Terapia prin neurostimulare în durerea neuropată

G. Cruccu[1,2], T.Z. Aziz[3], L. Garcia-Larrea[1,4], P. Hansson[1,5], T.S.Jensen[1,6], J.-P Lefacheur[7], B.A. Simpson[8] și R.S. Taylor[9]

[1]Grupul de lucru EFNS pentru Durerea Neuropată, Viena, Austria; [2]Universitatea La Sapienza, Roma, Italia; [3]Neurochirurgia Funcțională Oxford, Departamentul de Neurochirurgie, Radcliffe Infirmary, Oxford, UK; [4]INSERM Integrarea centrală a durerii (U879), Bron, Universitatea Lyon I, Franța; [5]Spitalul Universitar și Departamentul Durerii Karolinska, Departamentul de Medicină Moleculară și Chirurgie, Institutul Karolinska, Stockholm, Suedia; [6]Centrul Danez de Cercetare a Durerii, Spitalul Universitar Aarhus, Aarhus, Danemarca; [7]Spitalul Henri Mondor, AP-HP, Créteil, Franța; [8]Spitalul Universitar din Wales, Heath Park, Cardiff, UK; și [9]Școala Medicală Peninsula, Universitățile din Exeter și Plymouth, UK

Context și obiective

Deși cercetarea farmaceutică face eforturi majore în domeniul durerii neuropate, la un număr considerabil de pacienți nu se obţine o ameliorare suficientă a durerii doar cu terapie medicamentoasă, definită ca nivel suficient de ușurare a durerii care permite pacientului să ducă o viață de o calitate acceptabilă. În studiile bazate pe dovezi, referitoare la durere, sunt considerați în mod uzual 'respondenți' la tratament acei pacienți care raportează o ameliorare a durerii cu mai mult de 50%. Având în vedere această observaţie, cele mai recente analize şi Ghidurile Federației Europene a Societăților Neurologice (EFNS) arată că numai 30-40% dintre pacienții cu durere cronică neuropată ating acest procent de ameliorare prin terapie medicamentoasă [1,2]. Totuși, regula de 50% este din ce în ce mai controversată pentru că, la mulți dintre pacienți markerii obiectivi ai ameliorării durerii pot co-exista cu nivele nominale de ameliorare pe scalele de evaluare a durerii mult sub 50% [3,4]. S-a propus astfel ca o reducere semnificativă clinic a durerii cronice în studiile placebo controlate să fie o descreștere cu 2 puncte sau cu 30% pe o scală numerică între 0-10 [5].

Tratamentele complementare care sunt inofensive, cum ar fi terapiile fizicale și psihologice, sunt aplicate deseori. Deși îi pot ajuta să reziste, ele nu sunt deseori suficiente pentru pacienții cu dureri severe. Printre alternative un număr de câteva tehnici chirurgicale utilizate în mod frecvent anterior, care aveau scopul de a ușura durerea neuropatică (cum ar fi neurotomiile), au fost acum abandonate.

Terapia prin neurostimulare se folosește din ce în ce mai mult fie ca substitut al tehnicilor chirurgicale fie adițional la terapia medicală actuală, în cazul câtorva afecţiuni ce includ boala Parkinson, distoniile, tulburarea obsesiv-compulsivă și durerea refractară. Există studii în desfăşurare privind eficienţa neurostimulării în alte afecţiuni ca tulburările de motilitate (*movement disorders*) și psihiatrice, epilepsie și migrenă. Tehnicile de neurostimulare propuse pentru tratarea durerii sunt: stimularea electrică nervoasă transcutanată (TENS), stimularea nervoasă periferică (PNS), stimularea rădăcinei nervoase (NRS), stimularea măduvei spinării (SCS), stimularea cerebrală profundă (DBS), stimularea epidurală a cortexului motor (MCS) și stimularea repetitivă magnetică transcraniană (rTMS). Aceste tehnici sunt foarte diferite ca grad de invazivitate, structuri stimulate și indicaţii, dar sunt toate ajustabile și reversibile.

Grupul nostru de lucru a încercat să furnizeze neurologului recomandări bazate pe dovezi care ar putea ajuta să determine când anume un pacient cu durere neuropată ar trebui

să încerce o procedură de neurostimulare. Pentru a furniza o înțelegere mai bună, rezultatele sunt precedate de o descriere a procedurii și a presupusului mod de acţiune.

Metode de cercetare

Membrii Grupului de Lucru au fost împărțiți în subgrupuri și au fost însărcinați cu cercetarea procedurilor specifice de neurostimulare, câte două persoane desfășurând o cercetare independentă pentru fiecare procedură. S-a implementat o abordare bifazică a literaturii de specialitate. Inițial s-au căutat analize sistematice în bazele de date MEDLINE, EMBASE și Cochrane, de la data înființării până în Mai 2006. Căutările detaliate sunt listate în Anexa 1. Tratate recente cunoscute autorilor au fost de asemenea studiate pentru referințe relevante. Aceste analize sistematice și tratate, s-au folosit pentru a identifica literatura primară. Ulterior, cu ajutorul datelor obţinute, s-a desfășurat o cercetare actualizată a studiilor primare (studii controlate randomizate, studii controlate nerandomizate, studii comparative observaționale și serii de cazuri). Studiile identificate prin această cercetare s-au adăugat dovezilor pentru fiecare procedură de neurostimulare în funcţie de indicaţie.

Au fost incluse toate formele de studii, exceptând raporturile de caz și seriile de cazuri foarte mici (<8). Mai mult, am exclus acele serii de cazuri cu indicații multiple fără rezultate separate raportate. Fiecare dintre cele două persoane responsabile de cercetarea unei anumite proceduri a efectuat selecţia studiilor. Pentru fiecare indicaţie, au fost menţionate numărul şi tipul studiilor şi un sumar al eficacităţii şi reacţiilor adverse. Unde a existat mai mult de o analiză sistematică sau publicație inițială pe aceeași serie de pacienți, am extras cea mai cuprinzătoare analiză. Dovezile au fost notate și s-a formulat o recomandare pentru fiecare indicație, în conformitate cu regulile EFNS [6]. Lista completă de referințe ale tuturor studiilor evaluate poate fi consultată în Anexa 2 (Material suplimentar).

Rezultate

Stimulările periferice (TENS, PNS și NRS)

Derivată din tradiţia populară, noțiunea conform căreia frecarea unei zone dureroase alină durerea a găsit suport științific în teoria controlului de „poarta” propusă de Melzack și Wall [7]. De atunci, stimulările electrice pentru ameliorarea durerii s-au extins în toată lumea. Cea mai cunoscută tehnică este TENS. Electrozi de suprafață sunt aplicați pe aria dureroasă sau pe nervul care o inervează și apoi se folosește stimulare de înaltă frecvență și intensitate scăzută (sub pragul de durere), pentru a produce o activare intensă a aferențelor Aß și parestezii care acoperă aria dureroasă. O abordare complet diferită este aceea a folosirii stimulilor de frecvență joasă și intensitate mare, care provoacă senzații dureroase (această tehnică este numită 'acupuncture-like' sau – când sunt utilizaţi electrozi cu ace - 'electroacupunctură'). În ambele cazuri, sesiunile de stimulare cu durată variabilă (deseori 20-30 minute) sunt repetate la intervale variabile. Pentru că ameliorarea durerii este imediată dar de scurtă durată, mulți pacienți folosesc un stimulator portabil, care poate fi purtat câteva ore sau pornit în cazul agravărilor intermitente. Pentru a oferi o stimulare mai stabilă și mai eficientă, electrozii pot fi implantați percutan pentru a face contact cu nervul (de obicei nervii principali ai membrelor

dar și ramurile nervilor trigemen sau occipital), și conectați subcutanat la o unitate de stimulare (PNS). Pentru a acoperi zonele dureroase inaccesibile de la suprafață, cum ar fi viscerele pelvine, un conductor pentru SCS poate fi implantat profund, la ieșirea rădăcinii din măduva spinării (NRS) sau în cavitatea lui Meckel, pentru a stimula ganglionul Gasser. În cazul tuturor acestor tehnici, când curenții sunt aplicați cu frecvență înaltă și intensitate joasă, mecanismul acceptat este acela al inhibiției homotopice exercitată prin aferențele de dimensiuni mari din tracturile spinotalamice.

Nu are importanță din punct de vedere practic dacă această inhibiție este exercitată predominant pe terminaţiile presinaptice sau pe neuroni de ordin II, dacă implică circuite lungi, sau dacă este mai eficientă pe neuronii laminei I sau laminei V. Este important să știm că inhibiția este strict homotopică (adică stimularea fibrelor mari trebuie să genereze parestezii care să acopere întreaga zonă dureroasă) și că ameliorarea durerii încetează repede după finalul stimulării. Cea mai puţin folosită tehnică de stimulare cu frecvență joasă și intensitate ridicată (acupuncture-like) se presupune că activează, printr-un circuit lung, sistemele antinociceptive. Efectul analgezic se presupune că este mediat și de sistemul opioid, pentru că este, cel puțin parțial, reversibil la naloxona [8.9]. Astfel, teoretic, această tehnică poate fi eficientă și în cazul durerii centrale. Este important de reţinut că stimularea periferică trebuie să fie dureroasă, poate fi heterotopică și are efecte de lungă durată. Indicațiile principale sunt stabilite mai puţin în funcţie de diagnostic și mai degrabă din raţiuni terapeutice. În stimularea electrică nervoasă trancutanată standard, durerea trebuie restrânsă la o zonă relativ mică sau la un teritoriu inervat de un nerv relativ accesibil. Altă condiție importantă se referă la conservarea funcției fibrelor Aß: pacienții cu pierderi severe ale acestor fibre (ușor de evaluat prin senzaţiile evocate TENS) nu sunt potriviţi pentru acest tip de terapie. În sfârșit, din cauză că stimulările transcutanate sunt virtual inofensive (exceptând posibile interferențe cu pacemaker-ele cardiace), TENS este folosită deseori ca suport adițional la medicamente sau la alte terapii fizicale, într-o gamă largă de boli. În schimb, stimularea nervoasă periferică și stimularea rădăcinii nervoase au indicații mai restrânse și sunt folosite pentru pacienții rezistenți la tratamentul medicamentos.

Dovezile identificate

În timp ce există multe studii controlate și meta-analize privind durerea nociceptivă, căutările despre durerea neuropatică au avut rezultate dezamăgitoare. Am identificat o analiză sistematică în serviciile ambulatorii pentru durerea cronică [10], care analiza 38 de studii controlate randomizate (doar două studii analizau durerile neuropatice) și am ajuns la concluzia clară că efectul TENS de ameliorare a durerii crește odată cu doza (durata sesiunii x frecvența sesiunilor x durata totală).

Analiza noastră privitoare la stimularea electrică nervoasă transcutanată în durerea neuropatică (Tabel 2.1) a scos la iveală nouă studii controlate (clasele II-IV) care, deși nu analizau exclusiv durerea neuropată, ne-au permis să extragem date despre aproximativ 200 de pacienți cu durere identificată ca fiind de origine neuropată. Patru studii analizau neuropatia diabetică dureroasă: un studiu de clasa II a arătat că stimularea la frecvență foarte înaltă a mușchilor membrilor inferioare este mai eficientă decât TENS standard [11]; celelalte (toate de clasă III) au arătat că TENS de frecvență joasă sau tehnica *acupuncture- like* sunt mai eficiente decât stimularea simulată [12,13,14]. Două studii de clasă III au analizat

mononeuropatiile periferice: ambele au găsit că TENS standard este mai bună decât placebo [15,16]. Un mic studiu controlat, randomizat, a arătat că la pacienţii cu nevralgie post-herpetică (PHN) TENS convențională are un efect scăzut în timp ce electroacupunctura are efecte mult mai bune [17]. Un studiu încrucişat, cu puţini pacienţi (clasă III) a arătat că, la cei cu radiculopatie cervicală dureroasă, TENS standard aplicată în regiunea cervicală are efecte mai bune decât placebo, dar că o TENS cu variație aleatorie a frecvenţei era superioară (Tabel 2.1) [18].

În ce privește PNS, am găsit 6 studii clinice (nici unul controlat randomizat), cu 202 pacienți cu diferite tipuri de neuropatii periferice sau dureri mixte. Aceste studii, niciunul controlat adecvat, au raportat o rată de succes medie de 60%. În ce privește NRS, am găsit doar două studii de clasă IV pe pacienţi cu dureri pelvine sau cistită interstițială (Tabel 2.1).

Recomandări

Nu putem trage nici o concluzie în cazul PNS și NRS. Chiar și pentru TENS, este dificil să emitem recomandări concluzive. Numărul total de pacienți cu dureri neuropatice identificate a fost în jur de 200, cu boli, comparatori și rezultate care au variat considerabil de la studiu la studiu. Parametrii de stimulare variază de asemenea considerabil în studii, folosind unde pulsate diferite și o gamă variată de frecvențe, fără a mai menționa numărul și durata sesiunilor. În concluzie, TENS standard de frecvență înaltă este posibil mai bună decât placebo (nivel C), deși probabil inferioară tehnicii *acupuncture-like* sau stimulării electrice de alt tip (nivel B).

Stimularea măduvei spinării

Această tehnică constă în introducerea electrozilor în spațiul epidural posterior al măduvei toracice sau cervicale, ipsilateral cu durerea (dacă este unilaterală) și la un nivel rostro-caudal adecvat pentru a provoca parastezii corespondente topografic, parestezii ce reprezintă condiții premergătoare ale succesului stimulării (dar nu îl garantează). Cateterul sau electrozii cu fir pot fi introduși percutanat sub anestezie locală sau generală; sistemele de electrozi placă ('chirurgicali') necesită operație deschisă dar pot fi mai eficienți. Energia este furnizată printr-un generator de puls implantat (IPG).

Introducerea SCS a urmat teoriei controlului porții de intrare [7] a 'transmiterii durerii', dar SCS nu are o simplă acțiune antinociceptivă. Ea poate modula elementele spontane și evocate ale durerii neuropate, inclusiv allodinia, are o acțiune antiischemică atât cardiacă cât și periferică, și are și alte efecte autonome, inclusiv normalizarea manifestărilor autonome în sindroamele durerii regionale complexe (CRPS). Contribuțiile relative ale acțiunilor locale segmentare asupra măduvei spinării și efectele asupra circuitelor lungi nu au fost încă elucidate. Se știe că efectul SCS este mediat de fibrele aferente bine mielinizate Aß, ale căror colaterale urcă în coloanele dorsale. În timp ce pierderea senzorială datorată axonopatiei distale sau leziunilor nervului periferic nu este un criteriu de excludere, integritatea coloanelor dorsale este probabil necesară [19].

Selecția pacienților se bazează în principal pe diagnostic. Se știe că SCS poate fi eficientă în mai multe sindroame dureroase ischemice și specific neuropate. Teste adiționale pot fi folositoare pentru a confirma indicațiile SCS, cum ar fi potențialele evocate somatosenzoriale (SEP-uri) [19], în timp ce răspunsul la TENS nu pare a fi un ghid de

încredere. Stimularea de probă prin conductoare externalizate este larg folosită deoarece identifică pacienții care nu tolerează senzația produsă de SCS și pe aceia la care nu poate fi obținută stimularea adecvată. Totuși, această testare nu poate garanta succesul pe termen lung în durerea neuropată.

Dovezile identificate

Am identificat un număr de analize sistematice și meta-analize [20,21,22] și câteva analize narative, dar detaliate [23,24,25]. Majoritatea analizelor sistematice, ca și studiile primare, până la ora actuală s-au concentrat pe pacienții cu sindrom postchirurgical (*failed back surgery syndrome* FBSS) sau cu sindromul durerii regionale complexe (CRPS). În ce privește FBSS există două studii controlate randomizate de clasă II, primul arătând că SCS este mai eficientă decât reintervenția chirurgicală [26] și al doilea că este mai eficientă decât terapia medicală convențională singulară [27,28]. În aceste studii, respondenții (ameliorare a durerii cu > 50%) la SCS au fost 47-48% vs 9-12% la lotul comparativ, la 6-24 luni. Din datele extrase din seriile de cazuri, ce cuprind 3307 de pacienți cu FBSS, proporția respondenților a fost de 62%. În CRPS tip I rezultatele și nivelurile de evidenţă sunt de asemenea bune, cu un singur studiu controlat randomizat de clasă II ce compară SCS cu îngrijirea convențională [29,30]. În acest studiu, SCS a redus scorul vizual analog cu o medie de 2,6 cm la 6 luni şi 1,7 cm la 5 ani mai mult decât cei din lotul comparativ. În datele extrase din seriile de cazuri (n=561) cu CRPS I și II, proporția respondenților a fost de 67%. Atât studiile controlate randomizate cât și cazurile serie au consemnat îmbunătățiri semnificative în capacitatea funcțională și în calitatea vieții.

Într-o analiză de siguranță a SCS referitoare la toate indicațiile, efectele nedorite au fost cu precădere disfuncții ale aparatul stimulator: migrarea conductorului (13,2%), ruperea conductorului (9,1%) și alte probleme minore de hardware [20]. De asemenea complicațiile medicale au fost minore și niciodată amenințătoare de viață, de obicei fiind rezolvate, ca şi problemele hardware, prin înlăturarea dispozitivului. Rata generală de infecție a fost de 3,4%.

Efectul SCS a fost de asemenea studiat în cazul multor altor afecţiuni. Am găsit dovezi pozitive în seriile de cazuri pentru CRPS II, leziuni nervoase periferice, neuropatia diabetică, nevralgia post-herpetică, leziunea plexului brahial, amputări (durere la nivelul bontului și la nivelul membrului fantomă) și leziuni parțiale ale măduvei spinării, și dovezi negative în cazul durerii centrale de origine cerebrală, avulsiei rădăcinii nervoase și secțiunii medulare complete. În orice caz, toate rapoartele sunt de clasă IV, neputând să tragem astfel, nici o concluzie clară. Eficiența și siguranța rezultatelor SCS sunt detaliate per indicație în Tabelul 2.2.

Recomandări

Am găsit dovezi de nivel B cu privire la eficiența SCS în FBSS și CRPS I. Există de asemenea dovezi disponibile pentru CRPS II, leziunile nervoase periferice, neuropatia diabetică, nevralgia postherpetică, leziunile plexului brahial, amputaţii (durere la nivelul bontului și durere la nivelul membrului fantomă) și leziuni parțiale ale măduvei spinării, dar sunt necesare studii comparative de confirmare înainte ca SCS să poată fi recomandată fără rezerve în aceste afecţiuni.

Stimularea cerebrală profundă

Stimularea cerebrală profundă în tratamentul durerilor cronice refractare a precedat teoria porții de control în transmisia durerii [31]. Țintele cerebrale profunde folosite actualmente includ talamusul senzorial (ventral posterior) și substanţa cenușie periventriculară (PVG) contralaterală durerii (dacă durerea este unilaterală), sau bilaterală dacă este indicat. Ambele locații au fost țintele stimulării cerebrale profunde cu scop analgezic timp de trei decenii [32,33]. După o localizare precisă a țintelor folosind rezonanţa magnetică nucleară și co-înregistrarea hărţii cerebrale, un electrod este inserat stereotactic subcortical, sub anestezie locală. Electrozii sunt conectați la un generator de puls implantat subcutanat (IPG), plasat la nivel toracic sau abdominal.

Mecanismele prin care DBS ușurează durerea rămân neclare. Experimentele pe animale au demonstrat că stimularea talamică a atenuat durerea prin dezaferentare, cel mai probabil prin căile descendente talamo-corticofugale. Efectele autonomice ale stimulării substanţei cenuşii periventriculare sunt în curs de cercetare, demonstrându-se până acum la oameni o corelație pozitivă între eficacitatea analgezică și magnitudinea reducerii tensiunii arteriale [34]. Se presupune că stimularea substanţei cenuşii periventriculare anterioare produce analgezie non-opioid dependentă (apreciată prin comportamentul de cooperare pasivă) în timp ce stimularea substanţei cenuşii periventriculare dorsale produce analgezie opioid-dependentă de tip „luptă sau fugă” și efecte autonomice asociate[34]. Efectul frecvenței (frecvențele joase de 5-50 Hz fiind analgezice și frecvențele înalte >70Hz provocând durere) sugerează un model dinamic prin care oscilațiile sincrone modulează percepția durerii.

Ca și în cazul oricărei tehnici de neurostimulare implantate, ce are ca scop ameliorarea durerii, selecția pacienților este o provocare majoră. Stimularea de probă prin conductoare externalizate poate identifica persoanele la care DBS nu este eficientă sau este puțin tolerată [35,36]. Totuși, stimulările de probă de succes nu au avut rezultate pe termen lung în aproape jumătate din cazuri. Contraindicațiile includ boală psihiatrică, coagulopatie incorectabilă și ventriculomegalie care împiedică tranziția directă a electrozilor către ținta chirurgicală [37].

Dovezile identificate

Am luat în considerare mai multe analize și o meta-analiză [37], care concluzionează că DBS este mai eficientă în durerea nociceptivă decât în cea neuropată (63% vs 47% rezultate pozitive pe termen lung). La pacienții cu durere neuropată s-au observat rate moderat mai mari de succes în cazul în care pacienţii aveau leziuni periferice (durere la nivelul membrelor fantomă, radiculopatii, plexopatii și neuropatii) [37]. Am identificat un număr de studii primare, pentru 623 de pacienți și o rată medie de succes pe termen lung de 46% (Tabel 2.3). Totuși, majoritatea studiilor au fost de serii de cazuri, de clasă IV. Dintre acestea, două studii (Tabel 2.4) țînteau talamusul somatosenzorial sau PAG/PVG, folosind standardele actuale RMN în localizarea țintei și actualele dispozitive DBS: unul dintre studii, pe 15 pacienți cu durere centrală post-accident vascular cerebral (CPSP- *central post-stroke pain*), considera DBS de succes (ușurarea durerii cu > 30%) la 67% dintre pacienții urmăriţi pe termen lung [36]; celelalte, pe 21 de pacienți cu durere neuropată de diferite etiologii, au concluzionat că DBS are eficiență scăzută, cu doar 24% dintre pacienți menținând o ameliorare pe termen lung (dacă au fost dispuși să folosească DBS timp de 5 ani), nici unul dintre acești pacienți

neavând CPSP [38]. Alt studiu, comparând eficiența SCS, DBS (țintind talamusul) și MCS la 45 de pacienți cu CPSP, a raportat succesul DBS în doar 25% dintre cazuri [39]. Celelalte studii erau mai vechi de 10 ani și aveau obiective variate; rezultatele lor sunt grupate în funcție de indicația clinică în Tabelul 2.5 și per țintă de stimulare în Tabelul 2.6.

Recomandări

Pentru folosirea DBS există puține dovezi pozitive în ce privește durerea neuropată periferică, incluzând durerea după amputare și durerea facială (opinia experților necesită studii de confirmare). În CPSP, rezultatele DBS sunt echivoce și necesită studii comparative.

Stimularea cortexului motor

În ultimii 10 ani, MCS a apărut ca un instrument promițător pentru tratamentul pacienților cu durere rezistentă la medicamente. Această tehnică presupune implantarea electrozilor epidurali suprajacent ariei motorii. Electrozii se introduc de obicei printr-o craniotomie frontoparietală (40x50mm) deasupra zonei centrale, sub anestezie generală, sau printr-o simplă zonă circulară de mici dimensiuni, sub anestezie locală. Craniotomia minimizează riscul de hematom epidural și face mai ușoară folosirea tehnicilor electrofiziologice pentru localizarea sulcusului central, de obicei cu SEP-uri concomitente cu 'neuronavigarea' ghidată prin rezonanţă magnetică nucleară. Stimularea corticală intraoperatorie cu evaluare clinică sau cu înregistrări EMG pot ajuta la determinarea poziției electrozilor. Unul sau doi electrozi cvadripolari sunt implantați peste reprezentarea motorie a zonei dureroase, fie paralel fie ortogonal față de şanţul central. Electrodul este conectat la un generator de puls implantat (IPG) subcutan. Parametrii de stimulare sunt optimizați postoperator, menținând intensitatea sub pragul motor, și stimularea este de obicei setată pe modul ciclic (perioade alternative de on și off).

Mecanismul de acțiune a MCS rămâne ipotetic. Tsubokawa și colab. [40] au arătat că MCS atenuează la pisici hiperactivitatea talamică anormală după secționarea tracturilor spinotalamice ghidată tomografic, și au considerat că un asemenea efect implică activarea retrogadă a cortexului somatosenzorial prin axoni cortico-corticali [41]. Totuși, tomografia cu emisie de pozitroni (PET) și SEP-urile nu au arătat o activare semnificativă a cortexului somatosenzorial în timpul MCS, în timp ce o activare focală puternică s-a observat în talamus, insulă, joncțiunea cingulară-orbitofrontală și la nivelul trunchiului cerebral [42,43], sugerând că ameliorarea durerii indusă de MCS poate fi legată de activarea descendentă a sistemelor de control al durerii plecând de la cortexul motor la talamus, și posibil la nucleii motori ai trunchiului cerebral și de diminuarea reacțiilor afective la durere prin activarea cortexului cingular anterior , orbitofrontal [43]. Ambele ipoteze au fost susținute recent de studiile pe animale și pe oameni [44,45,46]. Faptul că multe regiuni activate prin MCS conțin cantități mari de receptori opioizi sugerează că efectele MCS de lungă durată pot implica de asemenea secreția de opioizi endogeni.

Pacienții eligibili trebuie să fie rezistenți sau intoleranți la principalele medicamente utilizate în durerea neuropatică [1,2]. Anumite studii includ sesiuni preoperatorii de stimulare magnetică transcraniană, metodă ce se presupune că prezice rezultatul MCS (vezi Stimularea repetitivă magnetică transcraniană). Candidații la MCS au suferit uneori eșec la alte proceduri

neurochirurgicale, cum ar fi radicelectomia (leziune DREZ), cordotomia anterolaterală, chirurgia nervului trigemen sau SCS.

Dovezile identificate

Cercetarea noastră nu a descoperit nici o analiză sistematică sau meta-analiză, dar a găsit un număr relativ mare de studii (majoritatea serii de cazuri) despre CPSP și durerea facială neuropată. Pentru CPSP am selectat 143 pacienți diferiţi din 20 de serii de cazuri: rata medie a succesului a fost de aproximativ 50%. Rezultate puțin mai bune (60% respondenți, bazat pe 60 de pacienți din 8 serii) s-au obținut referitor la durerea facială neuropată, centrală sau periferică. Majoritatea acestor serii de cazuri au fost de clasă IV. Două studii pot fi incluse în clasa III, pentru că au dispus de un comparator (rezultatele altor tratamente, chirurgicale sau farmaceutice) iar evaluarea rezultatelor și tratamentului au fost disociate: Katayama et al. [39] au avut o rată de succes de 48% la pacienții cu CPSP iar Nuti et al. [4] o rată de succes de 52% la 31 de pacienți cu durere neuropatică de diferite origini, majoritatea CPSP. Una dintre aceste lucrări a furnizat rezultatele urmăririi pe termen lung până la 4 ani [4].

Despre durerea la nivelul membrelor fantomă, leziunile plexului brahial, leziunile trunchiurilor nervoase, leziunile măduvei spinării sau CRPS, am găsit doar raporturi de cazuri. Majoritatea evenimentelor adverse nedorite obișnuite s-au referit la anumite nefuncționări ale aparatului stimulator (ex. descărcarea neașteptată a bateriei). Au fost de asemenea raportate crize epileptice, infecţia rănilor, sepsisul, hematomul extradural și durerea indusă de MCS. Aproximativ 20% dintre pacienți au suferit una sau mai multe complicații, în general de natură benignă. Detaliile cercetării cu rezumatul beneficiilor/reacţiilor adverse se găsesc în Tabelele 2.7 și 2.8.

Recomandări

Există nivel C de evidenţă (două studii convingătoare de clasă III, 15-20 serii convergente de clasă IV) că MCS este utilă în cazul a 50-60% dintre pacienții cu CPSP și durere facială neuropată centrală sau periferică, cu risc scăzut de complicații medicale. Dovezile referitoare la alte afecţiuni sunt insuficiente.

Stimularea repetitivă magnetică transcraniană (rTMS)

Folosirea rTMS la pacienții cu durere cronică este menită să producă efecte analgezice prin intermediul unei stimulări corticale noninvazive [47]. Stimularea se produce prin aplicarea pe scalp, deasupra unei regiuni corticale țintă, a unei bobine ce aparţine unui stimulator magnetic. O stimulare focală folosind o buclă cu formă de 8 este obligatorie. Intensitatea stimulării se exprimă ca procentaj al pragului motor al unui mușchi relaxat din teritoriul dureros. Stimularea se produce imediat sub acest prag motor. Frecvența și numărul total de pulsuri depind de protocolul fiecărui studiu. O singură sesiune ar trebui să dureze cel puțin 20 de minute și să includă cel puțin 1000 pulsuri. Sesiunile zilnice pot fi repetate timp de una sau mai multe săptămâni. Nu există durere indusă și nu este nevoie de anestezie sau de internare în timpul tratamentului.

Raționamentul este același ca în cazul MCS implantat. Stimularea se crede că activează anumite fibre care traversează cortexul motor și se proiectează către structuri implicate în procesarea durerii neuropate (componente emoționale sau senzorial-

discriminative). Metoda este neinvazivă și poate fi aplicată oricărui pacient rezistent la medicamente, cu durere cronică neuropatică, care poate fi eligibil pentru implantarea stimulatorului cortical. Din moment ce efectele clinice sunt mai degrabă modeste și de scurtă durată după o singură sesiune de stimulare, această metodă nu poate fi considerată o terapie, doar dacă sesiunile sunt repetate mai multe zile sau săptămâni.

Dovezile identificate

Am identificat anumite analize, nici una sistematică și 14 studii controlate care au folosit stimularea „aparentă" în grupuri încrucișate sau paralele, 280 de pacienți cu durere neuropatică definită (CPSP, leziuni ale măduvei spinării, leziuni ale nervului trigemen, plexului brahial sau leziuni ale nervilor membrelor, durere la nivelul membrelor fantomă și CRPS II). Eficiența, depinde de cele mai multe ori de parametrii de stimulare, mai degrabă decât de variatele condiții ale durerii. Există un consens derivat din două studii randomizate, controlate, la pacienții cu CPSP sau diferite leziuni nervoase periferice, care arată că rTMS a cortexului motor primar, aplicată la frecvență joasă (1 Hz sau mai puțin), este ineficientă (clasă II) [48,49]. Stimulările focale cu rată înaltă (5-20 Hz), de durată lungă (cel puțin 1000 de pulsuri) și probabil sesiunile repetate, induc ameliorarea durerii (>30%) pentru aproximativ 50% dintre pacienți (clasă II/III) [50,51,52]. Efectul începe câteva zile mai târziu și durează puțin, mai puțin de o săptămână după o singură sesiune. Alt aspect important este acela că răspunsul pozitiv la rTMS de frecvență înaltă prezice probabil un rezultat pozitiv al MCS epidurală cronică (clasă II) [49].

Nu există suficiente dovezi pentru alte indicații sau tehnici, inclusiv stimularea magnetică a cortexului dorsolateral prefrontal sau a cortexului parietal, precum și stimularea transcraniană directă prin curent. Eficiența și siguranța stimulării magnetice transcraniane sunt detaliate în Tabelele 2.9 și 2.10.

Recomandări

Există dovezi de nivel mediu că rTMS a cortexului motor, folosind o buclă în formă de opt și frecvență înaltă (5-20 Hz) induce o ameliorare semnificativă a durerii în CPSP și alte dureri neuropate (nivel B). Totuși, pentru că efectul este modest și de scurtă durată, rTMS nu trebuie folosită ca tratament singular în durerea cronică neuropată. Poate fi propusă pentru dureri de scurtă durată sau pentru identificarea candidaților potriviți pentru un implant epidural (MCS). În contrast, în aceleași condiții de durere, rTMS de frecvență joasă este probabil ineficientă (nivel B).

Considerații generale

Majoritatea studiilor privind procedurile de neurostimulare pentru ameliorarea durerii nu au corespuns cerințelor medicinei bazate pe dovezi, deseori din cauza dificultății de a folosi un comparator adecvat pentru aceste stimulări. Recomandări de nivel B au putut fi emise totuși pentru anumite proceduri în durerea de anumite origini. Anumite proceduri neurostimulatoare sunt relativ noi, astfel că dovezile disponibile nu sunt consolidate încă și ar fi prematur să

tragem concluzii negative (Fig 2.1). Stimulările periferice s-au folosit foarte puțin în durerea neuropată. Stimulările acupuncture-like sunt probabil mai eficiente decât TENS de înaltă frecvență, dar nu avem dovezi clare. Spre deosebire de alte câteva proceduri de neurostimulare, TENS este extrem de ușor de aplicat și lipsită de orice fel de risc. De aceea TENS este atât de folosită la pacienții cu durere acută și cronică, deşi este posibil ca ameliorarea să se datoreze unui efect placebo. Acest lucru poate fi adevărat și în cazul pacienților cu durere neuropată. SCS beneficiază de studii controlate randomizate de clasă II. Eficiența sa a fost demonstrată până acum în două afecţiuni, care nu sunt „cu certitudine neuropate": FBSS și CRPS tip I. Durerea în FBSS este deseori mixtă și este dificil de delimitat componenta neuropată, iar CRPS I este încă o durere 'presupus neuropată'.

Stimularea măduvei spinării, DBS și MCS sunt folosite în mod tipic când alte tratamente au eșuat. Acest context trebuie luat în considerare atunci când sunt emise recomandări. Noi am analizat doar dovezile publicate. Mii de stimulatori sunt implantați în fiecare an și numai o mică parte apare în studiile publicate. Lipsa dovezilor nu înseamnă lipsa efectului, iar dovezilor de nivel scăzut (cazurile serie) trebuie să li se acorde o anumită credibilitate. Pentru anumite indicații au existat multe descoperiri „pozitive" înseriile de cazuri, uneori pe perioade lungi de timp. Mai mult, întregul domeniu a fost caracterizat pe larg ca fiind foarte dependent de procentul de 50% de ameliorare a durerii ca indicator al succesului, după ambele stimulări, cea test și cea definitivă, ceea ce poate distorsiona adevăratul tablou. Altele au găsit că o reducere cu 30% nivelului de durere este un succes semnificativ clinic [5], și că factorii post-schimbare a intensității durerii sunt de asemenea relevanți.

Deși nu este o terapie nouă, DBS s-a schimbat considerabil în ultimii 10 ani, concomitent cu progresele în tehnologia stimulatoarelor și tehnicilor neuroimagistice, ducând la o eficiență crescută și la complicații reduse. DBS trebuie implementată în centre cu experiență, specializate, dispuse sa-si publice rezultatele, folosind scale prestabilite de evaluare a rezultatelor. În timp ce eficiența în CPSP este controversată, DBS apare ca fiind mai promițătoare în durerea la nivelul membrelor fantomă și în durerea neuropată trigeminală.

Stimularea cortexului motor este folositoare în CPSP și în durerea facială centrală sau periferică. În mod interesant, proporția rezultatelor bune și excelente crește considerabil la pacienții cu durere facială în comparație cu alte clase. Motivul nu a fost încă stabilit. Candidații pentru MCS au durere neuropată rezistentă la medicamente și deseori la alte intervenții. În vederea dezvoltării potențiale a acestei metode, este foarte important ca studiile de tip dublu-orb placebo-controlate să crească nivelul dovezilor, mai ales pentru că MCS, neperceptă de pacient, permite un placebo perfect.

În ce privește TENS, eficiența rTMS pare a crește odată cu doza: cu cât este mai înaltă frecvența, cu cât cresc durata sesiunii și numărul sesiunilor, tinde să producă rezultate mai bune. Pentru că efectele clinice sunt mai degrabă modeste și de scurtă durată, rTMS nu poate fi considerată o metodă terapeutică pe termen lung, doar dacă sesiunile de stimulare sunt repetate pe parcursul mai multor zile sau săptămâni. Actualmente, rTMS poate fi propusă ca test terapeutic noninvaziv pre-operator pentru pacienții cu durere cronică rezistentă la medicamente care sunt candidați la MCS implantat cronic chirurgical.

În ce privește riscurile (detaliate în Tabele), TENS și rTMS sunt virtual inofensve. SCS, DBS și MCS pot avea efecte adverse în proporție mare (până la 20% din cei cu MCS și

40% din cei cu SCS întâmpină una sau mai multe complicații). Totuși, majoritatea sunt simple migrări ale conductorului sau descărcări ale bateriei, care nu produc rău fizic și se pot rezolva de obicei. Adevăratele efecte negative sunt puține, de obicei infectarea rănii (3,4% la cei cu SCS, 7,3% la cei cu DBS și 2,2% la cei cu MCS) și sunt cazuri foarte rare – de obicei cazuri singulare – meningită aseptică, parapareză tranzitorie, hematom epidural, crize epileptice și reacții cutanate, niciuna punând viața în pericol. Cercetarea noastră a descoperit doar un caz de deces pre-operator în urmă cu 20 de ani [53]. Într-adevăr, unul dintre motivele pentru care se foloseşte terapia de neurostimulare este acela că aplicarea curenților electrici de intensitate joasă nu este asociată cu nici unul dintre efectele secundare provocate de medicamente.

În sfârșit, credem că terapia prin neurostimulare se va dovedi folositoare pentru indicații mai largi decât cele sugerate de cercetarea noastră. Sperăm că studiile viitoare să fie proiectate luând în considerare cerințele medicinei bazate pe dovezi. Deși este dificil să se găsească un placebo credibil pentru terapia prin neurostimulare, cercetătorii pot compara procedurile cu alte tipuri de tratamente. Mai mult, recomandăm investigatorilor să acorde atenție definițiilor de diagnostic, criteriilor de includere, evaluării „în orb" a rezultatelor și impactului asupra variabilelor legate de pacient cum ar fi calitatea vieții și activitățile zilnice.

Declarația conflictelor de interese

RST are un contract de consultanță cu Medtronic, în calitate de expert în Politica Îngrijirilor Medicale și Designul Testelor Clinice. PH, LGL, JPL și BS au primit onorariu din partea Medtronic pentru conferințe sau comitete de consultanță. Ceilalți autori nu au nimic de declarat.

Tabelul 2.1. Sumar privind eficienta şi siguranta stimularilor periferice (TENS, PNS, NRS)

Tehnica/ afectiunea	Dovezi disponibile	Nr. pacienţi	Sumar privind eficienta	Sumar privind efectele adverse	Comparator	Orb	Random	Clasa EFNS	Comentarii
TENS/ durere cronica	O metaanaliza [10] ce analizează 38 RCTs, doar două privitoare la durerea neuropatică: Thorsteinsson 1977 și Rutgers 1988 [16,17]	–	Nu există dovezi; dar este clar ca efectul crește cu doza (durata sesiunii x frecvența sesiunilor x durata totală)	Practic fără efecte adverse	Variate	Da	Da	I	
TENS/NeP neuropatie diabetică dureroasă	Reichstein 2005 [11]	25	TENS comparată cu stimularea musculară HF: 25% succes cu TENS și 69% cu HF	Practic fără efecte adverse	Stimulare a muscular a cu frecventă înaltă	Da	Da	II	Reichstein [11] nu are placebo, TENS este de departe mai ineficientă decât stimularea musculară HF
Neuropatie diabetică	Forst 2004 [14]	19	LF TENS a redus VAS cu 23%, diferentă semnificativă față de placebo	Practic fără efecte adverse	Placebo	Da	Da	III	

Tabelul 2.1. Sumar privind eficienta şi siguranta stimularilor periferice (TENS, PNS, NRS)

Tehnica/ afectiunea	Dovezi disponibile	Nr. pacienţi	Sumar privind eficienta	Sumar privind efectele adverse	Comparator	Orb	Random	Clasa EFNS	Comentarii
Neuropatie diabetică dureroasă	Hamza 2000 [13]	50	PENS dureroasă a redus VAS cu 60%, diferenţă semnificativă faţă de stimularea simulată, şi a îmbunătăţit QoL	Practic fară efecte adverse	Stimulare a simulată		Da	III	Crossover cu un comparator inadecvat (ace fără curent)
Neuropatie diabetică	Kumar 1997 [12]	35	LF TENS cu stimulare bifazica exponenţial descrescatoare a fost semnificativ mai eficientă decât stimularea simulată în reducerea simptomelor neuropatiei	Practic fără efecte adverse	Stimulare a simulată		Da	III	Stimulare simulată inadecvată şi raportarea ameliorarii tuturor simptomelor
Neuropatie traumatică;	Cheing 2005 [15]	19	Semnificativ mai bine decât placebo	Practic fără efecte adverse	Placebo	Da	Da	II	
Radiculopatie	Bloodworth 2004 [18]	11	TENS aleator şi TENS în regiunea cervicală posterioara au fost semnificativ mai bune decât placebo, cu R-TENS mai bună decât TENS	Practic fără efecte adverse	Placebo şi TENS random	Da	Da	III	Puţini pacienţi şi crossover
Durere de etiologie mixtă	CT Tulgar 1991 (control intern)	8	La doi nu s-a obţinut o ameliorare suficientă a durerii; La unul s-a obţinut ameliorarea de durată a durerii; la trei a fost superioară TENS cu “salve ”, la unul TENS modulată cu frecvenţă înaltă, la unul TENS modulată cu frecvenţă joasă	Practic fără efecte adverse	Patru moduri de stimulare TENS	Da	Nu	IV	Puţini pacienţi care au ales modul de stimulare TENS preferat
PHN	RCT Rutgers 1988 [17]	câtiva		Practic fără efecte adverse	Acupunctura	Vezi Mc Quay et al. 1997 [10]			
Neuropatie periferică	RCT Thorsteinsson 1977 [16]	24	Semnificativ mai bine decât placebo	Practic fără efecte adverse	Placebo	Da	Da	III	

Tabelul 2.1. Sumar privind eficienta şi siguranta stimularilor periferice (TENS, PNS, NRS)

Tehnica/ afectiunea	Dovezi disponibile	Nr. paci enţi	Sumar privind eficienta	Sumar privind efectele adverse	Compar ator	Orb	Ran dom	Cla sa EF NS	Comentarii
PNS/ NeP CRPS II Periferic (n) Post traumatic Mixt (variat) Mixt (variat) Radiculopat ie periferică (n), Amputatie	Fără meta-analize, fără RCTs Buschmann 1999 Nashold 1982 Law 1980 Picaza 1977 Campbell 1976 Picaza 1975	 52 35 22 37 33 23	 De succes la 47 De succes la 15 De succes la 13 De succes la 18 De succes la 8 De succes la 20	Uneori necesitatea reoperării	Fără	Nu	Nu	IV – fără sufic iente dove zi pentr u orice reco man dare	Documente foarte puţine şi foarte vechi, se pare că această tehnică nu devine populară
Total		202	De succes la 121 (60%)						
NRS/ NeP Durere neuropata pelvina Cistita interstiţială	Fără meta-analize, fără RCTs CT Everaert 2001 Whitmore 2003, fără control	 36 33	 De succes la 16 Îmbunătăţire semnificativă	Uneori necesitatea reoperării	Fără	Nu	Nu	IV – fără sufic iente dove zi pentr u orice reco man dare	

TENS, stimulare electrică nervoasă transcutanată; LF TENS, TENS cu intensitate înaltă şi frecvenţa joasă, aşa numita acupuncture-like; PNS, stimulare nervoasă periferică cu electrozi implantaţi; NRS, stimularea rădăcinii nervoase cu electrozi implantaţi; QoL, calitatea vieţii; CT, studiu controlat; HF, frecvenţa înaltă; PENS, stimulare electrică nervoasă percutanată, VAS – scala vizuală analogă.

Tabelul 2.2 Sumar privind eficienţa şi siguranţa stimulării măduvei spinării (SCS)

Indicaţia	Volumul dovezilor [nr de studii (nr. de pacienţi)]	Clas a EF NS	Sumar privind eficacitatea	Sumar privind efectele adverse	Gra d EF NS	Comentarii

Tabelul 2.2 Sumar privind eficienţa şi siguranţa stimulării măduvei spinării (SCS)

Indicaţia	Volumul dovezilor [nr de studii (nr. de pacienţi)]	Clasa EFNS	Sumar privind eficacitatea	Sumar privind efectele adverse	Grad EFNS	Comentarii
FBSS	*Analiza sistematică şi meta-analiza* Taylor et al. 2005 [21] si Cameron 2004 [20] [1 RCT (60)] (SCS vs. reoperare) [1 studiu de cohorta (44)] [72 serii de cazuri (2956)] *Noi studii primare* [1 RCT (100)] (SCS vs. CMM) "PROCESS" Kumar et al. (2005, 2007) [27,28] [6 serii de cazuri (361)] Kumar et al. 2006; North et al. 2005i&ii [26]; Spincemaille et al. 2005; Van Buyten et al, 2003; May et al. 2002	II	**RCTs** *Ameliorarea durerii > 50%:* SCS 9/24 (37,5%) vs. reop. 3/26 (11,5%) (P=0,475) la 2 ani SCS 24/48 (48%) vs. CMM 4/52 (9%) P<0,0001 la 6 luni *Utilizarea opioidelor:* SCS 3/23 vs. reop. 11/16 (P=0,0005) la 2 ani SCS 25/48 (50%) vs. CMM 31/52 (70%) (P=0,058) la 6 luni **Serii de cazuri** *Ameliorarea durerii > 50%:* 62% (95% CI: 56-72) *Dizabilitate* Analiza rezultatelor cumulate din două serii de cazuri arată îmbunătăţirea ODI după SCS, la o urmărire medie de 6 luni *Calitatea vieţii* Analiza rezultatelor cumulate din două serii de cazuri arată o îmbunătăţire semnificativă a SIP după SCS, la o urmărire medie de 6 luni	*Cele mai comune complicaţii au fost:* Migrarea electrozilor 361/2753 (13,2%) Infecţia 100/2972 (3,4%) Ruperea firelor 250/2753 (9,1%) Defect hardware 80/2753 (2,9%) Terminarea bateriei 35/2107 (1,6%) Stimulare nedorită 65/2753 (2,4%) "Majoritatea complicaţiilor nu au fost amenintatoare de viaţă şi s-au rezolvat de obicei prin indepărtarea dispozitivului". In ansamblu, 43% din pacienţi au prezentat una sau mai multe complicaţii	B	PROCESS study: Protocolul studiului publicat [27] Prima prezentare orala la EFIC Istanbul, sept 2006 Rezultatele finale publicate [28]
Failed neck surgery syndrome	Nu au fost găsite dovezi			Ca şi FBSS		
CRPS	**Analiza sistematică/ meta-analiza** Taylor et al. 2006 şi Cameron 2004 [20,21] [1 RCT (54)] – CRPS tip I In ansamblu [25 de serii de cazuri (500)] (12 serii de cazuri pentru tipul I, 8 serii de cazuri pentru tipul II, 5 serii de cazuri pentru tipul I şi II) **Noi studii primare** Urmărirea pe 5 ani în RCT Kembler et al. 2006 [30] [2 serii de cazuri (61)] Kumar et. Al. 2006; Harke et al. 2005	Tipul I: II Tipul II: IV	**RCT** (la 6 luni, la 12 luni şi la 5 ani) *Schimbarea durerii conform VAS:* SCS+terapie fizicala – 2,4 (SD 2,5) vs. terapie fizicala: 0,2 (1,6) P<0,0001 la 6 luni *Calitatea vietii:* (EQ-5D)L – 2,7 (SD 2,8) vs 0,4 (1,8) P<0,001 la 6 luni **Serii de cazuri:** *Ameliorarea durerii ≥ 50*: 67% (95% CI: 51-74) *Dizabilitate*: 3/3 studii au arătat o îmbunatăţire semnificativă a capacităţii funcţionale după SCS *Calitatea vietii*: 2/2 studii au aratat o îmbunatăţire semnificativă a HRQoL după SCS Câteva dovezi ca gradul de ameliorare a durerii la pacienţii cu CRPS tip II > la cei cu CRPS tip I	Ca şi FBSS În ansamblu, 33% din pacienţi au prezentat una sau mai multe complicaţii	CRPS tip I: B CRPS tip II: D	

Tabelul 2.2 Sumar privind eficienţa şi siguranţa stimulării măduvei spinării (SCS)

Indicaţia	Volumul dovezilor [nr de studii (nr. de pacienţi)]	Clasa EFNS	Sumar privind eficacitatea	Sumar privind efectele adverse	Grad EFNS	Comentarii
Leziuni nervoase periferice	O serie de cazuri retrospectivă din două centre [n=152] Lazorthes et al. 1995	IV	85% bine şi excelent la ≥ 2 ani	Fără rezultate individualizate. Parapareza temporară la 1/692 (toate seriile)	D	Evaluare NRS, a durerii, activităţii şi consumului de analgezice
Neuropatie diabetica	O serie prospectivă de cazuri [n=8] Tesfaye et al. 1996; Daousi et al. 2004 O serie de cazuri mixte restrospectivă [n=14] Kumar et al. 2006	IV IV	*Ameliorarea durerii* >50% ameliorare a durerii la 6/8 la 14 luni (6/7: un pacient a murit la 2 luni) >50% ameliorare la 5/6 la 3 ani (durere permanentă şi exacerbări) >50% ameliorare la 4/4 la 7 ani (exacerbări) *Toleranţa la efort* crescută cu 150% la 6/6 *Ameliorarea durerii* >50% ameliorare la 12/14 “pe termen lung”	Migrarea firelor la 2/8 Infecţii superficiale la 2/8 Reacţii cutanate la 1/8	D	VAS + McGill prospective Evaluare separate a elementelor durerii Păstrarea fibrelor lungi (simt vibrator şi mioartrokinetic) a fost esenţială Cinci obiective ale studiului Existenţa unui al treilea evaluator Urmărire pe termen lung neclară
Alte neuropatii periferice	O serie mixtă de cazuri retrospectiva [n=23] Kim et al. 2001	IV	*Ameliorarea durerii* >50% ameliorare la 10/23 (43,5%) la un an	Nu au fost raportate separat	D	
Nevralgie post-herpetica	Patru serii de cazuri retrospective (3 mixte) [10;28;8;4 (50)] Kumar et al. 2006 Harke et al. 2002 Meglio et al. 1989 Sanchez-Ledesma et al. 1989	IV	*Ameliorarea durerii* Semnificativă pe termen lung la 38/50 (rezultate cumulate) Medicatie întreruptă la 21/31 Opiozi întrerupţi la 18/19	Ruperea firelor la unul Receptor defect la unul Fire înlocuite la trei pentru a îmbunatăţi acoperirea	D	Succesul variază între serii din cauza raportării separate a rezultatelor
Nevralgie intercostala	Nu au fost gasite dovezi referitoare la acest diagnostic					
Avulsia/ Leziunea plexului brahial	Două serii retrospective de cazuri (2 mixte) [8; 8 (16)] Simpson et al. 2003 Hood; Siegfried 1984	IV	*Ameliorarea durerii* Ameliorare semnificativă la 8/16	Absenţe sau neraportate separat	D	Diferite metode de clasificare Dovada avulsiei complete a unor rădăcini nervoase specifice relevante nu a existat întotdeauna

Tabelul 2.2 Sumar privind eficienţa şi siguranţa stimulării măduvei spinării (SCS)

Indicaţia	Volumul dovezilor [nr de studii (nr. de pacienţi)]	Clasa EFNS	Sumar privind eficacitatea	Sumar privind efectele adverse	Grad EFNS	Comentarii
Durere post amputatie (la nivelul membrului fantoma sau bontului)	Trei serii retrospective de cazuri [25; 9; 61 (95)] Lazorthes et al. 1995; Simpson 1991 Krainick + Thoden 1989; Krainick et al. 1975	IV	*Durere fantomă* Ameliorare semnificativă la 7/14 *Durere la nivelul bontului* Ameliorare semnificativă la 5/9 *Durere mixtă – nespecificat dacă la nivelul bontului sau fantoma* *Seria Krainick's* 56% din 61 au avut o ameliorare > 50% (precoce), scazând la 43% (tardiv)- corelat cu reducerea dozelor de medicaţie *Lazorthes*: 60% din 25 bine sau excelent pe termen lung (≥ 2 ani)	Infectie 1,6% Revizuiri chirurgicale 31%	D	Durerea fantomă şi durerea la nivelul bontului nu au fost întotdeauna diferenţiate
Durere faciala (trigeminopatica) **Durere centrala de origine spinala**	Dovezi insuficiente Cinci serii retrospective de cazuri (4 mixte) [19; 11; 101; 9; 35 (175)] Kumar et al. 2006; Barolat et al. 1998; Lazorthes et al. 1995; Cioni et al. 1995; Meglio et al. 1989; Tasker et al. 1992	IV	*Ameliorarea durerii* *a) leziune spinală:*în ansamblu ameliorare a durerii pe termen incompleta: 11/33 ameliorare semnificativă completa: 0/11 ameliorare semnificativă *b) MS:* ameliorarea durerii pe termen lung la cinci măsuratori ale rezultatelor la 15/19 (Kumar) funcţia intestinală/sfincteriană ameliorată la 16/28 îmbunatăţtirea mersului la 15/19 (fără detalii) *c) mixtă inclde traume chirurgie oncologica, viral etc:* 34% bine/excelent la ≥2 ani (Lazorthes; n=101). Ameliorarea durerii, administrarea de analgetice şi activitate	Nementionate/ nu au fost raportate separat în patru studii Meningita aseptica 1/9 Infecţii superficiale 1/9 Dislocarea electrozilor 1/9	D	Detalii despre gradul leziunii nespecificate întotdeauna Succes mai mare în leziuni clinic incomplete Succesul se corelează cu tulburările de sensibilitate: cu cât afectarea sensibilitaţii a fost mai mică cu atât au fost mai bune rezultatele
Durere centrala de origine cerebrala	Două serii de cazuri retrospective (1 mixtă) [45; 10 (55)] Katayama et al. 2001; Simpson 1991 [39]	IV	*Ameliorarea durerii* Semnificativă la 6/55 > 60% reducere a VAS la 3/45	Nemenţionate/ nu au fost raportate separat	D	

CMM, management medical convenţional; ODI, Oswestry Disability Index; SIP, profil al impactului bolii; VAS, scala vizuală analoagă; HRQoL, calitatea vieţii raportată la sănătate; NRS, scala de evaluare numerică; MS, scleroza multiplă.

Tabelul 2.3. Sumarul studiilor referitoare la stimularea cerebrala profundă

Studiul	**Tipul studiului** Serii de cazuri prospective	**Nr de pacienţi la care s-a făcut implantarea**	**Nr. la care s-a dovedit eficienţa pe termen lung (%)**	**Urmărire Timp (luni); Interval (medie)**	**Clasa EFNS**
Richardson & Akil (1977) [33]		30	18 (60)	1-46	IV
Plotkin (1980)		10	40	36	IV
Shulman et al. (1982)		24	11 (46)	(>24)	IV
Young et al. (1985)		48	35 (73)	2-60 (20)	IV
Hasobuchi (1986)		122	94 (77)	24-168	IV
Levy et al. (1987) [53]		141	42 (12)	24-168 (80)	IV
Siegfried (1987)		89	38 (43)	<24	IV
Gybels et al. (1993)		36	11 (31)	48	IV
Kumar et al. (1997) [12]		68	42 (62)	6-180 (78)	IV
Katayama et al. (2001) [39]		45	11 (25)	N/A	III
Hamani et al. (2006) [38]		21	5 (24)	2-108 (24)	IV
Owen et al. (2006) [35]		34	12 (35)	1-44 (19)	IV

Tabelul 2.4. Sumar al eficienţiei şi siguranţei stimulării cerebrale profunde în funcţie de indicaţie, conform celor mai recente şi aplicabile studii

Indicaţie	Volumul dovezilor: nr. de studii (nr de pacienţi)	Clasa EFNS	Sumar al eficienţei (%)	Sumar al siguranţei
Durere post-amputaţe (fantoma şi la nivelul bontului)	2 (5;1)	IV	100; 100	Nu sunt indicate complicatii specifice: patru infecţii la nivelul inciziei, două rupturi ale firelor, o criză epileptică intraoperator, o eroziune la nivelul găurii de trepan
Post – AVC	2 (16;8)	IV	69; 0	
Durere facială (trigeminopatică)	2 (4;4)	IV	100; 25	
Cefalalgie, fără a include durerea trigeminopatică	2 (3;1)	IV	100; N/A	
Durere centrală de origine spinală	2 (2;4)	IV	0; 25	
Durerea dat. sclerozei multiple	1 (2)	IV	50	
Altele şi traume	2 (4;1)	IV	75; 100	

Pentru evaluarea durerii s-a folosit cel puţin o VAS (scala vizuala analoaga); MPQ (Chestionarul McGill referitor la durere); N1T (N al unui studiu); HRQoL, calitatea vieţii referitoare la sănătate; NRS, scala de evaluare numerică; Sunt prezentate aici doar rezultatele pe o VAS ce arată o îmbunatăţire peste 50%.

Tabelul 2.5. Sumar al eficienţei şi siguranţei stimulării cerebrale profunde în funcţie de indicaţie, conform altor studii mai vechi (dupa Bittar et al. 2005) [37]

Indicaţie	**Volumul dovezilor (nr. de pacienţi)**	**Succesul stimulării iniţiale**	**Succesul stimulării cronice**	**Procentul succesului pe termen lung**
Durere post amputaţie (fantoma, la nivelul bontului)	9	7	4	44
Durere post AVC	45	24	14	31
FBSS	59	54	46	78
Leziuni ale nervilor periferici	44	36	31	70
Nevralgie post-herpetică	11	6	4	36
Nevralgie intercostală	4	3	1	25
Avulsia/Leziunea plexului brahial	12	9	6	50
Durerea din neoplazii	23	19	15	65
Durerea facială (trigeminopatica)	32	21	12	38
Durere centrală de origine spinală	47	28	20	43
Altele	35	28	22	63

Tabelul 2.6. Sumar al eficienţei şi ţintelor anatomice, conform altor studii mai vechi (dupa Bitter et al. 2005 [5])

Localizarea anatomică a DBS	Volumul dovezilor (nr. de pacienţi)	Numărul succeselor pe termen lung	Procentul de succes
PVG	148	117	79
PVG şi ST sau IC	55	48	87
ST	100	58	58
ST sau IC	16	6	38

PVG, substanţa cenuşie periventriculară; ST, talamusul senzitiv; IC, capsula internă.

Tabelul 2.7. Sumar al eficienţei şi siguranţei MCS în CPSP

Indicaţie	Volumul dovezilor [nr de studii (nr. de pacienţi)]	Clasa EFNS	Sumar al eficienţei	Sumar al efectelor adverse	Comentarii
CPSP	*Analize sistematice sau meta-analize* Nici una *Studii primare (1991-2006)* Nici un RCT [20 de serii de cazuri, cu multe suprapuneri (143 de pacienţi ce nu se suprapun)] Rasche et al. 2006, Nuti et al. 2005 [4] (+ Mertens et al. 1999 + G-Larrea et al. 1999) [43] Saitoh et al. 2003 (+ Saitoh et al. 2001) Fukaya et al. 2003 + Katayama et al. 2001 [39] +Katayama et al. 1998 + Yamamoto et al. 1997 Nguyen et al. 2000 +Nguyen et al. 2000 +Nguyen et al. 1999 +Nguyen et al. 1997 Nandi et al. 2002 Carroll et al. 2000 Fujii et al. 1997 Katayama et al. 1994 Tsubokawa et al. 1993 +Tsubokawa et al. 1991 Drouot et al. 2002	Toate de clasa IV (doar dacă nu este indicat altfel) III III	*Serii de cazuri (8-45 cazuri)* Ameliorarea satisfacatoare a durerii (≥ 50%) raportată la 0-100% din cazuri (toate seriile) *În seriile de cazuri cu n > de 20 de cazuri* ameliorarea satisfacatoare a durerii la 48-52% din pacienţi	Cele mai multe, complicatii comune: 26% (terminarea bateriei, crize epileptice, infecţii la nivelul inciziei şi sepsis) Durere indusă de MCS Durere fantomă Hematom extradural Crize epileptice Disfuncţii hardware În ansamblu, 20% dintre pacienţi au prezentat una sau mai multe complicatii, în general de natură benigna	Multe duplicări de pacienţi şi reintervenţii, ceea ce face dificil de calculat nr total de cazuri. Rapoartele cu date duplicate au fost cumulate. Eficienta datorată răspunsului preoperator la medicamente? (Yamamoto 1997, n=28) Eficienta referitoare la tulburările de sensibilitate? (Druot 2002, n=11) Eficienta referitoare la simptomele motorii? (Katayama 1998, n=31)

CPSP, durere centrală post AVC; MCS, stimularea cortexului motor.

Tabelul 2. 8. Sumar al eficienţei şi siguranţei stimulării cortexului motor în durerea facială

Indicaţie	Volumul dovezilor [nr de studii (nr de pacienţi)]	Clasa EFNS	Sumar al eficienţei	Sumar al efectelor adverse	Comentarii
Durere faciala	*Analize sistematice şi meta-analize*: Niciuna *Studii primare* (1991-2006) Nici un RCT *Serii de cazuri* (60 pac) Rasche et al. 2006 (3/50) Brown Ptiliss 2005 (10/60) Nuti et al. 2005 [4] (5/60) Drouot et al. 2002 (15) Nguyen et al. 2000a (12/83) + Nguyen et al. 2000b +Nguyen et al. 1999 +Nguyen et al. 1997 (7/100) Ebel et al. 1996 (7/43) Katayama et al. 1994 (3/66) Meyersonl 1993 (5/100)	Toate de clasa IV	*Serii de cazuri* Ameliorarea satisfacatoare a durerii (≥50%) raportată la 43-100% din cazuri (toate seriile) Toate seriile cu cu n < 20 de cazuri Procentul mediu al pacienţilor cu ameliorare satisfacatoare a durerii: 66%	Cele mai multe, complicatii comune: 26% (terminarea bateriei, crize epileptice, infectii la nivelul inciziei, sepsis) Durere indusă de MCS Hematom extradural Crize epileptice Disfuncţii hardware În ansamblu, 20% din pacienţi au prezentat una sau mai multe complicaţii, în general de natura benigna.	Multe duplicări de pacienţi şi reintervenţii, ceea ce face dificil de calculat nr total de cazuri. Rapoartele cu date duplicate au fost cumulate. Serii mici dar uneori urmărire de lungă durată: 72 m

MCS, stimularea cortexului motor

Tabelul 2.9. Sumar al eficienţei şi siguranţei rTMS, stimularea cortexului motor primar, 1Hz sau mai puţin

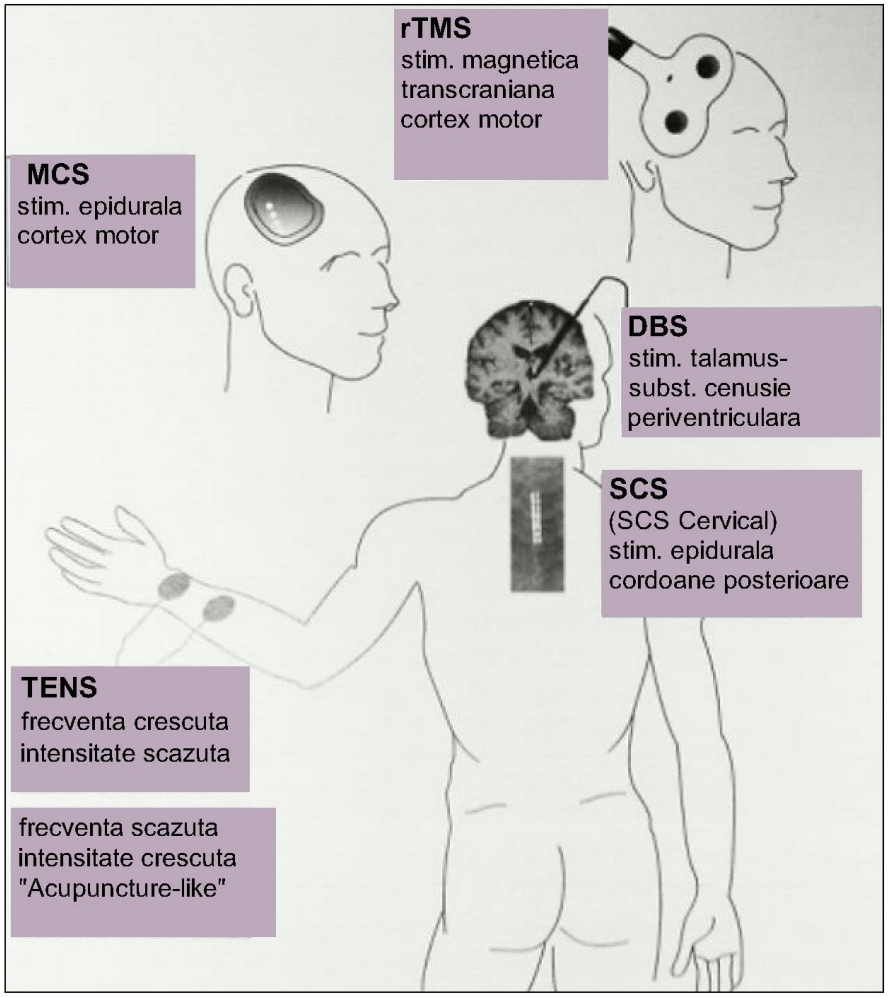
Indicaţie	Volumul dovezilor [nr de studii (nr de pacienţi)]	Clasa EFNS	Sumar al eficienţei	Sumar al efectelor adverse	Grad EFNS	Comentarii
AVC (n=32), Leziuni ale maduvei spinării (n=4), Leziunea nervului trigemen (n=1), Leziunea plexului brahial sau a unui nerv al membrelor (n=8), Durere la nivelul membrului fantomă (n=14)	Noi studii primare Trei studii "sham-controlled" Toate negative (59 p.) Lefaucheur et al. 2001a Andre-Obadia et al. 2006 Irlbacher et al. 2006	 II II III	Fără eficientă *Ameliorarea durerii ≥30%*: 5% (ameliorare medie a durerii: 4%)	Nu au fost raportate complicaţii	B	Fără efect semnificativ comparativ cu stimularea simulată

Tabelul 2.10. Sumar al eficienţei şi siguranţei rTMS, stimularea cortexului motor primar, 5Hz sau mai mult

Indicaţie	Volumul dovezilor [nr de studii (nr de pacienţi)]	Clasa EFNS	Sumar al eficienţei	Sumar al efectelor adverse	Grad EFNS	Comentarii
AVC (n=98), Leziuni ale maduvei spinarii (n=24), Leziuni ale nervului trigemen (n=60), Leziunea plexului brahial sau a unui nerv al	Studii primare noi [11 studii "sham-controlled" (281 p.)] Studii pozitive (228 p.) Lefaucheur et al.	 II	Ameliorarea durerii ≥ 30%: 46% (ameliorare medie a durerii: 26%) 104 respondenti/ 206 pacienţi. Eficienţa în funcţie de indicaţie: idem ptr AVC vs. leziune a nerv trigemen (Lefaucheur et al. 2004; Khedr	Nu au fost raportate complicatii	B	Nici un efect semnificativ comparativ cu stimularea simulată în cazul dispozitivului circular (Rollnik et al. 2002) sau 5Hz-rTMS (Irlbacher et al. 2006) şi < 1000 de pulsuri per sesiune (Rollnik et al. 2002;

membrelor (n=36), CRPS (n=10)	2001a Lefaucheur et al. 2001b Lefaucheur et al. 2004a Pleger et al. 2004 Khedr et al. 2005 Hirayama et al. 2006 Lefaucheur et al. 2006a Lefaucheur et al. 2006b	II II III II II II II	et al. 2005) sau leziune a plexului brahial (Lefaucheur et al. 2004); superioară ptr AVC talamic vs. AVC de trunchi cerebral (Lefaucheur et al. 2004); rezultate mai slabe ptr leziuni ale maduvei spinării (Lefaucheur et al. 2004) CRPS: fără diferenţa semnificativă faţă de celelalte cauze (Pleger et al. 2004)	Irlbacher et al. 2006) Ameliorare superioară a durerii în cazul sesiunilor repetate (Khedr et al. 2005) sau stimulării ariilor corticale adiacente (Lefaucheur et al. 2006b) Durata ameliorării durerii: < o sapt. după o singură sesiune; aprox două sapt. După o săptamâna de stimulare
AVC (n=20), Leziuni ale maduvei spinării (n=6), Leziuni ale nervului trigemen (n=1), Leziunea plexului brahial sau a unui nerv al membrelor (n=8), Durere la nivelul membrului fantomă (n=15) CRPS (n=2), non-neuropatica (n=1)	Studii negative (53 p.): Rollnik et al. 2002 Andre Obadia et al. 2006 Irlbacher et al. 2006	 III II III		

rTMS, stimulare magnetică transcraniana repetitivă; CRPS, sindromul durerii regionale complexe.



Materiale suplimentare

Următoarele materiale suplimentare sunt disponibile pentru acest articol:

Anexa 1 – Strategii de cercetare pentru SCS

Anexa 2 – Lista completă a studiilor

Acest material este disponibil ca parte a articolului online la:

http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1111/j.1468-1331.2007.01916.x

(Acest link vă va duce la extrasul articolului).

Blackwell Publishing nu este responsabil pentru conţinutul sau funcţionalitatea niciunui material suplimentar al autorilor. Orice probleme (altele decât material lipsă) trebuie adresate autorului corespunzător al articolului.

Bibliografie

1. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. Pain 2005; 118: 289–305.
2. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. European Journal of Neurology 2006; 13: 1153–1169.
3. Cruccu G, Anand P, Attal N, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. European Journal of Neurology 2004; 11: 153–162.
4. Nuti C, Peyron R, Garcia-Larrea L, et al. Motor cortex stimulation for refractory neuropathic pain: four year outcome andpredictors of efficacy. Pain 2005; 118: 43–52.
5. Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, et al. Clinical importance of change în chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. Pain 2001; 94:149–158.
6. Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al. Guideline Standards Subcommittee of the EFNS Scientific Committee.Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations. European Journal of Neurology 2004; 11: 577–581.
7. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory.Science (NY) 1965; 150: 971–979.
8. Fukazawa Y, Maeda T, Hamabe W, et al. Activation of spinal anti-analgesic system following electroacupuncture stimulation in rats. Journal of Pharmacological Science 2005; 99: 408–414.
9. Zhang GG, Yu C, Lee W, et al. Involvement of peripheral opioid mechanisms în electro-acupuncture analgesia. Explore (NY) 2005; 1: 365–371.
10. McQuay HJ, Moore RA, Eccleston C, et al. Systematic review of outpatient services for chronic pain control. Health Technology Assessment 1997; 1: 1–135.
11. Reichstein L, Labrenz S, Ziegler D, et al. Effective treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy by highfrequency external muscle stimulation. Diabetologia 2005; 48: 824–828.
12. Kumar D, Marshall HJ. Diabetic peripheral neuropathy: amelioration of pain with transcutaneous electrostimulation.Diabetes Care 1997; 20: 1702–1705.
13. Hamza MA, White PF, Craig WF, et al. Percutaneous electrical nerve stimulation: a novel analgesic therapy for diabetic neuropathic pain. Diabetes Care 2000; 23: 365–370.
14. Forst T, Nguyen M, Forst S, et al. Impact of low frequency transcutaneous electrical nerve stimulation on symptomatic diabetic neuropathy using the new salutaris device. Diabetes, Nutrition and Metabolism 2004; 17: 163–168.
15. Cheing GL, Luk ML. Transcutaneous electrical nerve stimulation for neuropathic pain. The Journal of Hand Surgery 2005; 30: 50–55.
16. Thorsteinsson G, Stonnington HH, Stillwell GK, et al.Transcutaneous electrical stimulation: a double-blind trial of its efficacy for pain. Archives of Physical Medcine and Rehabilitation 1977; 58: 8–13.
17. Rutgers MJ, Van Romunde LKJ, Osman PO. A small randomized comparative trial of acupuncture versus transcutaneous electrical neurostimulation in postherpetic neuralgia. Pain Clinic 1988; 2: 87–89.

18. Bloodworth DM, Nguyen BN, Garver W, et al. Comparison of stochastic vs. conventional transcutaneous electrical stimulation for pain modulation in patients with electromyographically documented radiculopathy. American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation 2004; 83: 584–591.
19. Sindou MP, Mertens P, Bendavid U, et al. Predictive value of somatosensory evoked potentials for long-lasting pain relief after spinal cord stimulation: practical use for patient selection. Neurosurgery 2003; 52: 1374–1383.
20. Cameron T. Safety and efficacy of spinal cord stimulation for the treatment of chronic pain: a 20-year literature review. Journal of Neurosurgery 2004; 100(3 Suppl. Spine): 254–267.
21. Taylor RS, Van Buyten JP, Buchser E. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of spinal cord stimulation in the management of failed back surgery syndrome. Spine 2005; 30: 152–160.
22. Taylor RS, Van Buyten JP, Buchser E. Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome: a systematic
review of the clinical and cost effectiveness literature and assessment of prognostic factors. European Journal of Pain 2006; 10: 91–101.
23. Simpson BA. Spinal cord stimulation. Pain Reviews 1994; 1: 199–230.
24. Simpson BA. Spinal cord and brain stimulation. In: Wall PD, Melzack R, eds. Textbook of Pain, 4th edn. London: Churchill Livingstone, 1999: 1253–1381.
25. Simpson BA, Meyerson BA, Linderoth B. Spinal cord and brain stimulation. In: McMahon SB, Koltzenburg M, eds.Wall and Melzack's Textbook of Pain, 5th edn. Elsevier Churchill Livingstone, 2006: 563–582.
26. North RB, Kidd DH, Farrokhi F, et al. Spinal cord
stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain: a randomized, controlled trial. Neurosurgery 2005; 56: 98–106.
27. Kumar K, North R, Taylor R, et al. Spinal cord stimulation versus conventional medical management: a prospective, randomised, controlled, multicentre study of patients with failed back surgery syndrome (PROCESS study). Neuromodulation 2005; 8: 213–218.
28. Kumar K, Taylor RS, Jacques L, et al. Spinal cord
stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial în patients with failed back surgery syndrome. Pain 2007; accepted for publication.
29. Kemler MA, Barendse GAM, Van Kleef M, et al. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. The New England Journal of Medicine 2000; 343: 618–624.
30. Kemler MA, de Vet HC, Barendse GA, et al. Spinal cord stimulation for chronic reflex sympathetic dystrophy –five-year follow-up. The New England Journal of Medicine 2006; 354: 2394–2396.
31. Heath RG, Mickle WA. Evaluation of seven years'experience with depth electrode studies in human patients. In: Ramey ER, O'Doherty DS, eds. Electrical Studies on the Unanesthetized Brain. New York: Paul B. Hoeber, 1960: 214–247.
32. Hosobuchi Y, Adams JE, Rutkin B. Chronic thalamic stimulation for the control of facial anesthesia dolorosa. Archives of Neurology 1973; 29: 158–161.
33. Richardson DE, Akil H. Long term results of periventricular gray self-stimulation. Neurosurgery 1977; 1: 199–202.
34. Green AL, Wang S, Owen SL, et al. Stimulating the human midbrain to reveal the link between pain and blood pressure. Pain 2006; 124: 349–359.
35. Owen SL, Green AL, Nandi D, et al. Deep brain stimulation for neuropathic pain. Neuromodulation 2006; 9: 100–106.
36. Owen SL, Green AL, Stein JF, et al. Deep brain stimulation for the alleviation of post-stroke neuropathic pain. Pain 2006; 120: 202–206.
37. Bittar RG, Kar-Purkayastha I, Owen SL, et al. Deep brain stimulation for pain relief: a meta-analysis. Journal of Clinical Neuroscience 2005; 12: 515–519.
38. Hamani C, Schwalb JM, Rezai AR. Deep brain stimulation for chronic neuropathic pain: long-term outcome and the incidence of insertional effect. Pain 2006; 125: 188–196.
39. Katayama Y, Yamamoto T, Kobayashi K, et al. Motor cortex stimulation for post-stroke pain: comparison of spinal cord and thalamic stimulation. Stereotactic Functional Neurosurgery 2001; 77: 183–186.
40. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, et al. Treatment of thalamic pain by chronic motor cortex stimulation. Pacing and Clinical Electrophysiology 1991; 14: 131–134.

41. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, et al. Chronic motor cortex stimulation în patients with thalamic pain. Journal of Neurosurgery 1993; 78: 393–401.
42. Peyron R, Garcia-Larrea L, Deiber MP, et al. Electrical stimulation of precentral cortical area în the treatment of central pain: electrophysiological and PET study. Pain 1995; 62: 275–286.
43. Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, et al. Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. Pain 1999; 83: 259–273.
44. Rusina R, Vaculin S, Yamamotova A, et al. The effect of motor cortex stimulation in deafferentated rats. Neuro Endocrinology Letters 2005; 26: 283–288.
45. Senapati AK, Huntington PJ, Peng YB. Spinal dorsal horn neuron response to mechanical stimuli is decreased by electrical stimulation of the primary motor cortex. Brain Research 2005; 1036: 173–179.
46. Peyron R, Faillenot I, Mertens P, et al. Motor cortex stimulation in neuropathic pain. Correlations between analgesiceffect and hemodynamic changes in the brain. A PET study. Neuroimage 2007; 34: 310–321.
47. Lefaucheur JP. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in chronic neuropathic pain. Neurophysiologie Clinique 2006; 36: 117–124.
48. Lefaucheur JP, Drouot X, Keravel Y, et al. Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. Neuroreport 2001; 12: 2963–2965.
49. Andre-Obadia N, Peyron R, Mertens P, et al. Transcranial magnetic stimulation for pain control. Doubleblind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. Clinical Neurophysiology 2006; 117: 1536–1544.
50. Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, et al. Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation în central and peripheral neuropathic pain. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2005; 76: 833–838.
51. Lefaucheur JP, Drouot X, Nguyen JP. Interventional neurophysiology for pain control: duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. Neurophysiologie Clinique 2001; 31: 247–252.
52. Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, et al. Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2004; 75: 612–616.
53. Levy RM, Lamb S, Adams JE. Treatment of chronic pain by deep brain stimulation: long term follow-up and review of the literature. Neurosurgery 1987; 21: 885–893.