

Neurostimulační metody v léčbě bolesti

MUDr. Jitka Fricová¹, prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc.²

¹UK v Praze, 1. LF, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Centrum pro léčbu bolesti, Praha

²UK v Praze, 3. LF, Ústav normální, klinické a patologické fyziologie, Praha

Článek přináší přehled neurostimulačních metod používaných v algeziologii při léčbě farmakorezistentní chronické bolesti. Existují dva typy neurostimulačních metod – invazivní a neinvazivní. U všech metod je stručně popsán jejich fyziologický a patofyziologický mechanismus, dále technické parametry stimulace a nejčastější a obvyklé indikace. Invazivní metody představuje: periferní nervová stimulace (PNS), míšní stimulace (SCS – spinal cord stimulation) s největší terapeutickou šíří a z dalších vybraných metod, MCS (Motor cortex stimulation). Neinvazivní stimulační metody jsou TENS (transkutánní elektrická nervová stimulace), rTMS (repetitivní transkraniální magnetická stimulace) a tDCS (transkraniální stimulace stejnosměrným proudem). Kromě léčebných indikací jsou popsány také jejich výhody a nevýhody. Na závěr jsou uvedena pracoviště v České republice, kde se tyto metody provádějí.

Klíčová slova: chronická bolest, metodika, patofyziologie a indikace invazivních a neinvazivních neurostimulačních metod.

Neurostimulation methods in the treatment of chronic pain

This article describes the neurostimulation methods used in the treatment of chronic intractable pain. There are two types of neurostimulation methods-invasive and noninvasive. For all methods are briefly described their physiological and pathophysiological mechanisms, technical parameters of stimulation and treatment indications. Invasive methods are: peripheral nerve stimulation (PNS), spinal cord stimulation (SCS), Motor Cortex Stimulation. (MCS) Non-invasive stimulation methods are: transcutaneous electrical nervous stimulation (TENS), repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). Besides indications are described their advantages and disadvantages. There are mentioned the special centres in the Czech Republic, where these methods are implemented.

Key words: chronic pain, methodology, pathophysiology and indications of -invasive and non-invasive neurostimulation methods.

Neurol. praxi 2013; 14(5): 244–246

Seznam zkratk

CGRP – calcitonin gene related peptide

DBS – deep brain stimulation

FBSS – failed back surgery syndrome

GABA – gamaaminomáselná kyselina

MCS – motor cortex stimulation

PNFS – peripheral nerve field stimulation

PNS – periferní nervová stimulace

rTMS – repetitivní transkraniální magnetická stimulace

SCS – míšní stimulace

tDCS – transkraniální stimulace stejnosměrným proudem

TENS – transkutánní elektrická nervová stimulace

V současnosti mají neurostimulační metody v léčbě bolesti největší využití a přínos pro pacienty trpící farmakorezistentní chronickou bolestí. V budoucnosti se dá předpokládat, že neurostimulační metody nebudou indikovány až po vyčerpání veškeré terapie, ale naopak budou na prvních místech indikačního žebříčku. Chronická bolest se vyskytuje průměrně u 30 % dospělé populace, ačkoli někteří autoři prezentují číslo nižší okolo 10 %, zatímco jiní naznačují, že by se mohlo jednat o prevalenci až 50 %, a to hlavně ve vyspělých státech (Johannes et al., 2010). Diskutované neurostimulační metody se používají zejména pro farmakorezistentní chronické bolesti, kdy dlouhodobá léčba byla neúčinná (Simpson, 2003). U pacientů

s chronickou neuropatickou bolestí, která trvá déle než 6 měsíců a obvykle je refrakterní k dobře zavedené analgetické léčbě (neúčinnost první a druhé linie léčby a/nebo nepřijatelné nežádoucí účinky), je vhodné, aby byla zvážena intervenční technika jako je invazivní nebo neinvazivní neurostimulace. (Nizard et al., 2012). Neurostimulační metody v léčbě bolesti lze rozdělit podle několika kritérií, nejčastěji metody třídíme dle jejich invazivity na neurostimulační metody invazivní a neinvazivní.

Invazivní stimulační metody Periferní nervová stimulace (PNS)

Hlavním efektem PNS je blokáda sodíkových kanálů, a tím zabránění vzniku akčního potenciálu. PNS také snižuje dráždivost nervových C vláken. Kromě toho pravděpodobně nastartuje změnu uvolňování GABA (gamaaminomáselná kyselina), CGRP (calcitonin gene related peptide), substance P, adrenalinu, serotoninu, a alaninu (Buschmann et Oppel, 1999). Metoda se používá pro bolesti při postižení periferních nervů (Hassenbusch et al., 1996).

Periferní nervová stimulace se používá hlavně na horní končetině.

Metodické provedení

Na vybraný periferní nerv se přiloží elektroda, od které vede vodivý kabel ke generátoru pulzů (baterie), který je uložen v blízkosti

stimulovaného nervu. Parametry stimulace jsou obvykle nastaveny na frekvenci 50–90 Hz, šíří vlny 120–200 μ s, amplitudu 1 V. Stimuluje se v různých režimech dle bolesti intermitentně, nejčastěji ve tří až šestihodinových intervalech, kdy se střídá období klidu a stimulace.

Mezi novější PNS patří stimulace nervů jako je n. occipitalis a n. vagus (Vanelderden et al., 2010). Stimulace n. occipitalis má nejlepší výsledky u pacientů s okcipitální neuralgií a cervikogenními bolestmi hlavy (až u 80 % pacientů vzniká úleva od bolesti) (Nguyen et al., 2009). Další indikací je pooperační nebo posttraumatická occipitální neuralgie. Slibné výsledky byly potvrzeny také u cluster-headache bolestí hlavy, u téměř 75 % pacientů bylo patrné zlepšení, a to jak z hlediska frekvence bolestivých atak, tak také snížení intenzity bolesti (Slavin et al., 2006; Burns et al., 2007; Magis et al., 2007; Fontaine et al., 2011). Mezi periferní nervové stimulace můžeme zařadit stimulace zatím málo využívané stimulace n. tibialis a n. pudendalis. Perkutánní stimulace n. tibialis a pudendální stimulace se používají pro léčbu refrakterní pánevní a perineální bolesti. Tato technika se také využívá k léčbě hyperaktivního močového měchýře a fekální inkontinence, má tu výhodu, že je relativně jednoduchá.

V současné době jsou PNS zaměřené na velké periferní nervy. Kromě nich se stimulují i okrsky zásobované určitým nervem nebo nervovým

Tabulka 1. Přehled neurostimulačních metod

1. Invazivní stimulační metody
■ PNS – periferní nervová stimulace (včetně stimulace nervus occipitalis) ■ SCS (spinal cord stimulation) – stimulace anterolaterálních a zadních kořenů míšních, ■ DBS (deep brain stimulation) – hluboká mozková stimulace ■ MCS (motor cortex stimulation) – stimulace motorické mozkové kůry ■ Vagová stimulace – (pojednává o ní samostatný článek)
2. Neinvazivní stimulační metody
■ TENS (transkutánní elektrická nervová stimulace) ■ rTMS (repetitivní transkraniální magnetická stimulace) ■ tDCS (transkraniální stimulace stejnosměrným proudem)

zakončením, v názvosloví je můžeme najít jako podkožní PNS nebo PNFS (peripheral nerve field stimulation) (Stanton-Hicks et al., 2011). PNFS používá míšní stimulator spojený s elektrodou umístěnou podkožně v oblasti příslušného postiženého dermatomu. Využívá se u pacientů s inguinální neuralgií nebo se zbytkovou bolestí dolních zad po operaci páteře při zavedení SCS u diagnózy failed back surgery syndrome (FBSS).

Míšní stimulace (SCS – spinal cord stimulation)

Shealy, Mortimore a Reswick (Wisconsin, USA) byli v roce 1967 první, kdo stimulaci provedli a použili současný název míšní stimulace. Předpokládané mechanismy účinku byly založeny na vrátkové teorii (Melzack et Wall, 1965), podle které SCS převážně aktivuje vlákna A β , potlačuje aferentní nociceptivní přenos v dorzálních rožích míšních. Dalším důležitým efektem SCS je vazodilatační mechanismus, který se nejvíce podílí na léčbě refrakterní anginy pectoris, kritické končetinové ischemie nebo při léčbě bolesti u komplexního regionálního bolestivého syndromu (de Andrade et al., 2010). Výsledným efektem SCS stimulace je kombinace antinocicepce a vazodilatace.

Metodické provedení

Stimulační elektroda je zavedena epidurálně k zadním provazcům míšním, vzácněji k laterálním, elektroda je spojena s generátorem (baterií), který se umístí co nejblíže stimulované oblasti, nejčastěji na břicho nebo na hýždě. Stimuluje se obvykle frekvencí 30–100 Hz, šíře stimulační vlny 180–390 μ s, amplituda 0,5–5 V. Stimuluje se v různých režimech dle bolesti intermitentně, nejčastěji v šestihodinových intervalech, kdy se střídá období klidu a stimulace. Definitivní implantaci předchází zkušební období v délce průměrně dvou týdnů, ve kterém se nastavují definitivní parametry stimulace.

Terapeutické indikace SCS stimulace

- Chronická bolest, včetně bolesti zad (North et al., 1993; Rokyta et al., 2009)
- Neuropatická bolest

- Failed Back Surgery Syndrom – FBSS
- Komplexní regionální bolestivý syndrom (Wilson et al., 2005)
- Angina pectoris zejména refrakterní forma (TenVaarwerk et al., 1999)
- Ischemická choroba dolních končetin

Stimulace motorické mozkové kůry (MCS)

Jako první metodu elektrické stimulace motorické mozkové kůry (MCS) použili u pacientů po cévní mozkové příhodě v Japonsku a dále se metoda rozšířila se po celém světě.

Metodické provedení

Elektrody jsou implantovány subdurálně s anodou v lokalizaci gyrus praecentralis. MCS používá frekvenci 20–50 Hz, šíře stimulační vlny 80 μ s, amplituda stimulace 1,5 V. Mechanismus účinku, jak už název napovídá, se zaměřuje v mozku na motorickou kůru a stimuluje ortodromní vedení v motorických talamických jádrech, což uvolňuje GABA (talamus obsahuje až 90% GABA neuronů). GABA inhibuje talamokortikální dráhy promítající se do gyrus postcentralis, inhibuje nejen senzorio-diskriminační, ale také afektivně-emoční složku bolesti (Simpson et Bjorn, 2006; Rokyta et al., 2012).

Terapeutické indikace MCS

- Postiktální bolest
- Deaferentní bolest
- Fantomové bolesti
- Pahýlová bolest
- Neuropatická bolest
- Bolesti zad
- FBSS (Failed Back Surgery Syndrom)
- Talamická bolest

Neinvazivní stimulační metody

TENS (transkutánní nervová elektrická stimulace)

TENS je jednoduchá a poměrně málo využívaná metoda, která má několik pravděpodobných mechanismů účinku úlevy od bolesti.

Hypotézy zahrnují účinky na senzitivní nervy, aktivaci endogenního opioidního systému, stimulaci a uvolňování enkefalinů a endorfinů. TENS zvyšuje průtok krve v ošetřených oblastech.

Metodické provedení

U TENS se stimulační elektrody přikládají na kůži a periferní nervový systém je stimulován nepřímo. Proto musí být stimulační parametry vyšší než u invazivních metod (frekvence stimulace 1–150 Hz, šířka stimulační vlny 40–250 μ s, doba stimulace 5–60 minut). Nejnovější data ukazují, že úlevu od bolesti při nízkých i vysokých frekvencích TENS je zprostředkován uvolněním μ nebo delta opioidů v CNS a snížením substance P. TENS také ovlivňuje kardiovaskulární systém, zvyšuje srdeční frekvenci a snižuje krevní tlak (Linderth et al., 1992).

rTMS (repetitivní transkraniální magnetická stimulace)

Od roku 2000 se začala více využívat repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) pro různé neurologické poruchy včetně léčby chronických bolestivých stavů. rTMS je neinvazivní metoda, která nemá téměř žádná nežádoucí účinky. V USA v roce 2008 byla stimulace rTMS levého dorzolaterálního prefrontálního kortexu schválena pro léčbu deprese. Transkraniální stimulaci je možné použít s aplikací jednoho pulzu (single-pulse TMS), s dvojicí aplikovaných pulzů s variabilním intervalem (paired-pulse TMS) nebo s opakujícími pulzy (repetitivní) rTMS. Stimulaci rozlišujeme podle zvolené frekvence na rychlou, vysokofrekvenční rTMS, která funguje na frekvencích větších než 1 Hz a pomalou, nízkofrekvenční rTMS s frekvencí o rychlosti 1 Hz nebo méně. Tato klasifikace je založena

Obrázek 1. rTMS přístroj

na různých fyziologických účincích a stupních rizika spojeného s nízkou a vysokou frekvencí stimulace. Na výsledném efektu se podílejí různé mechanismy včetně změn připomínající synaptické experimentální dlouhodobé deprese (LTD – long term depression) a dlouhodobé potenciační (LTP – long term potentiation) mechanismy, stejně jako změny v neuronální vzrušivosti, aktivace zpětnovazebních smyček nebo pulzy aktivovaná metaplastičta. V léčbě bolesti se repetitivně transkraniální stimulace začala používat zejména jako test k prokázání účinnosti před kortikální stimulací. Průkopníky této metody byli Lefaucheur z Paříže (2004, 2008), ale i další (Leung et al., 2009). Při použití u zdravých dobrovolníků rTMS snižovala senzorický bolestivý práh (Borckardt et al., 2007). Později se ukázalo, že tento efekt je patrný také u pacientů s různými typy chronických bolestí (Lefaucheur, 2008; Khedr et al., 2007; Lefaucheur, 2011; Hirayama et al., 2006). Studie s využitím zobrazovacích metod ukázaly, že rTMS ovlivňuje nejen elektrochemické změny mozku, ale reorganizuje (mění strukturu) mozkové kůry a dalších oblastí mozku, které se podílejí na vzniku chronické bolesti (Hirayama et al., 2006). Dnes se rTMS již používá s krátkodobým úspěchem při léčbě některých bolestí zejména neuropatického typu. Transkraniální magnetická stimulace je neinvazivní metoda, kterou je možné vyvolávat iontové a metabolické změny v oblasti mozkové kůry člověka. Je založena na principu indukce elektrického potenciálu magnetickým polem ve své blízkosti. Indukcí vznikne pulz magnetického pole o velmi vysoké intenzitě 1–2 Tesla během 100–200 μ s, dalším mechanismem účinku je Faradayova indukce, kterou vznikne elektrické pole na membránách neuronů a změní se elektrochemický transmembránový potenciál.

tDCS (transkraniální direct current stimulation – transkraniální stimulace stejnosměrným proudem)

Mezi další neinvazivní a jednoduché neurostimulační techniky patří tDCS (transkraniální stimulace stejnosměrným proudem), jež používá systém katody a anody, která se přiloží na hlavu, a nízkým proudem (0,029 až 0,08 mA/cm²) se stimuluje přímo na povrchu lebky. Jedná se o transkraniálně aplikovaný stejnosměrný proud. tDCS je neinvazivní stimulační technika, která je cenově dostupná a snadno ovladatelná ve srovnání s jinými neuromodulačními technikami (Medeiros, 2012). Anodová stimulace zvyšuje kortikální vzrušivost, zatímco katodová stimulace ji snižuje. tDCS je slibnou metodou v léčbě chronické bolesti, stejně jak pro

pacienty s neuropsychiatrickými onemocněními a jinými neurologickými poruchami (Medeiros, 2012).

Dostupnost jednotlivých stimulačních metod v České republice

V České republice se provádějí neuromodulace (SCS a PNS) v šesti neuromodulačních centrech (FN Motol Praha, VFN Praha, VFN-ÚVN Praha, Nemocnice Na Homolce Praha, Nemocnice u sv. Anny Brno, FN Plzeň). Stimulace mozkové kůry se provádí ve VFN-ÚVN Praha, rTMS ve spolupráci s VFN Praha a Psychiatrickým centrem Praha, TENS se provádí běžně v ambulancích bolesti, tDCS se zatím neprovádí.

Budoucnost a další rozvoj neurostimulačních metod

V budoucnosti bude jistě více využíváno neinvazivních neurostimulačních metod, které se určitě budou modifikovat stejně jako metody invazivní. Výzkum bude zaměřen na přesné stanovení stimulačních parametrů při jednotlivých onemocněních a hledání možnosti co nejdelšího efektu úlevy od bolesti, zejména u neinvazivních neurostimulačních metod. Díky rozvoji mikroelektroniky se budou zařízení pro neurostimulaci zmenšovat a délka jejich působení zefektivňovat, jedná se zejména o prodloužení životnosti vysokofrekvenčních a nízkofrekvenčních generátorů.

Článek podpořen grantem PRVOUK P34

Literatura

1. Burns B, Watkins L, Goadsby BJ. Treatment of medically intractable cluster headache by occipital nerve stimulation: long-term follow-up of eight patients. *Lancet* 2007; 369: 1099–1106.
2. Buschmann D, Oppel F. Peripheral Nervenstimulation. (in German) *Schmerz* 1999; 13: 113–120.
3. de Andrade DC, Bendib B, Hattou M, Keravel Y, Nguyen JP, Lefaucheur JP. Neurophysiological assessment of spinal cord stimulation in failed back surgery syndrome. *Pain*. 2010; 150(3): 485–491.
4. Borckardt JJ, Smith AR, Reeves ST, Weinstein M, Kozel FA, Nahas Z, Shelley N, Branham RK, Thomas KJ, George MS. Fifteen minutes of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation acutely increases thermal pain thresholds in healthy adults. *Pain Res Manag*. 2007; 12(4): 287–290.
5. Fontaine D, Christophe Sol J, Raoul S, Fabre N, Geraud G, Magne C, Sakarovich C, Lanteri-Minet M. Treatment of refractory chronic cluster headache by chronic occipital nerve stimulation. *Cephalalgia* 2011; 31(10): 1101–1105.
6. Hassenbusch SJ, Stanton-Hicks M, Schoppa DW, Walsh JG, Covington EC. Long-term results of peripheral nerve stimulation for reflex sympathetic dystrophy. *J Neurosurg* 1996; 84: 415–423.
7. Johannes CB, Le TK, Zhou X, Johnston JA, Dworkin RH. The prevalence of chronic pain in United States adults: results of an Internet-based survey. *J Pain*. 2010; 11(11): 1230–1239.
8. Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, Ahmed MA, Sadek R, Rothwell JC. Longlasting analgesic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 833–838.

9. Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H, Shimokawa T, Oshino S, Hirata M, Kato A, Yosmine T. Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Pain* 2006; 122: 22–27.
10. Lefaucheur JP. Use of repetitive transcranial magnetic stimulation in pain relief. *Expert Rev Neurother* 2008; 8: 799–808.
11. Lefaucheur JP, Ménard-Lefaucheur I, Goujon C, Keravel Y, Nguyen JP. Predictive value of rTMS in the identification of responders to epidural motor cortex stimulation therapy for pain. *J Pain*. 2011; 12 (10): Leung A, Donohue M, Xu R, Lee R, Lefaucheur JP, Khedr EM, Saitoh Y, André-Obadia N, Rollnik J, Wallace M, Chen R. rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis. *J Pain*. 2009; 10(12): 1205–1216.
12. Lindererth B, Foreman RD. Physiology of spinal cord stimulation: review and update. *Int. Neuromod. Soc.* 1999; 2: 150–164.
13. Magis D, Allena M, Bolla M, De Pasqua V, Remacle JM, Schoenen J. Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache: a prospective pilot study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 314–321.
14. Medeiros LF, de Souza IC, Vidor LP, de Souza A, Deitos A, Volz MS, Fregni F, Caumo W, Torres IL. Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: a review. *Front Psychiatry*. 2012; 3(2): 1–10.
15. Nizard J, Lefaucheur JP, Helbert H, de Chauvigny E, Nguyen JP. Non-invasive stimulation therapies for the treatment of refractory pain. *Discov Med* 2012; 14(74): 21–31.
16. North RB, Kidd DH, Zahurak M, James CS, Long DM. Spinal cord stimulation for chronic, intractable pain. Two decades experience. *Neurosurgery* 1993; 32: 384–395.
17. Nguyen JP, Lefaucheur JP, Raoul S, Roualdes V, Péréon Y, Keravel Y. Treatment of trigeminal neuropathic pain by motor cortex stimulation. *Neurochirurgie*. 2009; 55(2): 226–230.
18. Rokyta R, et. Back pain (in Czech) Adela, Pilsen, 2009: 1–182.
19. Rokyta R, Kršák M, Kozák J (eds). Pain (Pain Management Monograph). (in Czech) Tigris, Prague, 2012: 1–777.
20. Simpson BA. Selections of patients and assessment. In: *Electrical Stimulation and the Relief of Pain*. Elsevier Amsterdam, 2003: 161–182.
21. Simpson BA, Bjorn A. Spinal cord and brain stimulation. In: *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. 5th Edition. Churchill Livingstone, London, 2006.
22. Slavin KV, Nersesyan H, Wess C. Peripheral neurostimulation for treatment of intractable occipital neuralgia. *Neurosurgery* 2006; 21: 217–221.
23. Stanton-Hicks M, Panourias IG, Sakas DE, Slavin KV. The future of peripheral nerve stimulation. *Prog Neurol Surg*. 2011; 24: 210–217.
24. TenVaarwerk IA, Jessurun GA, DeJongste MJ, Andersen C, Mannheimer C, Eliasson T, Tadmira W, Staal MJ. Clinical outcome of patients treated with spinal cord stimulation for the refractory refractory angina pectoris. *Heart* 1999; 82: 82–88.
25. Vanelinderen P, Lataster A, Levy R, Mekhail N, Van Kleef M, Vab Zundert J. Occipital neuralgia. *Pain Pract* 2010; 10: 137–144.
26. Wilson PR, Stanton-Hicks M, Harden RN (eds). *CRPS: Current Diagnosis and Therapy*. IASP Press, Seattle, 2005: 19–27.

Článek doručen redakci: 20. 3. 2013

Článek přijat k publikaci: 26. 7. 2013

MUDr. Jitka Fricová

UK v Praze, 1. LF, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Centrum pro léčbu bolesti, Praha U Nemocnice 2, 128 08 Praha jitka.fricova@vfn.cz

