

INVASIV NEUROSTIMULERING VID NEUROPATISK SMÄRTA

Elektrisk ryggmärgsstimulering är den vanligaste invasiva neurostimuleringsmetoden. Den har god effekt på vissa typer av svår neuropatisk smärta som inte är tumörrelaterad, när medikamentell behandling är otillräcklig eller gett biverkningar.



BENGT LINDEROTH, professor, överläkare
 bengt.linderoth@karolinska.se
GÖRAN LIND, bitr överläkare
GASTÓN SCHECHTMANN, avdelningsläkare

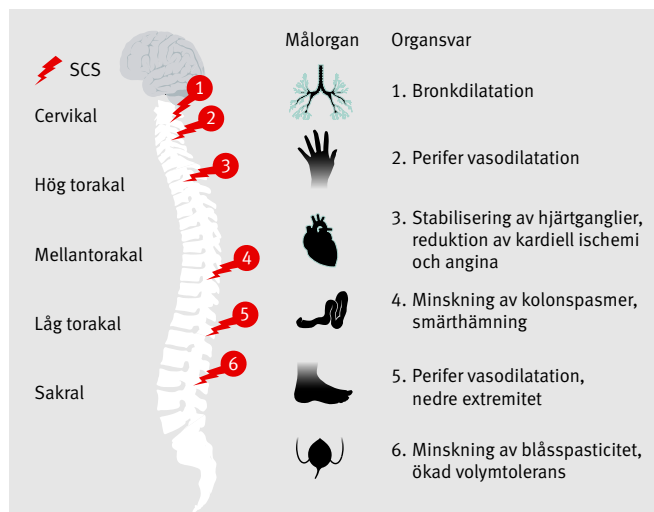
JALEH WINTER, specialistsjuksköterska; samtliga neurokirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Elektrisk stimulering av centrala nervsystemet för behandling av svåra smärttillstånd har varit i bruk sedan 1960-talet. Den vanligaste metoden i dag är elektrisk ryggmärgsstimulering (spinal cord stimulation, SCS). SCS var den första kliniska tillämpningen av portteorin (gate control theory) från 1965 [1], men den var faktiskt inte den första moderna tillämpningen av elektrisk stimulering i centrala nervsystemet för svåra neuropatiska smärttillstånd.

Redan i början av 1960-talet startade Gabriel Mazars i Paris försöksbehandling med elektrisk stimulering i sensoriska thalamus mot svår neuropatisk smärta, men detta blev inte känt och publicerat på engelska förrän på 1970-talet [2-4]. Den första rapporten om klinisk tillämpning anses i stället vara en amerikansk publikation från 1967, där man använt ryggmärgsstimulering vid en rad olika smärttillstånd och rapporterat framgångsrika behandlingsresultat [5].

Portteorin förutsade att aktivering av grovkalibriga fibrer, t ex i ryggmärgens baksträngar, skulle kunna hämma alla typer av smärtsignaler, men kliniska erfarenheter visade så småningom att SCS framför allt var effektiv vid neuropatiska smärttillstånd. Stimulering mot ryggmärgens dorsala omfång har visats ge upphov till olika effekter, beroende på vilken nivå den appliceras i (Figur 1). Således kan metoden också ha effekt på ischemisk smärta, och när det gäller denna typ av smärttillstånd (ischemisk smärta i extremiteter eller angina pectoris) anses metoden inte direkt verka på den smärtgenererande mekanismen utan primärt på den lokala ischemin. När denna hävs erhålls också lindring av smärttillståndet [6-8].

SCS är i dag den mest spridda av de invasiva neurostimuleringsmetoderna. Man räknar med att över 30 000 stimulatorer implanteras årligen runtom i världen, och av dessa beräknas



Figur 1. Schematisk figur av ryggmärgsstimulering applicerad på olika nivåer. Förutom att ha effekt på neuropatisk smärta kan stimulering ge förändringar i ett flertal organfunktioner medierat via modulation av lokal autonom aktivitet, dorsalrotsreflexer eller påverkan på viscerosomatiska reflexer. Vissa av dessa organsvar kan vara gynnsamma för individen och kan således användas terapeutiskt. Modifierad efter Linderoth och Foreman [6].

mer än 18 000 röra sig om implantationer av nya system. I Skandinavien har man beräknat att mer än 500 system läggs in varje år, därav ca 380 i Sverige, varav 200 beräknas vara nya system medan övriga är stimulatorbyten (byte av »batteri«).

Inom ramen för denna översikt om invasiv neurostimulering kommer vi mot slutet att ge en kort redogörelse för övriga invasiva neurostimuleringsmetoder: perifer nervstimulering, intracerebral stimulering och motorkortexstimulering. Fokus

SAMMANFATTAT

Invasiv elektrisk stimulering vid neuropatisk smärta bör erbjudas patienter med nervskadesmärta som inte får adekvat smärtlindring med farmakoterapi eller metoder som transkutan elektrostimulering (TENS).

Ryggmärgsstimulering är den mest spridda metoden, och mer än 500 stimuleringsystem anläggs varje år i Skandinavien.

Metoden är relativt enkel, och patienterna opereras delvis i lokalbedövning.

Efter implantation av elektrodsystemet följer en testperiod i patientens hem innan beslut fattas om implantation av en neuropacemaker.

Cirka 60–75 procent av testade patienter har så stor nytta av stimuleringen att de önskar permanent implantation. Patienten sköter sedan själv sin

neuropacemaker via fjärrkontroll.

Nyligen har kontrollerade, randomiserade studier publicerats som klart visar att behandlingsmetoden är överlägsen konventionell behandling av kvarstående neuropatisk smärta efter ryggoperation. Europeiska behandlingsrekommendationer för olika neurostimuleringsmetoder har likaså publicerats.

Här redovisas evidens för effekten av ryggmärgsstimulering vid kvarstående benskärta efter ryggoperation och vid komplexa regionala smärtsyndrom, CRPS.

Metodens stora fördelar är att den är minimalt invasiv, reversibel och har få biverkningar. Dock är initialkostnaden relativt hög, men flera studier visar att denna kostnad betalar sig inom 2–3 år.

för artikeln förblir emellertid SCS, eftersom det är den mest använda metoden och dessutom den enda där randomiserade studier har givit säkrare information om metodens effektivitet.

Patienturval

Huvudindikation för SCS är svår, livskvalitetsnedsättande smärta på grund av perifer nervskada där farmakologisk behandling varit verkningslös eller givit svåra biverkningar [9]. Smärtan kan vara orsakad av trauma med perifer nervskada (kausalggi) eller vara iatrogen och uppkommen efter en operation där en nerv skadats. Även smärta vid polyneuropati, t ex orsakad av diabetes, kan svara bra [10].

Den vanligaste indikationen i USA är smärta i lumbosakrala segment, dvs i benet, ofta med en komponent i länd-korsrygg. Tillståndet har tidigare kallats »failed back surgery syndrome» (FBSS), eftersom det ofta består i kvarstående smärta efter diskbräcks- eller fusionsoperation. Det bör dock betonas att liknande smärttillstånd kan förekomma helt utan föregående kirurgiska ingrepp och att uttrycket FBSS därför kan vara missledande. Smärta som innefattar autonoma komponenter, s k komplexa regionala smärtsyndrom, både typ 1 och typ 2, kan vara bra indikationer, liksom smärta efter amputation, både stump- och fantomsmärta, under förutsättning att man kan erhålla parestesier i den smärtande kroppsdelen eller fantomet vid stimulering.

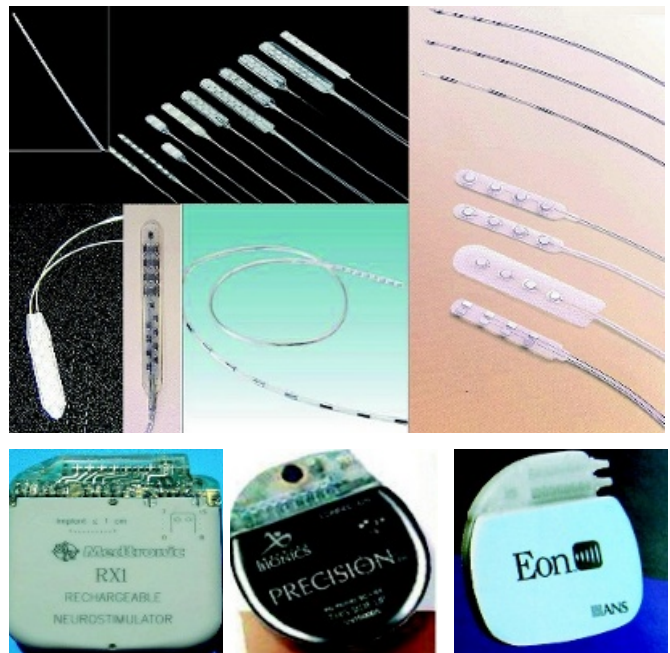
Ett mer växlande utfall kan man se vid postherpetisk neuralgi och interkostal neuralgi. Smärta som berör kroppens medellinje, särskilt låga perianala eller genitala områden, svarar sämre på stimulering, och smärttillstånd som beror på skador på ryggmärg och i hjärna eller som orsakas av komplett avulsion av nervrötter brukar oftast inte svara alls. I själva verket synes en förutsättning för ett positivt behandlingsutfall vara att lemnisksystemet, dvs de grova A-betafibrerna i baksträngarna som emanerar från det smärtande området, är något så när intakta. Patienter som upplever svår smärta från ett område som är helt denerverat brukar sällan eller aldrig få lindring inom just detta område [11, 12].

Operationsteknik

SCS-elektrodena placerades i början innanför eller mellan durabladen, men numera läggs alla SCS-elektroder in epiduralt. Den ursprungliga tekniken med öppen kirurgisk inläggning på nedsövd patient har ersatts med tunna kabelliknande elektroder, som kan opereras in perkutant. De flesta elektroder för perkutant bruk är flerpoluta och förs in i epiduralrummet under lokalbedövning.

Vanligaste uppläggning på operationsbordet är bukläge, där man efter ett litet insnitt i huden punkterar epiduralrummet med s k loss-of-resistance-teknik. Intraoperativ röntgen genomlysning används för att med olika ledare styra elektroden upp till det önskade läget. Under operationen används provstimulering med sterila kablar för att konfirmera att elektrodläget är optimalt. Det är vid detta test viktigt att patienten inte är sederad utan klart kan beskriva var parestesierna upplevs. När parestesitäckning av smärtområdet uppnåtts fixeras elektroden till de strama paravertebrala ligamenten och ansluts via en temporär perkutan kabel till en extern stimulator.

Plattelektroder (surgical leads) används när man haft problem med dislokation av en tidigare anlagd kabelelektrod eller när man av andra skäl önskar en mer säker fixation i epiduralrummet. Metallpolerna är här ingjutna i en silikonplatta, som via en liten laminotomi skjuts in på avsedd plats i epiduralrummet. Ett flertal olika modeller med olika antal och placeringar av stimuleringspolerna finns (Figur 2). Operationen gjordes tidigare i allmän narkos, vilket omöjliggjorde intraoperativ prov-



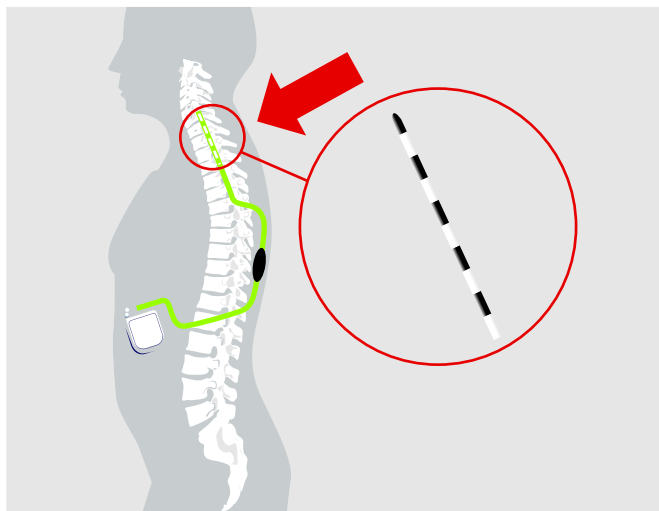
Figur 2. Överst: Exempel på multipolära elektrodotyper av olika fabrikat, både perkutana och plattelektroder. Nedan: Olika fabrikat av moderna återladdningsbara pulsgeneratorer. Återgivna med tillstånd av respektive tillverkare: Medtronic (vänster), Boston Scientific (mitten) och ANS (höger).

stimulering, eller i lokalanestesi med lätt sedering, vilket ofta var en belastning för patienten. Numera har man funnit att denna typ av elektrodläggning, inklusive intraoperativ provstimulering, kan göras i spinalanestesi [13].

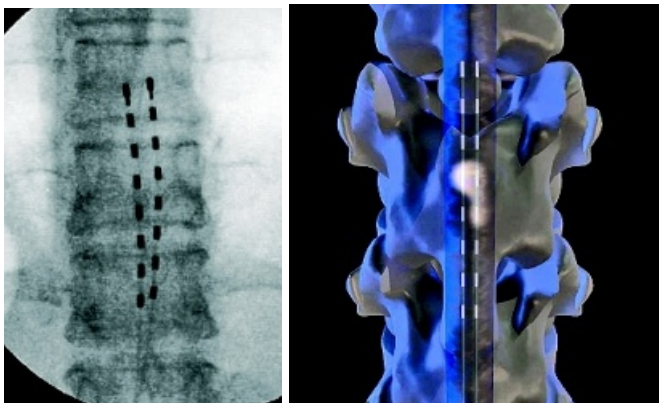
Vid neuropatiska smärttillstånd använder man vanligtvis en provperiod med perkutan kabel, där patienten får prova stimulering i hemmet i 1–3 veckor under samtidig skattning av smärtan före och efter stimulering. Det synes vara ett rekvisit att parestesierna täcker hela, eller nästan hela, det smärtande området. Ett vanligt krav är att minst 80 procent av smärtområdet ska täckas, och för att ett behandlingsutfall ska vara framgångsrikt brukar en minskning av smärtskattningen med minst 50 procent krävas. Behandlingsteamet har kontakt med patienten under provningsperioden, och man bestämmer därefter om man ska permanentansluta patienten till en implanterad neurostimulator eller avlägsna elektroden.

Under 1980-talet ersattes de tidigare monopolära elektrodena av fyrpoliga, och under 2000-talet har multipolära (8–16 poler) elektroder blivit allt vanligare. Figur 2 visar exempel på moderna impulsgeneratorer. Figur 3 visar ett komplett SCS-system implanterat i patient. Stimulatorer med flera kanaler har också givit möjlighet att använda dubbla elektroder, där man kan applicera stimulering även mellan de separata elektrodena. Vidare har multiprogrammering introducerats, dvs patienten kan välja flera olika kombinationer av stimulerings-

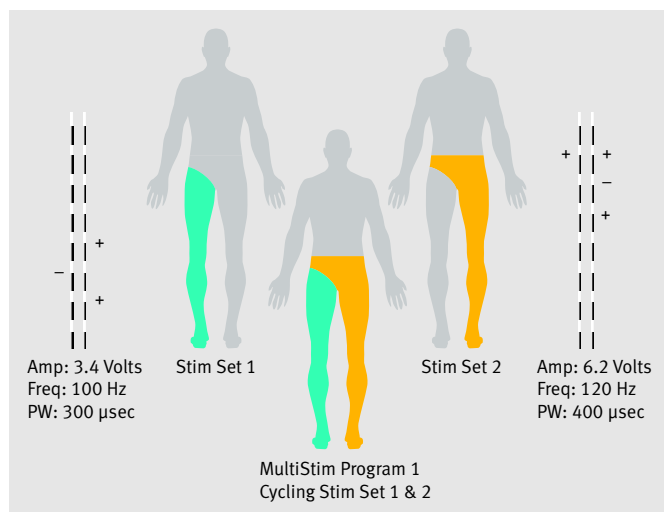
»Ryggmärgsstimulering är för närvarande sannolikt en underutnyttjad metod. Dessutom visar studier att SCS faktiskt ofta upplevs som en lindrig behandling av patienter som tidigare prövat farmakoterapi under lång tid – ibland med avsevärda biverkningar.«



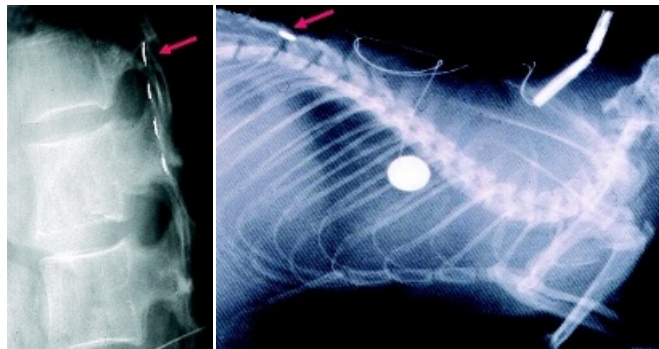
Figur 3. Schematisk bild av ett komplett system med multipolär elektrod placerad högt torakalt, förbindelsekabel och pulsgenerator implanterade för permanent användning. Modifierad efter Linderoth och Foreman [6].



Figur 4. Komplex stimulering via dubbla multipolära elektroder.



Figur 5. Användning av flera elektroder och stimuleringsprogram kan ge täckning av mer komplicerade och utbredda smärtområden. Ett exempel ges här. (Återgivna med tillstånd av respektive tillverkare, Medtronic, ANS och Boston Scientific.)



Figur 6. Jämförelse av röntgenbilder. Fyrpolig plattelektrod på människa (till vänster) och monopolärt miniatyrsystem implanterat på råtta (till höger). Modifierad efter Linderoth och Foreman [6].

poler. Detta ger möjlighet att täcka större kroppsytor med parestesier och också att ge parestesier både vid kroppens mittlinje och ut i en extremitet (Figur 4 och 5).

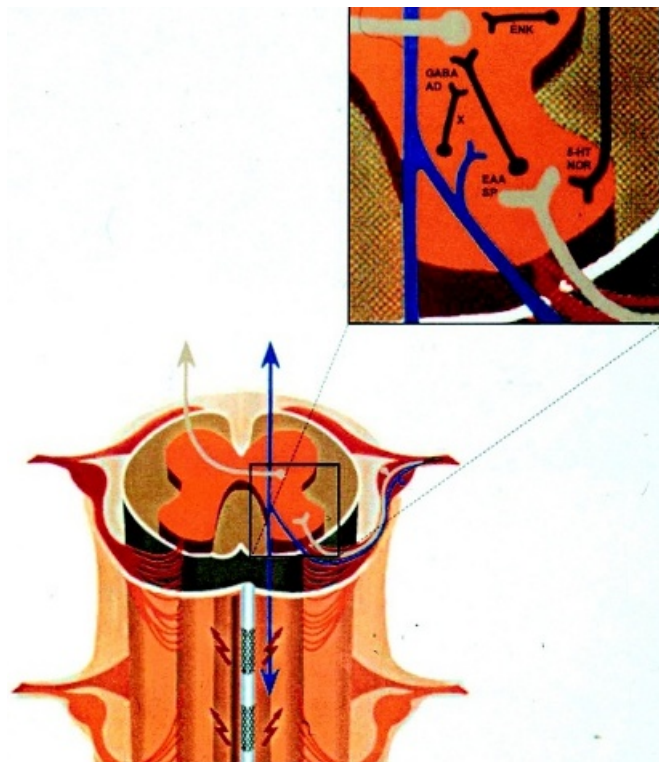
I Sverige har de flesta systemen litiumbatterier, som vanligen räcker 2–5 år, och endast en mindre del består av mer kostsamma återuppladdningsbara stimulatorer. Däremot beräknas ca 70 procent av de stimulatorer som för närvarande implanteras i USA vara återuppladdningsbara, medan frekvensen inom EU generellt beräknats till ca 10 procent. Anledningen till de lägre siffrorna i Europa är rimligen den höga initialkostnaden, men det kommer sannolikt att visa sig att över den tid fabrikanterna garanterar funktionen hos ett återladdningssystem blir implantation av ett sådant lönsamt, både för patienten och för samhället.

Verkningsmekanismer

Effekten av SCS på neuropatisk smärta har studerats framför allt på råttmodeller med olika typer av partiell skada av nervus ischiadicus, där djuret redan kort tid efter nervskadan utvecklar tecken på ökad känslighet för icke-nociceptiv mekanisk och termisk stimulering. Forskargruppen vid institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet, och neurokirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, har i ett flertal studier kartlagt möjliga verkningsmekanismer för SCS.

På djur som utvecklar överkänslighet implanteras ett miniatyrsystem för SCS, vilket möjliggör studier av effekten av stimulering på vakna och fritt rörliga djur (Figur 6) och också studier av de deltagande neurokemiska mekanismerna genom intratekal administration av receptorantagonister och -agonister via permanent implanterade spinala katetrar. SCS har visat sig kunna minska, eller helt blockera, den av nervskadan orsakade överkänsligheten, vilket således efterliknar vad man kan observera på patienter [6, 8, 14]. Vi har funnit att denna effekt är beroende av GABA-erga mekanismer, eftersom den kan blockeras eller förstärkas av GABA-B-receptorantagonister respektive -agonister.

Vid elektrisk aktivering av ryggmärgens baksträngar frisätts sannolikt en rad olika ämnen, både neurotransmittorer och andra substanser, där endast en del är relevanta för en viss effekt. Det finns indicier på att signalsubstansen adenosin deltar i effekten liksom acetylcolin, framför allt via muskarinreceptorerna (Figur 7 och 8). Som en direkt klinisk applikation av dessa studier har vi i en klinisk långtidsstudie demonstrerat att det är möjligt att förbättra smärtlindringen med SCS, i fall där denna är otillräcklig, med samtidig administration av GABA-B-agonisten baklofen via en implanterad pump och att denna förstärkta effekt kvarstår i många år [15, 16]. Pågående forskning



Figur 7. Schematisk figur som visar hur en dorsalt anlagd SCS-elektrod aktiverar baksträngarna både orto- och antidromt. Den ortodroma aktiviteten ger så småningom parestesier när den når cortex via lemniscsystemet. Den antidroma fortledningen anses inducera aktivering av hämmande neuronala kretsar i bakhornet som antas ligga bakom de smärtlindrande effekterna av SCS. Modifierad efter Cui JG. Spinal cord stimulation in neuropathy [dissertation]. Stockholm: Karolinska institutet; 1999.

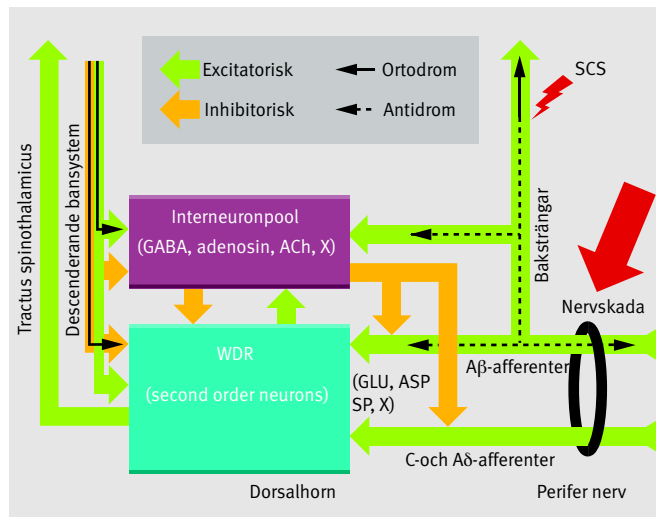
avser att ytterligare kartlägga verkningsmekanismerna och att belysa om endast segmentella mekanismer, omfattande några få ryggmärgssegment, är nödvändiga för att få smärtlindrande effekt eller om en sk supraspinal loop via hjärnstammen, som aktiverar descenderande inhibition, är en viktig del i verkningsmekanismen [17].

Behandlingsresultat

De allra flesta studier av SCS är retrospektiva, icke-randomiserade och innefattar inte kontrollgrupper eller försök att göra undersökaren blind för om patienten haft stimulering eller inte under en period. Kravet på att patienten ska känna parestesier inom det smärtande området gör dessutom att dubbelblindstudier inte är möjliga när det gäller neuropatiska smärttillstånd. Inom området ischemisk smärta, i synnerhet angina, har man däremot kunna göra studier med subliminal stimulering och ändå sett en viss effekt [18].

Inom området neuropatiska smärttillstånd finns kontrollerade studier hittills endast inom två områden. Det rör sig dels om smärta i rygg och nedre extremitet, med eller utan föregående ryggoperation (FBSS), dels om komplexa regionala smärt syndrom (CRPS, complex regional pain syndrom), typ 1, dvs utan definierbar nervskada men i övrigt uppfyllande kraven för ett regionalt smärt syndrom med inslag av dysautonomi etc.

SBU har genomfört en systematisk litteraturöversikt av metoder för behandling av långvarig smärta [19]. I denna rapport har man värderat effekten av ryggmärgsstimulering vid olika smärttillstånd och poängsatt evidensstyrkan i olika studier



Figur 8. Aktiveringen av mekanismer i ryggmärgens bakhorn i detalj. Figuren visar schematiskt de olika hämningsmekanismer och transmittorer som diskuteras i texten. Den antidroma aktiveringen når bakhornet via baksträngskollateralerna. Här aktiveras hämmande interneuron (bl a GABA-erga, adenosinerga och kolinerga). Dessa frisätter transmittorer, som i sin tur hämmar frisättningen av excitatoriska aminosyror (glutamat, aspartat), som är förhöjda i dessa hyperexciterade dorsalkorn. Vidare ger ortodrom aktivering via kollateralerna och lokala kretsar i hjärnstammen upphov till en descenderande hämning, troligen förmedlad via frisättning av serotonin och noradrenalin i bakhornet. Modifierad efter Meyerson och Linderoth [8].

(Fakta 1). I en annan nyligen utkommen publikation från European Federation of Neurological Societies (EFNS) [20] har man gått igenom litteraturen från 1968 till 2006 gällande ett flertal neurostimuleringsmetoder (Fakta 2).

Vad gäller neuropatisk smärta efter ryggoperation har den sk PROCESS-studien [21] nyligen publicerats. Det är en multicenterstudie med 100 randomiserade ryggpatienter med huvudsakligen bensmärta av neuropatiskt ursprung, fördelade antingen till bästa konventionella medicinska behandling eller till ryggmärgsstimulering. I den grupp som randomiserats till SCS upplevde 48 procent smärtlindring överstigande 50 procent, medan endast 9 procent i gruppen med bästa konventionella behandling rapporterade detta.

Förutom neuropatisk bensmärta efter ryggoperation [21], där man funnit att SCS är mer effektiv än konventionell medicinsk behandling och mer effektiv än reoperation [22] (evidensstyrka 2), är CRPS-1 det enda neuropatiska tillstånd för vilket en prospektiv randomiserad intention-to-treat-studie föreligger [23, 24]. 67 procent av de SCS-behandlade CRPS-patienterna svarade på terapin enligt en visuell analogskala, vilket gav signifikant skillnad till den konventionellt behandlade gruppens nackdel i initialskedet.

Den procentuella andel patienter som rapporterar smärtlindring överstigande 50 procent ligger genomsnittligt mellan 50 och 70 procent sett över ett antal studier från 1980- och 1990-talen. SCS har också vid upprepade tillfällen visat sig bättre än reoperation vid smärta som kvarstår efter ryggoperation [22]. Efter permanentimplantationen av systemet minskar inte sällan behandlingseffektens storlek något under det första året. I en studie rapporteras att ett år efter start av SCS upplever 50–74 procent av patienterna lindring av den preoperativt skattade smärtan [25]. De flesta av dessa patienter uppvissade också en ökning av ADL-förmågan.

För barn (<15 år) med svår CRPS typ 1 finns också rapporter

FAKTA 1. SBU:s gradering av evidensstyrka

Evidensstyrka 1 – Starkt vetenskapligt underlag.

- En slutsats med styrka 1 stöds av minst två studier med högt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget.

Evidensstyrka 2 – Måttligt vetenskapligt underlag.

- En slutsats med styrka 2 stöds av minst en studie med högt bevisvärde och två studier med medelhögt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget.

Evidensstyrka 3 – Begränsat vetenskapligt underlag.

- En slutsats med styrka 3 stöds av minst två studier med medelhögt bevisvärde i det samlade vetenskapliga underlaget.

För samtliga evidensgrader innebär studier som talar emot slutsatsen att evidensstyrkan kan bli lägre.

Otillräckligt vetenskapligt underlag betyder att det saknas studier som uppfyller kraven på bevisvärde. Då anses det vetenskapliga underlaget vara otillräckligt för att slutsatser ska kunna dras.

Motsägande vetenskapligt underlag betyder att det finns olika studier som har samma bevisvärde men vilkas resultat går isär. Då anges det vetenskapliga underlaget som motsägande och inga slutsatser kan dras.

FAKTA 2. EFNS evidensgradering och rekommendationer

Klass I: En statistiskt adekvat prospektiv randomiserad studie där man undersöker utfall i en representativ population eller en adekvat systematisk översikt av prospektiva randomiserade kontrollerade kliniska studier med utvärdering av utfall av en tredje part i representativa populationer.

Klass II: Prospektiva kohortstudier på matchade grupper i en representativ population med utfall utvärderat av en tredje part i en studie som tillgodoser höga krav eller en randomiserad kontrollerad studie i en representativ population som inte uppfyller ett av fem bedömningskriterier [20].

Klass III: Alla andra kontrollerade studier (inkluderande väldefinierade naturalförloppsstudier eller på patienter som tjänar som sina egna kontroller) i en representativ

population, där utfallsbedömningen är oberoende av patientbehandlingen.

Klass IV: Evidens från okontrollerade studier, fallserier, fallbeskrivningar eller bedömningar av experter på området.

Rekommendationer

Nivå A: Klarlagd som effektiv, ineffektiv eller skadlig i åtminstone en övertygande klass I-studie eller i åtminstone två konsistenta och övertygande klass II-studier.

Nivå B: Sannolikt effektiv behandling, ineffektiv eller skadlig. För detta krävs åtminstone en övertygande klass II-studie eller överväldigande evidens av klass III-data.

Nivå C: Sannolikt effektiv, ineffektiv eller skadlig. Denna rekommendation kräver åtminstone två övertygande klass III-studier.

om påfallande goda resultat [26], men det rör sig här om selekterade fall i serier utan randomisering och annan kontroll. Remarkabelt är att man i en del av dessa pediatrika fall synes kunna erhålla en utläkning av besvären och att man således kan avsluta SCS-behandlingen efter några år [26].

Många patienter får vänta lång tid och genomgår många andra behandlingsförsök innan ryggmärgsstimulering provas. Kumar och medarbetare har visat att om behandling med SCS påbörjas mer än fem år efter smärtans uppkomst minskar frekvensen lyckade fall (över 50 procent smärtlindring) till under 50 procent [27]. Vid start av SCS-behandling efter 15 år lig-

ger behandlingsutfallet under 10 procent lyckade fall. När försök med läkemedelsbehandling givit otillräckligt utfall eller biverkningar gäller det således att pröva SCS på patienten relativt snart efter smärtdebuten [9].

SCS är också en minimalt invasiv metod. Den är reversibel, dvs man kan ta bort elektroden utan att skada patienten om man inte är nöjd med utfallet av teststimuleringen. Metoden har också låg komplikationsfrekvens [28]; infektionsfrekvensen är ca 3 procent (hudinfektion i anslutning till stimulator-dosan) [11, 12].

Övriga invasiva stimuleringsmetoder

Perifer nervstimulering var också en initial klinisk applikation av portteorin och var egentligen också den kliniska metod som först prövades av Patrick Wall och William Sweet 1967 [29]. Därefter har applicering av elektroder i närheten av grova nervstammar praktiserats endast vid några få centra, men efter en publikation av Weiner och medarbetare [30] har ett förnyat intresse uppstått. Metoden är effektiv i selekterade fall av neuropatisk smärta från en enskild nervs försörjningsområde. Metoden kan användas med antingen perkutan eller öppen teknik. En stimuleringselektrod appliceras i närheten av en grövre nervstam, och vid stimulering ska parestesier uppstå i nervens försörjningsområde.

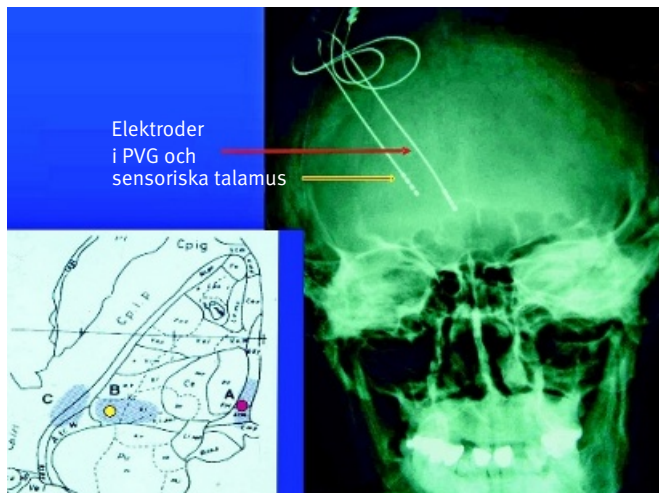
Den vanligaste applikationen är vid occipitalisneuralgi. Också vid postherpetisk neuralgi och skador på perifera trigeminalgrenar har man applicerat perifer nervstimulering med goda resultat, men endast små serier av patienter har redovisats [30, 31]. På grund av att endast några få fallstudier omfattande totalt 202 patienter har hittats i litteraturen kan EFNS inte dra några säkra slutsatser beträffande metodens användbarhet.

Intracerebral stimulering (deep brain stimulation, DBS) är i Sverige en rutinmetod när det gäller rörelserubbningar (essentiell tremor, Parkinsons sjukdom m m). Däremot används DBS numer sällan som smärtbehandling. Metoden har en påvisad effekt i utvalda fall, och man börjar alltid med perkutan provstimulering innan permanentanslutning sker. En metaanalys av olika DBS-målpunkter har utförts [32] som visar att stimulering i periventrikulär eller periakveduktal grå substans (PVG/PAG) har givit bättre resultat än stimulering i sensoriska talamus, 79 vs 58 procent.

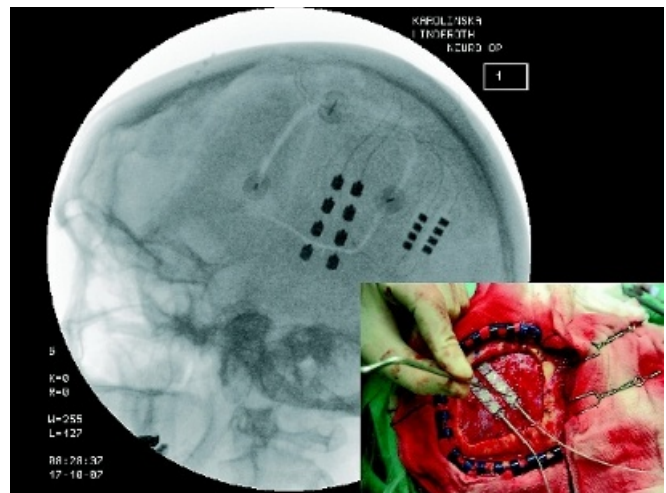
Man måste dock betänka att stimulering i PVG applicerades på patienter med nociceptiva eller »blandade smärttillstånd« som »FBSS«, där ryggkomponenten dominerade, eller andra nociceptiva smärttillstånd. Sensorisk talamusstimulering, däremot, används vid svår deafferenteringssmärta, som ju också är erkänt svårbehandlad oavsett metod. Detta styrks av en metaanalys [33], omfattande totalt 1 114 patienter. I denna studie var sensorisk talamusstimulering effektiv i 56 procent av fallen med neuropatisk smärta, medan PVG-stimulering fungerade i endast 23 procent av fallen. Vid nociceptiva smärttillstånd var utfallet 0 procent för talamusstimulering och 59 procent för PVG-målpunkten.

Under de senaste åren har ett nyvaknat intresse för DBS uppkommit när det gäller central och svår deafferenteringssmärta (t ex post stroke-smärta och svår trigeminusneuropati) [34] (Figur 9). I EFNS rekommendationer ger man svagt positiv evidens för att använda DBS vid perifer neuropatisk smärta inklusive smärta efter amputation och vid trigeminusneuropati (klass IV).

Motorkortexstimulering mot tidigare svårbehandlade neuropatiska smärttillstånd presenterades först av Tsubokawa och



Figur 9. Frontal röntgenbild på en patient med stimuleringselektroder i sensoriska talamus och i PVG och stereotaktisk atlasbild (horisontellt snitt genom hjärnan i höjd med kommissurena), där målpunkter för smärtbehandling lagts in. Rött: PVG/PAG. Gult: Sensoriska talamus. Modifierad efter Simpson et al [12].



Figur 10. Lateral röntgenprojektion på en patient med två plattelektroder lagda över motorkortex. Lilla bilden från operationstillfället visar elektrodernas extradurala placering.

medarbetare [35, 36], följt av Meyerson och medarbetare [37] och var baserad på observationer att elektrisk aktivering av motsatt sidas motorkortex attenuerade abnorm talamisk hyperaktivitet efter lesion i spinothalamicus-systemet på katt. Man antog att stimuleringen av motorkortex involverade retrograd aktivering av somatosensoriska kortext via kortikala laterala axoner. Senare forskning har emellertid mer pekat mot att den smärtinhiberande effekten förmedlas via talamus, och PET-studier och studier av sensomotoriska reaktionspotentialer (SEP) har inte visat aktivering av sensorisk kortext under motorkortexstimulering [38].

Huvudindikationerna för motorkortexstimulering har varit svår neuropatisk smärta inom trigeminusområdet och central (post-stroke) smärta. Utfallet är bättre när det gäller smärta på grund av trigeminusskada, 50–80 procent, än när det gäller central post-stroke-smärta, 40–50 procent [39, 40] (nivå C-evidens enligt SBUs och EFNS rekommendationer, jämför Figur 10).

Slutsatser

Invasiv neurostimulering sträcker sig från perifer nervstimulering till stimulering av kopplingsstationer i hjärnan och till aktivering av descenderande centrala system (PAG/PVG-stimulering). Det främsta exemplet på framgångsrik neuromodulationsterapi är användning av SCS vid perifer nervskada/rotskada och vid komplexa regionala smärtsyndrom, där emellertid nervskada inte alltid kan påvisas.

Problem med blindning i studier gör att evidensnivån är förhållandevis låg, men på senare tid har randomiserade prospektiva studier publicerats som stödjer uppfattningen om metodens användbarhet vid perifera neurogena smärttillstånd. En fördel med metoden är att den är minimalt invasiv och reversi-

bel, har få biverkningar och har låg risknivå. Initialkostnaden för utrustningen är relativt hög och kommer att bli högre när flerpoliga dubbelektrodsystem och mer komplicerade stimulatorer kommer till användning.

Emellertid ger denna förbättrade teknik oss möjligheter att behandla mer komplicerade smärttillstånd, och på lång sikt kommer sannolikt återuppladdningstekniken att löna sig. Redan nu visar flera studier att SCS 2–3 år efter behandlingsstart blir mer lönsam än konventionell behandling [27, 41]. Ryggmärgsstimulering är för närvarande sannolikt en underutnyttjad metod. Dessutom visar studier att SCS faktiskt ofta upplevs som en lindrig behandling av patienter som tidigare provat farmakoterapi under lång tid – ibland med avsevärda biverkningar.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Bengt Linderoth har forskningsstöd från Medtronic Europe SARL.*

REFERENSER

- Linderoth B, Foreman R. Mechanisms of spinal cord stimulation in painful syndromes: Role of animal models. *Pain Medicine*. 2006;7(S1): S14-26.
- Meyerson B, Linderoth B. Mode of action of spinal cord stimulation in neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage*. 2006;31:(4 Suppl):S6-12.
- Lundberg D, Boivie J, Gerdle B, Gullacksen A, Johansson E, Kristiansson M, et al. Instrumentmetoder. I: Metoder för behandling av långvarig smärta. Stockholm: SBU; 2006. p. 325-61. SBU-rapport.
- Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP, et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2007; 14(9):952-70.
- Kumar K, Taylor RS, Jacques L, El-dabe S, Meglio M, Molet J, et al. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain*. 2007;132(1-2):179-88.