

KRATEK OPIS NEVROMODULATORNEGA ZDRAVLJENJA VZTRAJAJOČE BOLEČINE PO OPERACIJI LEDVENE HRBTENICE

NEUROMODULATORY TREATMENT OF FAILED BACK SURGERY SYNDROME IN BRIEF

AVTOR / AUTHOR:

Tomaž Velnar¹, Marjan Zaletel²,
Tadej Strojnik³

¹Tomaž Velnar, Klinika za nevrokirurgijo,
Univerzitetni klinični center Ljubljana

²Marjan Zaletel, Nevrološka klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana

³Tadej Strojnik, Oddelek za nevrokirurgijo,
Univerzitetni klinični center Maribor

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

Dr. Tomaž Velnar, dr. med.,
Klinika za nevrokirurgijo,
Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Zaloška 7, 1000 Ljubljana; tvelnar@hotmail.com

POVZETEK

Degenerativna bolezen medvretenčne ploščice in posledična bolečina v hrbtenici sta pomembna vzroka telesne oviranosti. Na spreminjanje jedra medvretenčne ploščice vplivajo številni dejavniki, kar sčasoma vodi v porušenje biomehanike vretenca in nastanka kliničnih težav. Trdovratno bolečino, ki se pojavlja po neuspešnem konzervativnem in operativnem zdravljenju ter jo imenujemo vztrajajoča bolečina po operaciji ledvene hrbtenice, lahko dokaj uspešno zdravimo z nevromodulatornimi tehnikami. Slednje na kratko predstavljamo v članku.

KLJUČNE BESEDE:

medvretenčna ploščica, degeneracija, nevromodulacija, vztrajajoča bolečina po operaciji ledvene hrbtenice

ABSTRACT

Degenerative disc disorder and consequent spine pain represent an important cause of disability. Nucleus pulposus is most commonly affected by numerous factors, which lead to spine biomechanics disability and clinical signs. Persistent pain after conservative and operative treatment, also known as the failed back surgery syndrome, may be efficiently treated using neuromodulatory techniques, which are briefly described in the present article.

KEY WORDS:

intervertebral disc, degeneration, neuromodulation, failed back surgery syndrome

1 UVOD

Degenerativna bolezen medvretenčne ploščice in ledvena bolečina sta kronični težavi, ki nastaneta zaradi številnih vzrokov in predstavljata pomemben vzrok telesne oviranosti. Ledvena bolečina je peti najpogostejši vzrok za obisk pri zdravniku, po nekaterih podatkih se pojavlja pri 8 do 37 % bolnikov, 10 % bolnikov pa je zaradi tega kronično prizadetih (1–3). Bolezen se lahko klinično kaže kot aksialna bolečina, spinalna stenoza, mielopatija ali radikulopatija

(1). Posledice degenerativne bolezni medvretenčne ploščice so med vodilnimi vzroki za kronično nestabilnost obolelih delov hrbtenice in funkcionalne težave, kar močno vpliva na življenje predvsem pri aktivni populaciji (2, 3). Po nekaterih poročilih je degenerativna bolezen medvretenčne ploščice prisotna celo pri 90 % ljudi, veliko od teh pa nima simptomov (3).

Medvretenčno ploščico sestavlja več plasti: vezivni obroč z zunanjim in notranjim delom, osrednje zdrizasto jedro in terminalni plošči (4, 5). Je brezžilna vezivno-hrustančna struktura. Sestavljajo jo maloštevilne celice in zunajcelični matriks, ki gradi večino ploščice. Celice in matriks so nujno potrebni za njeno normalno delovanje (4). Številni mehanski dejavniki, odvisno od trajanja, jakosti, vrste in mesta obremenitve, vplivajo na stanje medvretenčne ploščice in na njen biološki odgovor na te stresne dejavnike (4, 6).

Ledvena bolečina je močno povezana z degeneracijo medvretenčne ploščice. Pri tem procesu se zmanjša višina medvretenčne ploščice in spremeni mehanika v prizadetem segmentu hrbtenice. To vpliva tudi na degeneracijo drugih hrbteničnih struktur. Degeneracija tkiva medvretenčne ploščice se začne prej kot degeneracija drugih mišično-kostnih tkiv in s starostjo narašča (2, 4–7).

Posebna oblika ledvene bolečine je vztrajajoča bolečina po operaciji ledvene hrbtenice (*failed back surgery syndrome*, FBSS). To je kronični bolečinski sindrom neznanega izvora, ki se lahko pojavi po operativnem zdravljenju ledvene hrbtenice, ne glede na vrsto kirurškega posega (laminektomija, odstranitev medvretenčne ploščice, fuzija) (8). Kaže se z bolečino v križu ali v kombinaciji z bolečino v eni ali obeh spodnjih okončinah, locirana pa je na istem mestu kot pred operacijo. Dejavniki, ki vplivajo na njen nastanek, lahko izvirajo že iz časa pred operacijo, lahko pa nastanejo med njo ali v pooperativnem obdobju. Kljub napredku v kirurški tehniki se njena pogostost ni zmanjšala. Zaradi močne kronične bolečine in oviranosti takih bolnikov ima bolezen velik vpliv na posameznika, njegovo socialno okolje in zdravstveni sistem (8–10).

Pri 10 do 40 % bolnikov, ki prestopajo operacijo hrbtenice zaradi ledvene bolečine, bodo bolečine vztrajale kljub operaciji. Te bolečine je zelo težko odpraviti, saj ni moč ugotoviti nobenega oprijemljivega vzroka zanje. Obstaja veliko razlogov za te simptome, ki vključujejo biološke, fiziološke ter psihološke dejavnike (vštevši subtilne in očitno psiho-

loške ali psihiatrične disfunkcije) kot tudi vprašanja socialno-ekonomske narave (11). Predvidevajo, da naj bi bil v 80 % odgovoren mehanski vzrok (9). Približno 30 % bolnikov s FBSS ima opredeljen problem, ki se lahko popravi s ponovno operacijo. Za bolnike s kronično nespecifično bolečino v križu pa kirurški poseg ni indiciran (12, 13). Veliko vzrokov lahko vodi do nastanka FBSS – neustrezna izbira bolnikov za operacijo, napačna začetna diagnoza, ponavljajoče se herniacije medvretenčne ploščice, nestabilnost hrbtenice, bolezen fasetnih sklepov, nepopolna dekompresija nevrnalnih struktur med operacijo ali dekompresija na napačnem mestu, epiduralna fibroza ali trajna poškodba spinalnih korenin (10, 11).

Trenutno najbolj uveljavljen način lajšanja težav, povezanih s FBSS, je nevromodulatorno zdravljenje. V prihodnosti se obeta še nekaj novih metod. Poleg uspešnega nevromodulatornega zdravljenja je tako v fazah razvoja še regeneracijska terapija, ki obeta obnovo degeneriranega matriksa medvretenčne ploščice z rastnimi dejavniki ali zaviralci citokinov, kar naj bi s spodbujanjem celic vplivalo na povečan nastanek in upočasnjeno propadanje matriksa (14, 15).

2 NEVROMODULATORNO ZDRAVLJENJE DISKOGENE BOLEČINE

Cilj nevromodulatornega zdravljenja vztrajajoče bolečine po operaciji ledvene hrbtenice je odstraniti bolečino in omogočiti čim bolj normalno gibanje bolnika, ne pa toliko izboljšati gibljivost prizadetega segmenta ali pa vplivati na regeneracijo prizadete medvretenčne ploščice. Te tehnike zavzemajo poleg konzervativnega in klasičnega operativnega zdravljenja bolezni medvretenčne ploščice posebno mesto (13, 16).

Nevromodulacija vključuje postopke, ki z reverzibilno uporabo električne stimulacije ali dovajanja farmakoloških snovi v osrednji živčni sistem spreminjajo njegove aktivnosti, kot so (ekscitacija, inhibicija ali uskladitev aktivnosti nevronov, z namenom zdravljenja specifičnih stanj (16, 17). Najpogosteje uporabljen postopek je stimulacija hrbtenjače. Prvič so jo izvedli leta 1967 in predstavlja prehod od ablativnih posegov k reverzibilni nevromodulaciji. Glavni tarči sta motorična skorja in zadnji stebrički hrbtenjače (16–20).

Ločimo nevropatsko in nociceptivno bolečino. Prva nastopa predvsem pri okvari živčnega tkiva – simpatična bolečina, kompleksna regionalna bolečina ali poškodba hrbtenjače. Bolniki jo opisujejo kot pečenje, ščemenje, mravljinčenje, zbadanje oziroma skelenje. Druga pa je lahko topa ali ostra. Nastopi zaradi visceralnih bolezni ali prizadetosti sklepov in mišic; lahko je poškodba, vnetje ali neoplastični infiltrat. Pri vztrajajoči bolečini po operaciji ledvene hrbtenice, torej pri FBSS, gre lahko za obe vrsti bolečine, nevropatsko in nociceptivno (16, 17).

Bolečino lahko zdravimo konzervativno in operativno. Načini konzervativnega zdravljenja nevropatske bolečine so fizikalna terapija, transkutana električna nevrostimulacija (TENS), stimulacija živca ter uporaba antidepresivov in antiepileptikov. Naslednja izbira v zdravljenju nevropatske bolečine je nevrostimulacija (*spinal cord stimulation*, SCS) ali intratekalna aplikacija zdravil. Začetno zdravljenje nociceptivne bolečine je prav tako konzervativno (fizikalna terapija, opiodi, nesteroidni antirevmatiki in infiltracije). Ko slednje postane neučinkovito, sta mogoči kirurška terapija (sekcija korenine in v primeru maligne bolečine sekcija spinotalamične proge) ter intratekalna uporaba zdravil (17).

2.1 NEVROSTIMULACIJA HRBTNEGA MOZGA

Nevrostimulacija hrbtnege mozga je izbran postopek za zdravljenje nevropatske bolečine, neodzivne na zdravljenje z zdravili (11, 18, 21). Ta zajema bolečino, ki izvira iz poškodbe ledveno-križnih korenin, kompleksni regionalni bolečinski sindrom in z zdravili neobvladljiv FBSS. O tem sindromu govorimo, kadar srečamo vztrajajočo ali ponavljajočo se bolečino v križu in/ali nogi, tudi po tehnično uspešni operaciji ledveno-križne hrbtenice. Nevrostimulacija je zlasti uspešna pri nevropatski bolečini. Ugodni rezultati pa se kažejo tudi pri mešani bolečini. Pri bolnikih s FBSS, ki niso odgovorili na nevrostimulacijo in ki imajo pretežno nociceptivno bolečino v križu in difuzno bolečino, pa uporabimo intratekalno dovajanje zdravil (18, 22).

Pri nevrostimulaciji preko vstavljenih elektrod (sliki 1 in 2) električno dražimo hrbtenjačo z nizkonapetostnimi električnimi impulzi z namenom povzročitve ugodne parestezije v področju bolečine. Namen je dosežen, če ugodne parestezije zajamejo okoli 80 % bolečega območja in če vztraja vsaj 50-odstotno zmanjšanje bolečine v času enega leta spremljanja bolnika (18, 23). Bolnika, ki ima kljub operacijam, zdravilom in fizikalni terapiji neobvladljivo bolečino v nogi, se napoti na obravnavo v protibolečinsko ambulanto.

Tam ga vključijo v program testiranja, s katerim ugotovijo, ali je primeren kandidat za vgradnjo nevrostimulatorja. Program testiranja vključuje elektromiogram (EMG) spodnjih okončin, preiskavo senzoričke (*current perception threshold*, CPT), psihološko testiranje in TENS. Nevrostimulacija pri pravilno izbranih bolnikih zagotavlja dolgotrajno olajšanje bolečine (16, 18, 23, 24).

Terapija z električno stimulacijo hrbtenjače temelji med drugim na teoriji vrat, ki predpostavlja, da aktivnost v debelih mieliniziranih aferentnih vlaknih prepreči prenos signalov v možgane (16, 19). Gre pa tudi za aktivacijo supraspinalnih zank, ki se prenašajo preko možganskega debla ali talamokortikalnih poti. Po drugi strani gre tudi za direktno aktivacijo descendentnega sistema, ki kontrolira prenos bolečine v hrbtenjači. Modulira se tudi aktivnost avtonomnega živčevja – navadno z inhibicijo simpatičnih vlaken. SCS lahko v določenih primerih nevropatske, ishemične in visceralne bolečine le-to učinkovito zmanjša. Pride do inhibicije preobčutljivih nevronov zadnjega roga hrbtenjače preko ojačenja inhibitornega učinka γ -aminomaslene kisline in zmanjšanja ekscitatornega glutamatnega učinka. SCS namreč povzroči sproščanje serotonina, noradrenalina in γ -aminomaslene kisline v zadnjih rogovih hrbtenjače, kar je preko aktivacije receptorjev za γ -aminomasleno kislino povezano z zmanjšanjem sproščanja glutamata in drugih ekscitatornih aminokislin ter s tem posledično zmanjšanje nevropatske bolečine (17, 18, 22–24).

2.2 INTRATEKALNA APLIKACIJA ZDRAVIL

Druga možnost za zdravljenje FBSS, poleg nevrostimulacije, je intratekalno zdravljenje z zdravili. Lajšanje maligne in nevropatske bolečine ali spastičnosti je bolj učinkovito, kadar zdravilo deluje neposredno v hrbteničnem kanalu. Tehnike vbrizgavanja zdravila v hrbtenični kanal so ledvena punkcija (v primeru enkratnega vbrizga), kateter v hrbteničnem kanalu (za dlje časa, vendar predstavlja nevarnost okužbe) in elektronska črpalka, povezana s katetrom (16–18, 22–24).

Razvoj tehnologije za intratekalno dovajanje zdravil je pred 20 leti omogočil začetek vgrajevanja elektronskih črpalk. Sistem vključuje črpalko, kateter za podkožno povezavo črpalke z intratekalnim prostorom, napravo za programiranje za zdravnika in kot možnost tudi napravo za nadzor črpalke za bolnika. Črpalka, ki je povezana s katetrom v hrbteničnem kanalu, samodejno vbrizgava izbrane odmerke zdravil (slika 3).



Slika 1: Rentgenska slika vgrajene elektrode za stimulacijo zadnjih stebričkov hrbtenjače. Tanka puščica označuje elektrodo v hrbteničnem kanalu, debela pa povezovalno žico z baterijo v trebušni steni (avtor slike: Tadej Strojnik, Oddelek za nevrokirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor).

Figure 1: An X-ray image of implanted electrodes for stimulation of the rear spinal cord columns. The thin arrow indicates the electrode positioned in the spinal canal, the thick arrow indicates the connecting wire to the battery in the abdominal wall (photo: Tadej Strojnik, Department of Neurosurgery, University Medical Centre Maribor).



Slika 2: Nevrostimulator ITREL 3 za stimulacijo zadnjih stebričkov hrbtenjače (avtor slike: Tadej Strojnik, Oddelek za nevrokirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor).

Figure 2: The ITREL 3 neurostimulator for the stimulation of the rear columns (photo: Tadej Strojnik, Department of Neurosurgery, University Medical Centre Maribor).



Slika 3: Črpalka sistema za intratekalno dovajanje zdravila. Med kirurškim posegom črpalko vgradimo pod trebušno steno in povežemo s katetrom, ki vodi v hrbtenični kanal (avtor slike: Tadej Strojnik, Oddelek za nevrokirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor).

Figure 3: The system for the intrathecal drug delivery. During surgery, the pump is installed into the subcutaneous tissue of the abdominal wall. The pump is connected to a catheter, leading into the spinal canal (photo: Tadej Strojnik, Department of Neurosurgery, University Medical Centre Maribor).

Sprva so uporabljali predvsem morfij, z nadaljnjim razvojem tehnike pa so pričeli z uporabo tudi drugih posamičnih zdravil in kombinacij. Za lajšanje kronične ne maligne bolečine proučujejo predvsem klonidin in gabapentin (16, 22, 24).

Pogoj za vgradnjo črpalke je stabilno zdravstveno stanje (pozdravljeno morebitno vnetje) in uspešno opravljen preizkus z vbrizgavanjem posameznih odmerkov zdravila. Črpalko, ki je povezana s hrbteničnim kanalom, nevrokirurg vstavi pod trebušno steno in jo tam pričvrsti (slika 4). Črpalka, ki je napolnjena z zdravilom, stalno dovaja ustrezen odmerek zdravila v hrbtenični kanal. Baterija deluje približno pet let, nato jo je potrebno zamenjati. Sodobne modele je že mogoče ponovno napolniti tudi brez menjave baterije.

Rezervoar polnimo preko kože z iglo in brizgo vsakih nekaj mesecev – običajno tri do šest mesecev, odvisno od koncentracije in odmerjanja zdravila (slika 5). Napravo uravnavamo s pomočjo zunanje naprave (programerja).





Slika 4: Nameščanje črpalke pod trebušno steno. Puščica označuje kateter, povezan s črpalko (avtor slike: Tadej Strojnik, Oddelek za nevrokirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor).

Figure 4: The pump implantation into the subcutaneous tissue of the abdominal wall. The arrow indicates the catheter connected to the pump (photo: Tadej Strojnik, Department of Neurosurgery, University Medical Centre Maribor).



Slika 5: Polnjenje rezervoarja v črpalke (tanka puščica) z zdravilom preko protimikrobnega filtra (debela puščica) (avtor slike: Tadej Strojnik, Oddelek za nevrokirurgijo, Univerzitetni klinični center Maribor).

Figure 5: Filling of the pump reservoir (thin arrow) with the drug over an antimicrobial filter (thick arrow) (photo: Tadej Strojnik, Department of Neurosurgery, University Medical Centre Maribor).

3 SKLEP

Bolezni medvretenčne ploščice so velik zdravstveni problem, ki mu še nismo povsem kos. Za bolnike s kronično bolečino v križu, ki se širi v eno ali obe spodnji okončini in vztraja kljub uspešni kirurški terapiji, je metoda izbora zdravljenje z nevromodulacijo, saj izboljša kakovost življenja, zmanjša bolečino in potrebo po zdravljenju z zdravili. Metoda zajema nevrostimulatorno zdravljenje in intratekalno dovajanje zdravil. Za uspešen izid zdravljenja sta potrebni ustrežna izbira bolnikov za ta poseg ter pravilna predoperativna nevropsihološka ocena.

4 LITERATURA

1. Maniadas N, Gray A. The economic burden of back pain in the UK. *Pain* 2000; 84: 95–103.
2. Cheung KM, Karppinen J, Chan D et al. Prevalence and pattern of lumbar magnetic resonance imaging changes in a population

- study of one thousand forty-three individuals. *Spine*. 2009; 34: 934–940.
3. Kanayama M, Togawa D, Takahashi C, et al. Cross-sectional magnetic resonance imaging study of lumbar disc degeneration in 200 healthy individuals. *J Neurosurg Spine* 2009; 11: 501–507.
4. Boxberger JI, Orlansky AS, Sen K et al. Reduced nucleus pulposus glycosaminoglycan content alters intervertebral disc dynamic viscoelastic mechanics. *J Biomech* 2009; 42: 1941–1946.
5. Colombini A, Lombardi G, Corsi MM et al. Pathophysiology of the human intervertebral disc. *Int J Biochem Cell Biol* 2008; 40: 837–842.
6. Hsieh AH, Twomey JD. Cellular mechanobiology of the intervertebral disc: New directions and approaches. *J Biomech* 2010; 43: 137–145.
7. Miller JA, Schmatz C, Schultz AB. Lumbar disc degeneration: Correlation with Age, Sex, and Spine Level in 600 Autopsy Specimens. *Spine* 1988; 13: 173–178.
8. Chan CW, Peng P. Failed back surgery syndrome. *Pain Med* 2011; 12: 577–606.
9. Teixeira MJ, Yeng LT, Garcia OG et al. Failed back surgery pain syndrome: therapeutic approach descriptive study in 56 patients. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57: 282–287.
10. Thomé C. Chronic back pain-operative therapeutic options in chronic back pain. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2009; 44: 48–55.
11. Strojnik T, Velnar T, Krčevski Škvarč N. Is the spinal cord stimulation an effective treatment for failed back surgery syndrome? Our experience with 21 cases. *Acta medico-biotechnica* 2010; 3: 25–34.
12. Singh K, Masuda K, Thonar EJ et al. Age-related changes in the extracellular matrix of nucleus pulposus and anulus fibrosus of human intervertebral disc. *Spine* 2009; 34: 10–6.

13. Skaf G, Bouclaous C, Alaraj A et al. Clinical outcome of surgical treatment of failed back surgery syndrome. *Surg Neurol* 2005; 64: 483–489.
14. Egli D, Hausmann O, Schmid M et al. Lumbar spinal stenosis: assessment of cauda equina involvement by electrophysiological recordings. *J Neurol* 2007; 254: 741–750.
15. Ganey TM, Meisel HJ. A potential role for cell-based therapeutics in the treatment of intervertebral disc herniation. *Eur Spine J* 2002; 11: 206–214.
16. Rainov NG, Demmel W, Heidecke V. Dual electrode spinal cord stimulation in chronic leg and back pain. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 97: 85–89.
17. Stojanovic MP, Abdi S. Spinal cord stimulation. *Pain Physician* 2002; 5: 156–166.
18. Nicholson CL, Korfias S, Jenkins A. Spinal cord stimulation for failed back surgery syndrome and other disorders. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 97: 71–77.
19. Strojnik T. Nevromodulacija in nevrokirurško zdravljenje bolečine. In: Bošnjak R, Bunc G, Casar B. *Izbrana poglavja iz nevrokirurgije. Medicinska fakulteta*; 2010: 255–266.
20. Strojnik T. Nevrostimulacija v zdravljenju neobvladljive bolečine: v mariborski bolnišnici smo začeli s stimulacijo hrbtenjače bolnikov s hudo kronično bolečino. *ISIS* 2004; 13: 50–52.
21. Kunnumpurath S, Srinivasagopalan R, Vadivelu N. Spinal cord stimulation: principles of past, present and future practice: a review. *J Clin Monit Compu.* 2009; 23: 333–339.
22. Taylor RS. Spinal cord stimulation in complex regional pain syndrome and refractory neuropathic back and leg pain/failed back surgery syndrome: results of a systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31: 13–19.
23. De Andrés J, Van Buyten JP. Neural modulation by stimulation. *Pain Pract* 2006; 6: 39–45.
24. North RB, Wetzel FT. Spinal cord stimulation for chronic pain of spinal origin: a valuable long-term solution. *Spine (Phila Pa 1976)* 2002; 27: 2584–2592.

