

Bengt Linderöth, docent, överläkare, neurokirurgiska kliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm (*bengt.linderöth@ks.se*)

Björn Meyerson, professor emeritus, Karolinska institutet/sjukhuset, Stockholm

Perifer och centralnervös stimulering vid kronisk terapiresistent smärta

Bakgrund, hypotetiska mekanismer och kliniska erfarenheter

■ Svår terapiresistent smärta av lång varaktighet är vanlig. I epidemiologiska studier från flera länder har man funnit att inte mindre än ca 7 procent av befolkningen lider av så svår smärta att de kräver specialistvård. Långvarig smärta kan därmed betraktas som en folksjukdom.

Utän effektiv behandling finns det stor risk för att smärtan åtföljs av ett misslyckande i arbetslivet, av depression och psykosociala störningar.

Vissa smärttillstånd mer svårbehandlade än andra

Vissa smärttillstånd är mer svårbehandlade än andra. Nervsmärta, dvs smärta beroende på skada inom nervsystemet, är en sådan smärtp. Av de patienter som remitteras för expertbedömning och behandling på smärtmottagning har ca 30 procent neurogena smärtor.

Även ischemisk smärta kan vara svårbehandlad, trots att den vanligen svarar på analgetika. Ischemisk bensmärta vid arterioskleros och angina pectoris är exempel på sådan smärta. Den årliga incidensen i Sverige av angina som ej kan få adekvat smärtlindring med konventionell behandling uppskattas till ca 2 000 fall.

Vilka behandlingsmetoder finns?

Det är väl känt att behandling av svåra, långvariga neurogena smärttillstånd allttjämt erbjuder stora problem eftersom möjligheten till effektiv farmakologisk terapi är mycket begränsad och anesthesiologiska metoder, exempelvis nervblockader, sällan ger bestående resultat. Neurokirurgiska och neurofysiologiska metoder har dock visat sig kunna vara mycket effektiva som behandling i utvalda fall av just denna typ av smärta. Lesionell smärtekirurgi har numera nästan helt ersatts av olika metoder för elektrisk stimulering av det perifera och centrala nervsystemet.

Dessa metoder, som ibland brukar betecknas som »neuroaugmentativa«, utvecklades som en direkt följd av Melzacks och Walls presentation 1965 av den sk portteorin [1]. Det finns dock skäl att nämna att redan omkring 1962 hade försök påbörjats i Paris med terapeutisk elektrisk stimulering av sensoriska talamus som behandling av neurogen smärta [2].

Även om portteorin redan på ett tidigt stadium blev före-

SAMMANFATTAT

Behandlingen av svår neurogen smärta erbjuder stora problem, eftersom möjligheterna till effektiv farmakoterapi allttjämt är mycket begränsade. I en kortfattad översikt, med tyngdpunkt på ryggmärgsstimulering, beskrivs de stimuleringsmetoder som nu är i bruk i Sverige för att lindra terapiresistent smärta.

Den enklaste metoden, transkutan nervstimulering (TENS), är mycket spridd, men långtidseffekten har ifrågasatts.

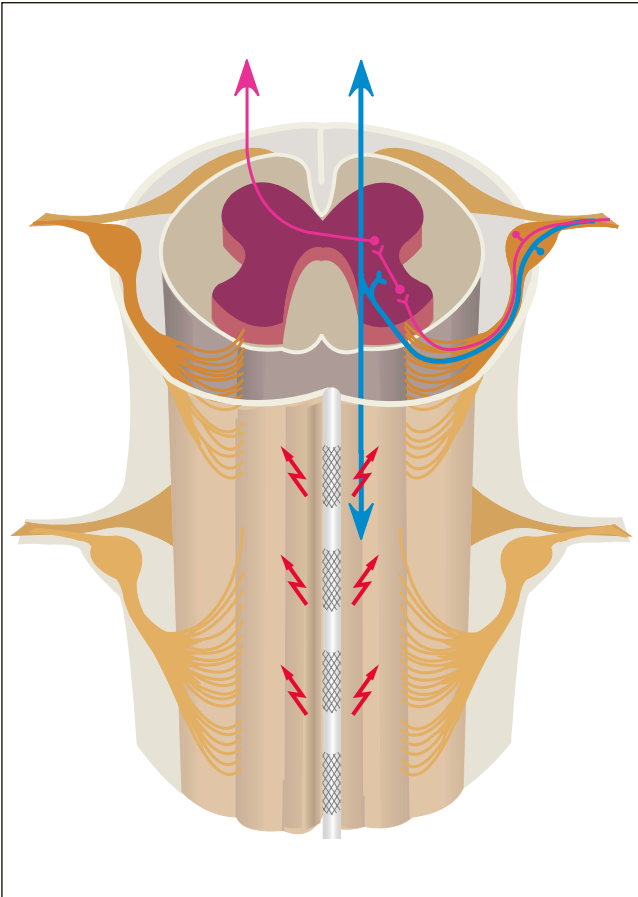
Ryggmärgsstimulering är nu den mest använda invasiva stimuleringsmetoden. Globalt beräknas att mer än 15 000 patienter årligen får ryggmärgselektroder implanterade.

Huvudindikationen för ryggmärgsstimulering är fortfarande svår neuropatisk smärta av perifert ursprung.

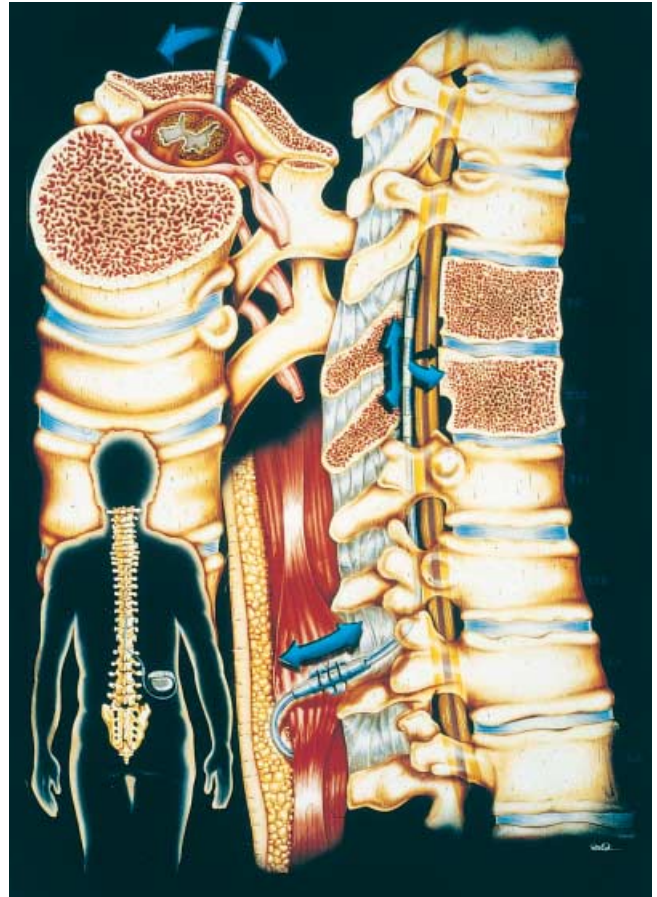
För särskilt svårbehandlad neurogen smärta används ibland intrakraniell stimulering med elektroder anlagda i sensoriska talamus eller över motorkortex.

Serie: Smärta

Tidigare artiklar i serien har publicerats i Läkartidningen 14, 15, 16, 17 och 46/01.



Figur 1. Schematisk framställning av hur elektrisk ryggmärgsstimulering aktiverar baksträngarna. Stimulering via en perkutant anlagd fjärpölig elektrod i dorsala omfånget av epiduralrummet ger upphov till såväl ortodrom aktivering (som ger upphov till parestesier) som antidroma impulser i kollateraler till baksträngsneuron, varigenom inhibitoriska mekanismer i nedanför liggande bakhorn kan aktiveras.



Figur 2. Fjärpölig ryggmärgselektrod som med perkutan teknik har införts i dorsala epiduralrummet och sedan anslutits till en subkutant placerad stimulator. Bilden återges med tillstånd av Medtronic AB.

mål för mycket kritik kan dess betydelse för den fortsatta smärtforskningen knappast överskattas. Den fick särskild betydelse eftersom den framhöll vikten av smärtans endogena kontrollmekanismer, vilket bl a ledde till forskning som syftade till att utveckla metoder för att manipulera sådana kontrollsystem.

Elektrisk ryggmärgsstimulering, »spinal cord stimulation« (SCS) eller »dorsal column stimulation« (DCS) [3], blev den första kliniska applikationen av portteorin, som således alltså kan anses utgöra den konceptuella grunden för denna metod att lindra smärta (Figur 1).

Det framstår dock som något av en paradox att SCS, som i första hand är verksamt vid kroniska neurogena smärttillstånd, har utvecklats från en experimentell modell som avser den endogena kontrollen av akuta nociceptiva signaler medierade i första hand via C-fiberafferenter. Man skulle därför i stället förvänta sig att den artificiella aktiveringen av »portkontrollen« skulle vara effektiv i första hand för både akut och kronisk nociceptiv smärta. Detta kan möjligen gälla för vissa typer av transkutan elektrisk nervstimulering (TENS), dock ej för SCS.

Redan två år efter publiceringen av portteorin redovisade Wall och Sweet [4] en liten grupp patienter med kronisk yttlig smärta som lindrades efter akut applicering av TENS. Det bör i detta sammanhang nämnas att TENS från början endast tjänade som en metod för att välja ut lämpliga patienter för SCS-

behandling; inte förrän flera år senare kom TENS i bruk som egentlig smärtbehandlingsmetod.

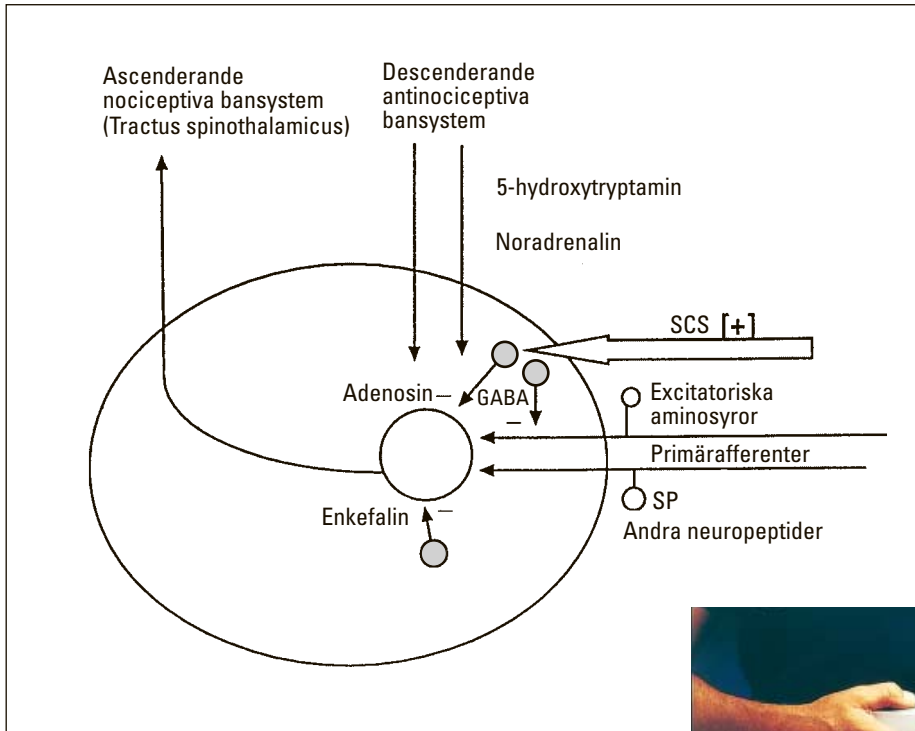
Transkutan nervstimulering vanligast

Transkutan nervstimulering är utan tvekan den mest använda metoden för terapeutisk neurostimulering. De flesta patienter med svår neuropatisk smärta har prövat TENS, men även många patienter med nociceptiva smärttillstånd eller smärtor av blandad genes har fått sådan behandling (vid exempelvis lumbago, muskelsmärta, ischemiska bensmärter). TENS har således blivit en rutinmetod i smärtbehandlingen.

Stimulatorer kan i de flesta landsting förskrivas som tekniska hjälpmedel. I praktiken handhas utprovning och fortsatt behandling med TENS ofta av sjukgymnaster med anknytning till särskilda smärtmottagningar. Numera har många sjukgymnaster särskild TENS-utbildning, men det förekommer dessvärre alltså att patienten vid besök hos sjukgymnasten någon gång per vecka »behandlas« med TENS. Det är ett oavvisligt krav att patienten efter att ha lärt sig handhavandet av stimulatorn och lämplig elektrodplacering får en apparat till låns för fortsatt behandling i hemmet. En efterföljande kontinuerlig uppföljning är naturligtvis nödvändig.

Metoden ännu ej evidensbaserad

Trots att TENS nu varit i allmänt bruk sedan omkring 25 år tillbaka och blivit föremål för ett stort antal studier kan meto-



Figur 3. Schematisk framställning av tänkbara, delvis påvisade, mekanismer i ryggmärgens bakhorn vid smärtlindring med elektrisk ryggmärgsstimulering (SCS). Bilden modifierad från referens [61].



Figur 4. Patienten kan via en enkel fjärrkontroll slå på och stänga av stimulatorn samt även reglera stimuleringsintensiteten. Bilden återges med tillstånd av tidningen Apoteket.

den ej bedömas vara evidensbaserad. De flesta studierna har karaktär av kliniska fallstudier med nästan undantagslöst gynnsamma resultat. Randomiserade undersökningar saknas.

Ofta har metoden också använts utan väldefinierade smärtdiagnostiska kriterier [5]. Ett problem är att egentliga placebo-kontrollerade studier av TENS i praktiken ej är möjliga, eftersom stimuleringsinducerade parestesier eller lokala muskelkontraktioner är en förutsättning för smärtlindring. »Blind« stimulering kan således inte utföras, men i enstaka studier har man använt sig av elektrodplacering långt utanför det smärtande området eller simulerat stimulering utan batteri i stimulatorn.

I en nyligen publicerad Cochrane-studie [6] av TENS-behandling av lumbalgi, »low back pain«, kunde man vid litteraturgenomgång identifiera endast sex randomiserade studier omfattande 288 patienter. En försiktig slutsats blev att behandlingen, åtminstone i ett korttidsperspektiv, kan ge smärtlindring och förbättrad rörlighet. Detta resultat överensstämmer med vad som rapporterats i ett stort antal icke-kontrollerade studier där uppföljningen dock vanligen ej överstiger ett år. Det finns dock en klar tendens att andelen patienter med gynnsam behandlingseffekt minskar under andra och tredje behandlingsåret.

Moderna TENS-apparater brukar erbjuda två eller tre fasta typer av stimulering: högfrekvent (60–100 Hz), lågfrekvent (vanligen 2 Hz) och/eller s k »burst«-stimulering, vilken innebär korta, högfrekventa pulståg med låg frekvens (2 Hz) och hög intensitet. Den sistnämnda typen av TENS kallas ofta akupunkturliknande och utvecklades av svenska forskare [7]. I allmänhet applicerar man först högfrekvent stimulering med en intensitet som ger måttligt starka, men ej obehagliga, parestesier inom smärtområdet.

Om högfrekvent TENS inte fungerar eller upplevs som obehaglig kan man pröva lågfrekvent eller akupunkturliknande terapi. Man brukar rekommendera 30–45 minuters behandling, vilket i gynnsamma fall kan ge flera timmars smärtlindring.

En vidareutveckling av TENS-terapi är s k elektrisk fält-

stimulering, men metoden har ännu ej blivit föremål för kliniska smärtstudier.

Neuropatisk smärta bästa indikationen för TENS

Det är en allmän klinisk erfarenhet att neuropatiska smärtor till följd av skada på perifer nerv eller nervrot är den bästa indikationen för TENS-behandling. Särskilt vid smärta efter perifer nervskada har ett flertal studier rapporterat gynnsamma effekter [9, 10]. Resultaten vid postherpetisk neuralgi synes vara mer tveksamma. En förutsättning för att TENS skall kunna vara verksamt vid dessa tillstånd är att grovtrådsfunktionen är bibehållen. Påtaglig deafferentering inom det smärtande området gör att stimuleringen inte ger upphov till parestesier, vilket är en förutsättning för smärtlindring. Nervskadesmärta med taktill allodyn är ofta inte tillgänglig för TENS-behandling, eftersom stimuleringen kan upplevas som mycket smärtsam och kan förvärra grundsmärtan. TENS har också prövats på patienter med central neuropatisk smärta, men med osäker effekt [11].

TENS har vidare använts vid ett flertal olika former av akut nociceptiv och/eller inflammatorisk smärta. I en serie placebo-kontrollerade studier av behandling av dentala smärtor med såväl hög- som lågfrekvent TENS har gynnsam effekt dokumenterats vid bl a pulpit och periodontit, medan exempelvis smärta efter tandextraktion ej lindrades [12].

Det finns ett stort antal studier av TENS som behandling av akut postoperativ smärta efter olika typer av kirurgi. De flesta har rapporterat gynnsamma resultat. I en metaanalys av

46 artiklar kunde man identifiera 17 som med strikta kriterier bedömdes vara kontrollerade och randomiserade [13]. I 15 av dessa utvalda studier kunde man ej påvisa någon säkerställd positiv effekt av TENS. Samma författare [14] har rapporterat liknande tveksamma resultat av TENS vid förlossningssmärta. Enstaka »placebo«-kontrollerade, randomiserade studier har dock visat gynnsamma effekter på postoperativ smärta, exempelvis efter abdominell kirurgi [15].

Mycket vanliga indikationer för TENS är muskuloskeletal smärta av olika genes och ledsmärta vid reumatoid artrit. Resultaten har i allmänhet rapporterats vara goda [7, 16], men har ej kunnat säkerställas då det alltfjämt finns endast ett fåtal kontrollerade studier.

En positiv effekt av högfrekvent TENS applicerad med elektrodplacering intill ischemiska bensår rapporterades av Eriksson och Skoglund [8], men återigen rörde det sig om en klinisk fallstudie.

En förhållandevis ny TENS-indikation är angina pectoris. Det var Mannheim och medarbetare [17] som först visade att såväl antalet anginaattacker som smärtintensiteten kan reduceras och arbetskapaciteten öka vid behandling med konventionell, högfrekvent stimulering med elektrodplacering över platsen för hjärtat eller den refererade smärtan. Senare undersökningar har visat att även syndrom X kan svara gynnsamt. Man anser att TENS-effekten åtminstone till viss del är en följd av ökad koronar genomblödning. En vidareutveckling är behandling av angina med ryggmärgsstimulering (se nedan). För sådan behandling brukar man ofta kräva att det också skall finnas ett positivt svar på TENS.

Ryggmärgsstimulering

Man beräknar att mer än 15 000 SCS-implantationer årligen utförs i Nordamerika, Västeuropa och Australien. I Skandinavien behandlas ca 350 patienter; de första implantationerna gjordes här 1973 (Figur 2). Det råder numera stor enighet om att SCS är effektivt endast vid neurogen smärta. Då behandlingen appliceras mot blandsmärter vid vad som i amerikansk litteratur brukar benämnas »failed back surgery syndrome« (FBSS) eller »low back pain« är det i första hand den neurogena smärtkomponenten som kan påverkas [18]. En bidragande orsak till det ökade intresset för SCS under senare år är att metoden visat sig vara effektiv som behandling även av ischemisk smärta vid perifer cirkulationsinsufficiens i extremiteterna samt vid terapiresistent angina pectoris.

Trots att SCS nu varit i bruk i över tre decennier är de bakomliggande fysiologiska och biokemiska mekanismerna alltfjämt endast fragmentariskt kända. Detta har sannolikt hämmat metodens spridning och acceptans och försvårat dess vidare utveckling [18-20]. Mot bakgrund av att SCS kan möjliggöra effektiv behandling av smärttillstånd som är vanliga, och för vilka man annars har mycket litet att erbjuda, är det uppenbart att metoden alltfjämt är klart underutnyttjad.

Experimentella fysiologiska studier

Under 1970- och 1980-talen utfördes en rad djurförsök med syfte att belysa de neurofysiologiska mekanismerna bakom effekten av SCS. I dessa studier användes vanligen akuta nociceptiva stimuli (värme, nyp, starka elektriska stimuli) [21]. I dessa studier kunde man demonstrera att neuronal aktivitet i de spinala dorsalhorna och i tractus spinothalamicus som svar på perifer nociceptiv stimulering kunde hämmas av samtidig antidrom aktivering av baksträngarna [22, 23].

Enstaka studier indikerar att SCS åtminstone partiellt utövar sin effekt även via aktivering av supraspinala mekanismer [24].

De flesta av dessa tidiga studier har begränsad klinisk relevans, då de utförts på intakta försöksdjur med akut nocicep-



Figur 5. Röntgenbild av torakalryggen hos patient som behandlas med ryggmärgsstimulering för en svår ljumskneuralgi.

Den översta elektroden (a) anlades 1976 men slutade efter en tid att fungera, varför en andra elektrod (b) opererades in. Denna byttes senare mot en modernare, perkutant anlagd elektrod (c).

Patienten sökte åter våren 2000 på grund av att det uppstått ett kabelbrott. Hon uppgav då att hon alltfjämt – alltså 24 år efter det att behandlingen inletts – erfor god smärtlindring och var helt beroende av daglig stimulering.

tiv, perifer stimulering. För att efterlikna den typ av neuropatisk smärta som oftast svarar bra på ryggmärgsstimulering har vår forskningsgrupp (neurokirurgiska sektionen, Karolinska institutet) utfört en serie försök på djurmodell (råtta) av mononeuropati (partiell skada av ischiasnerven enligt Bennet och Xie [25] eller Seltzer och medarbetare [26]). Dessa djur utvecklar ökad känslighet för icke-smärtsam taktil stimulering av den nervlederade baktassen. Denna överkänslighet liknar den allodyni som ofta förekommer vid neuropatisk smärta. Behandling av vakna och fritt rörliga försöksdjur med SCS via ett implanterat elektrodsystem och med användande av »kliniska« stimuleringsparametrar kan effektivt blockera denna överkänslighet för svag taktil stimulering [27]. Effekten kan kvarstå under upp till en timme efter avslutad SCS.

Redan 1975 rapporterades [28] att SCS kan undertrycka allodyni och hyperestesi vid både taktil och termisk stimulering hos patienter med perifer nervskada. På basen av dessa försök har vi konkluderat att SCS synes ha en selektiv inhibitorisk effekt på abnorm funktion i den spinala projektionen av

Annons

Annons



Figur 6. Röntgenbild av skallen hos en patient med svår terapiresistent ansiktssmärta efter skada på n. trigeminus. Patienten hade tidigare behandlats med stimulering i sensoriska talamus och av trigeminusroten, med endast kortvarig effekt. En 4-polig stimuleringselektrod är anlagd över motsatt sidas motorkortex. Patienten har haft god smärtlindring sedan omkring tio år tillbaka. Stimuleringen ger inte upphov till några parestesier eller andra effekter.

A-fibrer till så kallade »wide-dynamic range« (WDR)-neuron. I en nyligen publicerad studie [29] fann vi i akuta försök att den patologiska hyperaktiviteten i WDR-neuron, både spontan och stimulusinducerad, kunde blockeras av SCS, och att denna effekt kvarstod under 10–20 minuter efter det att SCS avslutats. Genom en serie graderade lesioner av baksträngssystemet mellan ryggmärgselektroden och det segment där WDR-aktiviteten registrerades har vi kunnat visa att merparten av hämningen utövas på spinal nivå och omfattar några få segment.

Emellertid kvarstod en viss hämning även vid total destruktion av baksträngssystemet, vilket antyder att en mindre del av SCS-effekten kan förmedlas via supraspinala mekanismer medierade av descenderande, från baksträngsbanan skilda, bansystem.

Neurokemiska mekanismer

Det finns mycket få humanstudier av biokemiska korreler till effekten av SCS, och resultaten är delvis motsägande. Emellertid synes opioida mekanismer ej vara involverade, vilket stöds av det faktum att smärtlindringen inte reverseras av stora doser naloxon. Det finns skäl att påminna om att SCS är effektivt huvudsakligen vid smärttillstånd som ofta är opioidresistenta.

I akuta försök på normala djur (katt) visade Duggan och Foong [30] att SCS-inducerad inhibition av neuron i tractus spinothalamicus kunde motverkas av administrering av GABA_A-antagonisten bicuculline. Detta fynd väckte vårt intresse för den eventuella betydelsen av den inhibitoriska transmittorn GABA i effekten av SCS. Med mikrodialys kunde vi visa att den basala frisättningen av GABA i dorsalhornet är signifikant lägre hos de försöksdjur som uppvisade taktill allodyni efter perifer nervskada än hos intakta djur. Hos de djur där SCS medförde normalisering av de taktilla trösklarna fann vi en signifikant ökning av GABA-frisättningen. I den grupp som inte svarade på SCS med tröskelhöjning uteblev GABA-ökningen [31].

I en senare studie kunde vi påvisa en signifikant ökning av

frisättningen av excitatoriska aminosyror (glutamat och aspartat) i dorsalhornen hos råttor med taktill allodyni efter nervskada [32]. Vid ryggmärgsstimulering minskade frisättningen signifikant, men denna effekt av SCS kunde helt blockeras om man samtidigt administrerade en GABA_B-receptorantagonist [33].

Det förefaller således som om GABA-frisättning och aktivering av GABA_B-receptorn skulle kunna minska den patologiskt förhöjda frisättningen av t ex glutamat, och att denna restitution av transmittorbalansen skulle vara en komponent i blockeringen av taktill allodyni medelst SCS.

Adenosin, en annan neuromodulator som förekommer bl a i dorsalhornet, har i senare studier befunnits kunna påverka SCS på liknande sätt som GABA. SCS-effekten kan blockeras genom intratekal administrering av en adenosin A₁-receptorantagonist och, omvänt, kan man potentiella effekten av SCS på försöksdjur som inte svarar på enbart stimulering med en adenosinagonist [34]. Samma potentiell effekt har påvisats med såväl GABA_B-receptorantagonisten baklofen som gabapentin och efterföljaren pregabalin.

En sammanfattande framställning av vår nuvarande kunskap om verkningsmekanismerna vid SCS återges i Figur 3.

Möjligheten att förstärka effekten av SCS hos patienter som ej svarar på behandlingen trots tekniskt adekvat stimulering har utnyttjats kliniskt, och både baklofen och adenosin har med framgång prövats intratekalt med detta syfte [35]. Klinisk prövning med baklofen pågår för närvarande.

Mekanismer vid SCS mot ischemisk smärta

Ischemisk smärta är övervägande nociceptiv; den smärtlindrande effekten av SCS synes till väsentlig del bero på att SCS gynnsamt påverkar vävnadsischemin genom en perifer vasodilatation [20, 36]. Det finns dock en studie som antyder att effekten skulle kunna vara en följd av en direkt hämning av nociceptiv transmission i tractus spinothalamicus [37]. En annan förklaringsmodell har varit att antidrom aktivering av A-fibrer i dorsalerotterna skulle medföra en kärldilaterande effekt [38].

Emellertid har vår forskningsgrupp i flera studier visat att stimuleringseffekten till stor del är ett resultat av en hämning av sympatisk vasokonstriktoraktivitet, i synnerhet den som förmedlas av nikotinreceptorer i ganglierna och alfa₁-adrenoreceptorer perifert [39]. Senare amerikanska försök med något högre stimuleringsamplitud indikerar att effekten också kan förmedlas antidromt och är beroende av perifer CGRP-frisättning med närvaro av kväveoxid [40]. Andra fynd pekar mot att en antidrom effekt kan förmedlas även via snabba A-deltafibrer [41], och att den relativa betydelsen av olika tänkbara mekanismer beror på aktiveringsgraden i det autonoma nervsystemet.

Det är alltså klart huruvida den smärtlindrande effekten vid angina pectoris beror på lokal flödesökning i ischemiska områden i hjärtat, påverkan på afferent nervaktivitet eller på en minskning av syrebehovet i hjärtmuskelcellerna. Det finns dock för närvarande inga säkra fynd som visar en ökning eller redistribution av koronarblodflödet vid SCS.

Klinisk användning

Liksom vid andra former av stimuleringsbehandling kräver SCS aktiv medverkan av patienten, viss förståelse för hur smärtlindring kan åstadkommas och förmåga att handha apparaturen (Figur 4).

Patienten måste också bibringas en realistisk förväntan på behandlingsresultatet, eftersom smärtlindringen som regel är partiell och endast sällan fullständig. Detta utesluter stimuleringsbehandling vid även måttliga demenstillstånd och kan komplicera behandlingen både av patienter i hög ålder och då

Tabell I. Vanliga postoperativa neuralgier som ofta svarar på ryggmärgsstimulering.

Smärtlokal	Skadade nerver	Operation
Ljumske, hypogastrium	Ilioinguinalis Iliohypogastricus Genitofemoralis	Ljumskebräck Blindtarm Gynekologiska (Pfannenstiel)
Knä	Infrapatellaris	Knäkirurgi, inklusive endoskopi
Underben	Saphenus	Åderbräck, »stripping«
Vrist, fotrygg	Peroneus superficialis	Fotledsngrepp, särskilt efter trauma
Bröst- och bukvägg	Intercostalis Cutaneus abdominis	Torakotomi Buk- och njuringrepp
Armhåla, överarm	Thoracobrachialis	Bröstingrepp

kommunikationen läkare/patient försvåras av språkliga och kulturella barriärer.

Det är angeläget att framhålla att efter implantation av ett SCS-system är patient och behandlande läkare/klinik knutna till varandra under många år. Kommunikationen kan ibland inskränkas till telefonkontakter och byte av stimulator när batteriet är slut, men i många fall krävs omprogrammeringar och reoperationer på grund av elektroddislokation [42] (Figur 5).

En förutsättning för framgångsrik SCS-behandling är en noggrann smärtanalys. I synnerhet gäller detta då smärttillståndet är multifaktoriellt och då endast en eller några få smärtkomponenter kommer att kunna framgångsrikt behandlas. Patienten måste medvetandegöras om detta förhållande och försöka föreställa sig vad en sådan partiell effekt kan innebära i bl a funktionsvinst och ökad livskvalitet på lång sikt.

Det är väl känt att psykosociala faktorer är av stor betydelse vid varje form av behandling av kronisk smärta. Det finns klara belägg för att långtidsresultaten av SCS är betydligt bättre om patienturvalet har gjorts i samråd med smärtorienterad psykolog, men detta kan i praktiken genomföras endast vid enstaka smärtkliniker. Patienter med psykiska sjukdomar (depression, svår ångestneuros etc) eller som uppvisar utpräglat hysteroida/hypokondriska personlighetsdrag samt har missbruksproblematik bör ej komma ifråga för SCS-behandling.

Indikationer och behandlingsresultat

SCS kan ej bedömas vara en evidensbaserad behandlingsform. Trots att metoden varit i bruk i ca 30 år finns det endast en, ännu ej avslutad, prospektiv randomiserad studie. Placebokontrollerade studier i egentlig bemärkelse är ej möjliga att genomföra, eftersom en förutsättning för smärtlindring, på samma sätt som med TENS, är att patienten erfår parestesier som täcker det smärtande området.

Sedan början av 1970-talet har ett stort antal kliniska studier publicerats, utförda på förhållandevis väl definierade patientgrupper. Det är anmärkningsvärt att resultaten har varit mycket samstämmiga. I och med att långtidsbehandling med SCS numera regelmässigt genomförs endast efter peruktan teststimulering har resultaten väsentligt förbättrats, och betydelsen av en initial placeboeffekt kunnat reduceras. Det finns ett flertal studier som klart visar att de gynnsamma effekterna av SCS kan kvarstå under förvånansvärt lång tid, 5–15 år.

Smärta efter perifer nervskada. Denna typ av smärta anses av många vara den bästa indikationen för SCS, med goda möjligheter till tillfredsställelse och långvarig smärtlindring [43–46]. Denna åsikt delas emellertid inte av alla. Vissa författare redovisar relativt modesta resultat i fall av perifer neuropati jämfört med när smärtan beror på spinal rotskada [47].

Perifer nervskada med neuropatisk smärta, både spontan och framkallad, med allodyni, hyperalgesi etc uppstår vanligen som följd av trauma, kirurgiskt ingrepp (Tabell I), entrapment, inflammatoriska förändringar och metabola sjukdomar (t ex diabetes och uremisk polyneuropati). Skadan kan omfatta en större enskild nerv, t ex ulnaris-entrapment, eller smärre distala nervgrenar, som vid s k ärrsmärta. En särskild form av nervskadesmärta är vad som numera betecknas som komplexa regionala nervsyndrom (CRPS typ I, tidigare benämnt sympatisk reflexdystrofi, och typ II, kausalgi,).

Den mest omfattande studien av SCS vid perifer nervsmärta har publicerats av Lazorthes och medarbetare [46]. Långtidsresultaten (2–20 år) för de 132 patienter som opererats i Zürich och som ingick i studien rapporterades vara gynnsamma i 90 procent av fallen avseende såväl smärtlindring som allmän funktionsnivå och analgetikakonsumtion.

I en annan studie av 49 patienter med »perifer deafferenteringssmärta« hade initialt 36 ett gynnsamt svar [48]. Vid uppföljning 5,5 år senare erfor 57 procent av patienterna allmänt avsevärd smärtlindring (>75 procent).

I en metaanalys omfattande 11 studier från 1980-talet bedömdes 70 procent av patienterna med smärta efter perifer nervskada ha ett gott utfall [49]. Å andra sidan rapporterade Kumar och medarbetare [50] en serie om 30 patienter med perifer neuropatisk smärta, där bara 14 angav god smärtlindring vid långtidsuppföljning.

Vår egen erfarenhet av SCS under mer än 25 år bekräftar att smärta vid perifer nervskada är den bästa indikationen. I en retrospektiv undersökning från 1991 [42] fann vi att 27 av 38 patienter (70 procent) med sådan smärta allmänt regelbundet använde sin stimulator efter i genomsnitt sju (max 16) år (Figur 5).

Smärta vid spinal rotskada. I de flesta kliniska SCS-studier är lumbosakral rizopati den vanligaste diagnosen. Den anses av många också vara den bästa indikationen. Denna diagnos representerar i praktiken en blandsmärta; flera författare anger att SCS påverkar huvudsakligen den utstrålade neurogena smärtkomponenten.

Turner och medarbetare [51] har utfört en metaanalys av 39 studier (1967–1994) av SCS vid kronisk ryggsmärta. Det rörde sig uteslutande om retrospektiva studier utan randomisering. I genomsnitt genomgick 74 procent av patienterna efter provstimulering permanent implantation. Vid uppföljning (efter i genomsnitt 16 månader) rapporterade ca 59 procent av patienterna >50 procent smärtlindring. I en annan prospektiv multicenterstudie omfattande 219 patienter med »kronisk rygg- och bensmärta« som haft provstimulering genomgick 83 procent permanent implantation. Vid uppföljning ett år postoperativt hade 55 procent av patienterna »tillfredsställande kontroll av sitt smärttillstånd« [52].

En av de mest detaljerade och bäst utförda studierna är den av North och medarbetare [47]. Den omfattade 153 patienter med »postlaminektomisyndrom«. 87 procent fick permanent implantation efter provstimulering. Efter en genomsnittlig uppföljning om sju år bedömdes 50 procent av patienterna fortfarande ha tillfredsställande effekt. Endast patienter med en dominerande, utstrålade smärtkomponent i benen inkluderades i studien.

Vid centrala smärttillstånd beroende på skador i centrala

Annons

Annons

nervsystemet (ryggmärgsskador, syringomyeli etc) är resultaten övervägande negativa.

Intrakraniell stimulering

Under 1970- och 1980-talen publicerades en rad studier av intracerebral stimulering (ICS), ofta benämnd »deep brain stimulation« (DBS), som metod att behandla såväl cancerrelaterad smärta som andra former av terapieresistenta smärtor [53-55].

ICS har utvecklats i två riktningar svarande mot de två målregionerna för stimulering: talamus sensoriska kärna (VPM, VPL) och den periakveduktala grå substansen (PAG/PVG). Det är uppenbart att dessa två regioner kan modulera smärta genom aktivering av olika system och/eller mekanismer. Stimulering i sensoriska talamus synes vara selektivt effektiv för neuropatisk smärta, i dessa sammanhang ofta kallad deafferenteringssmärta, medan PAG/PVG-stimulering är verksamt främst vid nociceptiva eller komplexa smärttillstånd.

Nya retrospektiva studier har bekräftat gynnsamma långtidsresultat av stimulering i PAG/PVG vid behandling av nociceptiv smärta, t ex »lumbago« [56, 57].

Under det senaste decenniet har en ny form av CNS-stimulering blivit mycket uppmärksam: stimulering av precentrala motorkortex (Brodmann area 4). Denna terapi introducerades av en japansk grupp 1990 [58], som rapporterade goda resultat mot central smärta efter slaganfall, en smärta som annars är mycket behandlingsresistent. Motorkortexstimulering har visat sig kunna vara verksamt även vid smärtsam trigeminusneuropati och facial anaesthesia dolorosa [59, 60] (Figur 6). Smärtsam trigeminusneuropati kan ibland effektivt behandlas med stimulering direkt av trigeminusgangliet och rottrådarna med en via foramen ovale perkutant anlagd elektrod.

Slutsatser

Elektrisk stimulering av nervsystemet både perifert och centralt representerar en samling terapeutiska strategier som kan vara effektiva i väl selekterade fall där konventionell behandling befunnits vara verkningslös. Metoderna är generellt minimalt invasiva och reversibla men kräver noggrann uppföljning och regelbunden kontakt med behandlande klinik.

Den fysiologiska bakgrunden till metodernas effektivitet är fortfarande endast fragmentariskt känd, men aktuell forskning väntas påtagligt öka kunskapen de närmaste åren.

Referenser

- Hansson P, Lundberg T. Transcutaneous electrical nerve stimulation, vibration and acupuncture as pain-relieving measures. In: Wall PD, Melzack R, eds. Textbook of pain. Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1999: 1341-51.
- Carroll D, Tramer M, McQuay H, Nye B, Moore A. Randomization is important in studies with pain outcome: systematic review of transcutaneous electrical nerve stimulation in acute postoperative pain. *Br J Anaesth* 1996; 77: 798-803.
- Mannheimer C, Carlsson CA, Emanuelsson H, Vedin A, Waagstein F. The effects of transcutaneous electric nerve stimulation in patients with severe angina pectoris. *Circulation* 1985; 2: 308-16.
- Linderth B, Meyerson BA. Dorsal column stimulation: modulation of somatosensory and autonomic function. *Seminars in the Neurosciences* 1995; 7: 263-77.
- Lindblom U, Meyerson BA. Influence on touch, vibration and cutaneous pain of dorsal column stimulation in man. *Pain* 1975; 1: 257-70.
- Stiller CO, Cui JG, O'Connor WT, Brodin E, Meyerson BA, Linderth B. Release of GABA in the dorsal horn and suppression of tactile allodynia by spinal cord stimulation in mononeuropathic rats. *Neurosurgery* 1996; 39: 367-75.
- Cui JG, O'Connor WT, Ungerstedt U, Linderth B, Meyerson BA. Spinal cord stimulation attenuates augmented dorsal horn release of

excitatory amino acids in mononeuropathy via a GABAergic mechanism. *Pain* 1997; 73: 87-95.

- Cui JG, Linderth B, Meyerson BA. Effects of spinal cord stimulation on touch-evoked allodynia involve GABAergic mechanisms. An experimental study in the mononeuropathic rat. *Pain* 1996; 66: 287-95.
- Meyerson BA, Cui JG, Yakhnitsa V, Solveli A, Segerdahl M, Stiller CO et al. Modulation of spinal pain mechanisms by spinal cord stimulation and the potential role of adjuvant pharmacotherapy. *Stereotact Funct Neurosurg* 1997; 68: 129-40.
- Meyerson BA, Linderth B, Lind G. Ryggmärgsstimulering vid kronisk neuropatisk smärta. *Läkartidningen* 1991; 88: 727-32.
- Simpson BA. Spinal cord stimulation. *Pain Reviews* 1994; 1: 199-230.
- Lazorthes Y, Siegfried J, Verdier JC, Casaux J. La stimulation médullaire chronique dans le traitement des douleurs neurogènes. *Neurochirurgie* 1995; 41: 73-88.
- North RB, Kidd DH, Zahurak M, James CS, Long DM. Spinal cord stimulation for chronic, intractable pain: experience over two decades. *Neurosurgery* 1993; 32: 384-95.
- Kumar K, Toth C, Nath RK. Spinal cord stimulation for chronic pain in peripheral neuropathy. *Surg Neurol* 1996; 46: 363-9.
- Meyerson BA, Lindblom U, Linderth B, Lind G, Herregodts P. Motor cortex stimulation as treatment of trigeminal neuropathic pain. In: Meyerson BA, Ostertag C, eds. *Advances in stereotactic and functional neurosurgery*. Vol 11. Wien: Springer-Verlag, 1993: 150-3.

Fullständig referenslista kan erhållas från författarna.

SUMMARY

Peripheral and CNS stimulation applied in chronic therapy-resistant pain

Bengt Linderth, Björn Meyerson

Läkartidningen 2001; 98:5328-36

Severe neurogenic pain still constitutes a major problem since it is often resistant to conventional therapy. During the last 30 years electric activation of pain inhibitory mechanisms through stimulation both of peripheral nerves and of central nervous circuits has been used to great advantage. The simplest method of stimulation, transcutaneous electric nerve stimulation (TENS), is extensively used by physiotherapists as well as in pain clinics. The patient should always get his own stimulator for use at home.

TENS originally served as a screening method to identify patients suitable for spinal cord stimulation therapy (SCS). The main indication is severe neuropathic pain of peripheral origin, but SCS has also been found valuable in extremity ischemia as well as in refractory angina pectoris. The most severe cases of neuropathic pain may benefit from intracranial stimulation via electrodes placed stereotactically in the posteromedial thalamus or epidurally over the motor cortex.

Correspondence: Bengt Linderth, Dept of Neurosurgery, Karolinska sjukhuset, SE-171 76 Stockholm, Sweden (bengt.linderth@ks.se)