mg/die di GT, mentre effetti collaterali come cefalea che risulta legata alla somministrazione di farmaci, sono stati osservati solo nei pazienti in cui è stata applicato il GT¹³.

Poiché GT e Tox rilasciano lo IAS con meccanismi differenti abbiamo ipotizzato che dopo emorroidectomia sec. Milligan-Morgan la contemporanea somministrazione dei due farmaci, utilizzando per il GT dosi ridotte al fine di ridurre gli effetti collaterali, possa determinare un maggiore decremento della MRP e del dolore post operatorio.

Scopo di questo studio è quello di valutare l'efficacia e la sicurezza dopo emorroidectomia della contemporanea iniezione intrasfinterica di 20 UI di Tox ed applicazione topica di 300 mg/die di GT.

Pazienti e metodi

Sono stati inclusi 10 pazienti affetti da emorroidi di terzo e quarto grado. In tutti i soggetti è stata effettuata una retto-sigmoidoscopia e sono stati esclusi pazienti con pregresse o concomitanti affezioni anali. Nessuno assumeva farmaci antitrombotici orali o presentava un diabete scompensato, o era stato sottoposto ad interventi chirurgici per patologie ano-rettali.

In tutti i pazienti, preoperatoriamente e in 5^a e 40^a giornata post-operatoria è stata effettuata una manometria ano-rettale. I valori del nostro laboratorio ottenuti da 12 soggetti sani (6 maschi, età $42 \pm 13,4$) sono di $77 \pm 11,6$ mmHg. La manometria ano-rettale è stata condotta, posizionando il paziente in decubito laterale destro, utilizzando un sensore manometrico di 2,1 mm di diametro esterno dotato di 4 orifizi circolari ed un palloncino di lattice alla sua estremità (Marquat C87, Boissy, Stleger, France) connesso con un poligrafo (Narco, Byo-System MMS 200, Houston, Texas), mediante il metodo "station pull-through", con perfusione di soluzione fisiologica. La MRP, è stata definita come la pressione massima a riposo ottenuta durante la registrazione. Prima dell'intervento, a tutti è stato praticato un clistere contenente una soluzione fosfato-salina, mentre ai pazienti che non avevano evacuato dopo tre giorni dall'intervento è stato somministrato un lassativo.

L'emorroidectomia sec. Milligan-Morgan è stata praticata da un chirurgo esperto adoperando per la dissezione strumenti convenzionali, per l'emostasi un coagulatore

monopolare, e per legare il peduncolo vascolare un punto transfisso di materiale riassorbibile.

In tutti i casi alla fine dell'intervento, è stato iniettato nell'IAS 0,4 ml di una soluzione contenente 20 UI di Tox, ed applicato nel canale anale e nelle ferite perianali 100 mg di GT allo 0,2%. La Tox fu somministrata attraverso due iniezioni di uguale volume (0,2 ml) su ciascun lato della linea mediana anteriore. È stata utilizzata la tossina botulinica di tipo A (Botox, Allergan, Westport, Ireland) diluita in soluzione fisiologica alla concentrazione di 50 UI/ml. L'unguento è stato preparato da un farmacista dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico P. Giaccone di Palermo diluendo un prodotto commerciale a base di GT (Percutol, Dominion Pharma, Haslemer, United Kingdom); ad ogni paziente è stato consegnato un vasetto contenente l'unguento, ed è stato istruito in modo tale da applicare mediante un apposito erogatore sulle ferite perianali e nel canale anale una quantità di GT pari a 100 mg tre volte al giorno per sette giorni. La manometria ano-rettale post-operatoria era effettuata un ora dopo l'applicazione di GT.

Come analgesico post-operatorio è stato somministrato 100 mg di diclofenac intramuscolare, mentre come antidolorifico da assumere al bisogno sono state prescritte compresse da 100 mg di nimesulide.

Sono state registrate il tempo di guarigione delle ferite perianali, della prima defecazione, di ritorno al lavoro, della durata dell'intervento, e della degenza post-operatoria, le complicanze a breve e a lungo termine (ritenzione urinaria, sanguinamento, incontinenza, stenosi anale), il dolore post-operatorio sia a riposo che durante defecazione, il consumo di analgesici, gli effetti collaterali e le complicanze.

L'incontinenza anale è stata valutata utilizzando lo score di Pescatori¹⁴: A, incontinenza a gas e muco; B, incontinenza a feci liquide; C, incontinenza a feci solide; e 1 occasionale, 2 settimanale, e 3 giornaliera. I pazienti sono stati ritenuti guariti quando tutte le ferite perianali erano completamente riepitelizzate. Per valutare il dolore è stata utilizzata una scala analogica visuale che va da 0 a 10, dove 0 corrisponde all'assenza di dolore e 10 al dolore massimo immaginabile. Il dolore a riposo è stato valutato tre volte al giorno per una settimana, mentre il dolore durante la defecazione è stato registrato fino alla quinta defecazione. È stata inoltre valutato il consumo di analgesici fino al settimo giorno. Tutti i pazienti sono stati controllati ogni settimana fino alla completa guarigione delle ferite chirurgiche e successivamente ogni 30 giorni per sei mesi dopo l'intervento. Tutte le variabili cliniche sono state valutate da un medico che era all'oscuro della allocazione dei pazienti.

Analisi statistica

I dati sono espressi come media \pm deviazione standard,

per il confronto fra le medie è stato utilizzato il test t-Student. Sono stati considerati come significative valori di $p < 0,05$.

Risultati

I dati riguardo l'età, il sesso, il rischio anestesiológico¹⁵, il numero di gavoccioli emorroidari escissi, il grado delle emorroidi, e la durata della malattia sono riportati in Tabella I. Nessun paziente assumeva farmaci che potevano modificare il tono dello sfintere anale durante i tre mesi precedenti. Non è stata osservata nessuna complicanza o emorragia tale da necessitare trasfusioni o reinterventi. Il decorso post-operatorio è stato regolare in tutti i pazienti.

La MRP dei pazienti prima dell'intervento è risultata significativamente ridotta ($p < 0,05$) rispetto ai soggetti sani. In 5^a e 40^a giornata dopo l'intervento la MRP era significativamente ridotta sia rispetto ai valori dei soggetti sani ($p < 0,001$, $p < 0,05$ rispettivamente) che a quelli preoperatori ($p < 0,00001$, $p < 0,001$ rispettivamente) (Tabella II).

La prima defecazione è stata osservata dopo $45,7 \pm 13,2$ ore, la completa guarigione delle ferite peri-anali dopo $23,6 \pm 7,3$ giorni, mentre il ritorno alla normale attività lavorativa è avvenuta dopo $15,8 \pm 8,5$ giorni.

Il dolore post-operatorio sia a riposo che durante la defecazione è stato massimo alla prima registrazione, succes-

sivamente è stato osservato un progressivo e significativo decremento (Figure 1 e 2). I pazienti hanno consumato $18,4 \pm 3,2$ compresse di analgesici.

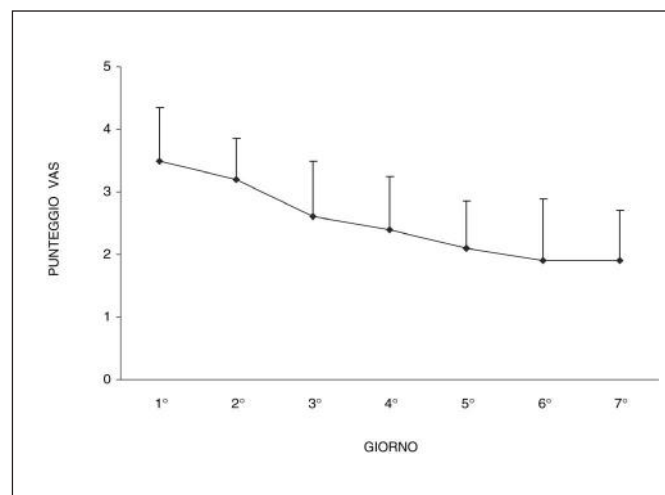


Fig. 1: Dolore post-operatorio a riposo valutato secondo la scala analogica visuale (VAS).

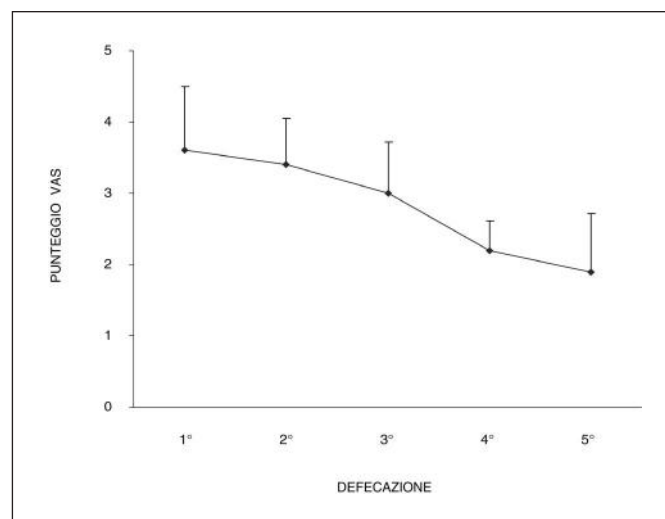


Fig. 2: Dolore durante la defecazione, valutato secondo la scala analogica visuale (VAS).

TABELLA I – Caratteristiche dei pazienti. I valori sono espressi come numero di casi o come media \pm deviazione standard.

Età (anni)	42,8 \pm 17,5
Rapporto Maschi/Femmine	6/4
Grading anestesiológico (ASA)	
I	6
II	3
III	1
Grado delle emorroidi	
III/IV	6/4
N° di gavoccioli resecati	2,9 \pm 0,5
Durata della malattia (anni)	5,2 \pm 3,1

TABELLA II – Valori della pressione massima a riposo (MRP) in mmHg nei soggetti sani e prima ed alla 5^a e 40^a giornata dall'emorroidectomia sec. Milligan-Morgan. I valori sono espressi come media \pm deviazione standard.

	MRP vs sani	Valori di P vs pre	Valori di P
Sani	77 \pm 11,6	–	< 0,05
Preop	86,2 \pm 13,5	< 0,05	–
5 ^a postop.	65,1 \pm 15,2	<0,001	<0,00001
40 ^a postop.	71,3 \pm 9,8	<0,05	<0,001

Due pazienti hanno riferito incontinenza anale dopo l'intervento. In accordo con lo score di Pescatori¹⁴, un paziente fu classificato come A2 e uno come A3. L'incontinenza fu in ambedue i casi di breve durata ed è scomparsa entro tre settimane dall'intervento. Si è verificato solamente un caso di ritenzione acuta di urina, mentre non sono state osservate stenosi, emorragie o recidive durante il follow-up.

Effetti collaterali come la cefalea, potenzialmente in correlazione alla somministrazione di GT, è stata osservata in un solo caso. Essa è risultata transitoria, della durata di 30-40 minuti e si è risolta con l'assunzione orale di nimesulide.

Discussione

Lo sfintere anale interno è un muscolo involontario, la sua contrazione determina una regione di alta pressione nel canale anale che agisce come una barriera al passaggio involontario delle feci.

I fattori più importanti che ne modulano il tono e la funzione sono tre¹⁶. Il primo è il tono miogenico intrinseco che è spontaneo, poco conosciuto e dipendente dal livello di calcio extracellulare. Il secondo è rappresentato dal sistema nervoso enterico, i cui gangli, localizzati nel plesso nervoso di Auerbach e Meissner, sono responsabili della peristalsi e del riflesso inibitore rettoanale. Questi nervi non sono né adrenergici né colinergici perché né la guanetidina né l'atropina ne bloccano l'attività¹⁷. Il neurotrasmettitore è il nitrossido che attiva l'enzima guanilato ciclasi che trasforma la guanosina trifosfato in guanosina 3,5-monofosfato ciclico. Quest'ultima determina rilassamento della muscolatura liscia, possibilmente attraverso la modulazione dei canali del calcio della membrana e il decremento della concentrazione di calcio intracellulare¹⁸. È attraverso queste vie che i donatori esogeni di nitrossido, come GT, isosorbide mononitrato e di-nitrato, sono chiamati in causa nella riduzione di MRP¹⁹. Il terzo fattore è costituito dal sistema nervoso autonomo, che determina contrazione e rilassamento dell'IAS rispettivamente attraverso fibre postganglionari simpatiche e parasimpatiche. L'agente parasimpatico carbachol (equivalente al neurotrasmettitore acetilcolina) rilascia lo sfintere interno attraverso la sua azione sui recettori muscarinici²⁰. Nell'uomo, il blocco del sistema simpatico con anestesia spinale alta produce una significativa caduta della pressione a riposo del canale anale²¹. Il rilassamento muscolare è mediato dai recettori beta adrenergici, mentre la contrazione dagli alfa recettori²².

La tossina botulinica agisce attraverso i nervi simpatici riducendo il rilascio di noradrenalina dalla giunzione neuromuscolare²³ con nessun significativo effetto sulla trasmissione nitregica²³. La Tox determina un costante rilassamento della muscolatura liscia senza alcuna interferenza sul controllo volontario della continenza²⁴. Il rilassamento interviene in poche ore e la trasmissione di impulsi neuromuscolari e riprende entro tre o quattro mesi dopo la crescita di una nuova giunzione neuromuscolare²⁴.

Anche alcuni studi sul trattamento della ragade anale suggeriscono che GT e Tox riducono il tono dell'IAS con meccanismi differenti. In uno studio aperto comprendente 40 pazienti resistenti al trattamento con GT, l'uso di iniezioni intrasfinteriche di Tox portava a guarigione il 43% dei pazienti entro 8 settimane, mentre il 73% era asintomatico o molto migliorato tanto che un intervento chirurgico non è stato ritenuto necessario²⁵. In pazienti con ragade anale cronica refrattaria al trattamento con isosorbide di nitrato è stata osservata una significativa riduzione dell'MRP dopo iniezione di Tox

ed applicazione locale di isosorbide di nitrato²⁶, inoltre incrementando il dosaggio di isosorbide di nitrato, la MRP si riduceva ulteriormente.

Dopo emorroidectomia la riduzione farmacologica della MRP ottenuta con l'applicazione locale di GT⁷⁻¹⁰ o con l'iniezione di Tox nell'IAS^{11,12} è associata a un decremento del dolore post-operatorio e alla riduzione del tempo di guarigione delle ferite. L'iniezione di Tox è risultata più efficace e sicura dell'applicazione di 900 mg/die di unguento di GT¹¹. Nel trattamento della ragade anale e dopo emorroidectomia sono stati utilizzati dosi di GT di 900 mg/die. Con tale dosaggio sono stati osservati effetti collaterali come bruciore anale, cefalea o vertigine, con un incidenza di circa il 30% e sono stati responsabili di una maggiore assunzione di analgesici^{11,27}. Solo nel 10% dei casi, gli effetti collaterali sono stati così severi da portare alla sospensione del trattamento²⁰; l'uso di alte dosi di unguento di GT, usualmente provoca un incremento della frequenza e della severità della cefalea²⁸. Raramente, invece, è stata osservata incontinenza dopo iniezione di Tox; l'incontinenza quando si è manifestata è stata sempre di lieve entità e transitoria^{29,30}. Infine in un modello suino l'iniezione di Tox nell'IAS non determinava significative alterazioni istologiche del muscolo³¹.

Confrontando i dati ottenuti in questo studio, in cui sono stati somministrati contemporaneamente 20 UI di Tox e 300 mg/die di GT per una settimana, con quelli da noi registrati in un nostro precedente lavoro¹³ in cui sono stati somministrati 900 mg/die di GT o 20 UI di Tox, si osserva dopo l'uso contemporaneo dei due farmaci che: in 5ª giornata la riduzione di MRP è maggiore; l'intensità del dolore a riposo e durante la defecazione è minore; la guarigione delle ferite perianali, l'incidenza di complicanze e l'incontinenza anale post-operatoria è simile; infine la cefalea, effetto collaterale da correlare all'uso di GT, si manifesta in una piccola percentuale di casi.

I risultati di questo studio ci indicano che la contemporanea somministrazione di 20 UI di Tox e 300 mg/die di GT è sicura ed efficace, con un incidenza di complicanze ed effetti collaterali simili a quando i due farmaci sono utilizzati separatamente. Tuttavia, necessitano ancora ulteriori studi prospettici e randomizzati per valutare la validità della contemporanea somministrazione dei due farmaci.

Riassunto

INTRODUZIONE: Dopo emorroidectomia la pressione massima a riposo (MRP) del canale anale è significativamente aumentata. Tale incremento gioca un ruolo importante nella genesi del dolore postoperatorio.

Recentemente sia l'applicazione topica di trinitrato di glicerina (GT) che l'iniezione intrasfinterica di tossina botulinica (Tox) si sono dimostrate efficaci, con meccanismi

differenti, nel ridurre temporaneamente la MRP. In questo studio è stata valutata l'efficacia e sicurezza della contemporanea iniezione di Tox ed applicazione topica di 300 mg/die di GT in pazienti sottoposti ad emorroidectomia secondo Milligan- Morgan.

MATERIALI E METODI: Dieci pazienti affetti da emorroidi di III e IV grado sono stati sottoposti ad emorroidectomia secondo Milligan-Morgan. In tutti preoperatoriamente e a distanza di 5 e 40 giorni dall'intervento è stata praticata una manometria anorettale. In tutti i pazienti alla fine dell'intervento è stato iniettato nello sfintere anale interno 0,4 ml di una soluzione contenente 20 UI di Tox, ed applicato nel canale anale e nelle ferite perianali 100 mg di GT allo 0,2%. Successivamente i pazienti sono stati istruiti ad applicare 100 mg di GT tre volte al dì per sette giorni. Sono state registrate il tempo della guarigione delle ferite, della prima defecazione, di ritorno al lavoro, della durata dell'intervento, e della degenza post-operatoria, le complicanze a breve e a lungo termine, il dolore post-operatorio sia a riposo che durante defecazione, l'assunzione di analgesici, gli effetti collaterali e le complicanze.

RISULTATI: La MRP in 5^a e 40^a giornata è risultata significativamente ridotta rispetto ai valori preoperatori. Il dolore post-operatorio sia a riposo che durante la defecazione è stato massimo alla 1^a registrazione, successivamente è stato osservato un progressivo decremento. Solo in due casi è stata osservata incontinenza anale, mentre la cefalea si è verificata solo in un paziente.

CONCLUSIONI: La contemporanea iniezione intrasfinterica di Tox ed applicazione perianale di 300 mg/die di GT è sicura ed efficace con un'incidenza di complicanze simile a quando i due farmaci sono utilizzati separatamente.

Bibliografia

- 1) Nisar PJ, Acheson AG, Neal KR, Scholefield JH: *Stapled hemorrhoidopexy compared with conventional hemorrhoidectomy: systematic review of randomized, controlled trials*. Dis Colon Rectum, 2004; 47:1837-845.
- 2) Thaha MA, Irvine LA, Steele RJ, Campbell KL: *Postdefaecation pain syndrome after circular stapled anopecty is abolished by oral nifedipine*. Br J Surg, 2005; 92:208-10.
- 3) Asfar SK, Juma TH, Ala-Edeen T: *Hemorrhoidectomy and sphincterotomy. A prospective study comparing the effectiveness of anal stretch and sphincterotomy in reducing pain after hemorrhoidectomy*. Dis Colon Rectum, 1988; 31:181-85.
- 4) Khubchandani IT: *Internal sphincterotomy with hemorrhoidectomy does not relieve pain: a prospective, randomized study*. Dis Colon Rectum, 2002; 45:1452-457.
- 5) Garcia-Aguilar J, Belmonte Montes C, Perez JJ, Jensen L, Madoff RD, Wong WD: *Incontinence after lateral internal sphincterotomy: anatomic and functional evaluation*. Dis Colon Rectum, 1998; 41:423-27.
- 6) Khubchandani IT, Reed JF: *Sequelae of internal sphincterotomy for chronic fissure in ano*. Br J Surg, 1989; 76:431-44.
- 7) Patti R, Arcara M, Padronaggio D, Bonventre S, Angileri M, Salerno R, Romano P, Buscemi S, Di Vita G: *Efficacy of topical use of 0.2% glyceryl trinitrate in reducing post-haemorrhoidectomy pain and improving wound healing*. Chir Ital, 2005; 57:77-85.
- 8) Coskun A, Duzgun SA, Uzunkoy A, Bozer M, Aslan O, Canbeyli B: *Nitroderm TTS band application for pain after hemorrhoidectomy*. Dis Colon Rectum, 2001; 44:680-85.
- 9) Wasvary HJ, Hain J, Mosed-Vogel M, Bendick P, Barkel DC, Klein SN: *Randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of effect of nitroglycerin ointment on pain after hemorrhoidectomy*. Dis Colon Rectum, 2001; 44:1069-73.
- 10) Hwang DY, Yoon SG, Kim IIS, Lee JK, Kim KII: *Effect of 0.2 percent glyceryl trinitrate ointment on wound healing after a hemorrhoidectomy*. Dis Colon Rectum, 2003; 46:950-54.
- 11) Patti R, Almasio PL, Muggeo VM, Buscemi S, Arcara M, Matranga S, Di Vita G: *Improvement of wound healing after hemorrhoidectomy: A double-blind, randomized study of botulinum toxin injection*. Dis Colon Rectum, 2005; 48:2173-179.
- 12) Davies J, Duffy D, Boyt N, Aghahoseini A, Alexander D, Leveson S.: *Botulinum toxin (botox) reduces pain after hemorrhoidectomy: results of a double-blind, randomized study*. Dis Colon Rectum, 2003; 46:1097-102.
- 13) Patti R, Almasio P, Arcara M, Sammartano S, Romano P, Fede C, Di Vita G. *Botulinum toxin vs. topical glyceryl trinitrate ointment for pain control in patients undergoing hemorrhoidectomy: a randomized trial*. Accettato per la pubblicazione su Dis Colon Rectum, 2006.
- 14) Pescatori M, Anastasio G, Bottini C, Mentasti A: *New grading and scoring for anal incontinence. Evaluation of 335 patients*. Dis Colon Rectum, 1992; 35:482-87.
- 15) American Society of Anesthesiologists: *New classification of physiology status*. Anesthesiology, 1963; 24:111.
- 16) O'Kelly TJ, Brading A, Mortensen NJ: *In vitro response of the human anal canal longitudinal muscle layer to cholinergic and adrenergic stimulation: evidence of sphincter specialization*. Br J Surg, 1993; 80:1337-341.
- 17) O'Kelly T, Brading A, Mortensen N: *Nerve mediated relaxation of the human internal anal sphincter: the role of nitric oxide*. Gut, 1993; 34:689-93.
- 18) Torradabella L, Salgado G, Burns RW, Berman IR: *Manometric study of topical sildenafil (Viagra) in patients with chronic anal fissure: sildenafil reduces anal resting tone*. Dis Colon Rectum, 2004; 47:733-38.
- 19) Acheson AG, Scholefield JH: *Anal fissure: the changing management of a surgical condition*. Langenbecks Arch Surg, 2005; 390:1-7.
- 20) Carapeti EA, Kamm MA, McDonald PJ, Chadwick SJ, Melville D, Phillips RK: *Randomised controlled trial shows that glyceryl trinitrate heals anal fissures, higher doses are not more effective, and there is a high recurrence rate*. Gut, 1999; 44:727-30.
- 21) Frenckner B: *Function of the anal sphincters in spinal man*. Gut, 1975; 16:638-44.
- 22) Gutierrez JG, Shah AN: *Autonomic control of the internal anal sphincter in man*. In von Trappen G (ed): *International Symposium of Gastrointestinal Motility*. Leuven: Typoff Press, 1975; 363-73.
- 23) Jones OM, Brading AF, Mortensen NJ: *Mechanism of action of botulinum toxin on the internal anal sphincter*. Br J Surg, 2004; 91:224-28.

- 24) Hallet M: *One man's poison clinical applications of botulinum toxin*. N Engl J Med, 1999; 341:118-20.
- 25) Lindsey I, Jones OM, Cunningham C, George BD, Mortensen NJ: *Botulinum toxin as second-line therapy for chronic anal fissure failing 0.2 percent glyceryl trinitrate*. Dis Colon Rectum, 2003; 46:361-66.
- 26) Lysy J, Israelit-Yatzkan Y, Sestiery-Ittah M, Weksler-Zangen S, Keret D, Goldin: *Topical nitrates potentiate the effect of botulinum toxin in the treatment of patients with refractory anal fissure*. Gut, 2001; 48:221-24.
- 27) Altomare DF, Rinaldi M, Milito G, Arcana F, Spinelli F, Nardelli N, Scardigno D, Pulvirenti-D'Urso A, Bottini C, Pescatori M, Lovreglio R: *Glyceryl trinitrate for chronic anal fissure-healing or headache? Results of a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind trial*. Dis Colon Rectum, 2000; 43:174-79.
- 28) Hyman NH, Cataldo PA: *Nitroglycerin ointment for anal fissures: effective treatment or just a headache?* Dis Colon Rectum, 1999; 42:383-85.
- 29) Jost WH, Schanne S, Mlitz H, Schimrigk: *Perianal thrombosis following injection therapy into the external anal sphincter using botulin toxin*. Dis Colon Rectum, 1995; 38:781.
- 30) Cassidy TD, Pruitt A, Perry WB: *Permanent fecal incontinence following botulinum toxin injection therapy for chronic anal fissure*. Am J Gastroenterol, 2003; 98:146.
- 31) Langer JC, Birnbaum EE, Schmidt RE: *Histology and function of the internal anal sphincter after injection of botulinum toxin*. J Surg Res. 1997; 73:113-6.