

# Selkäytimen takajuosteen stimulaatio CRPS-potilailla

Miika Janhunen LK

Syventävät opinnot

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos/Neurokirurgia

Tammikuu 2017

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta  
Lääketieteen laitos  
Lääketieteen koulutusohjelma  
JANHUNEN MIIKA, LK: Selkäytimen takajuosteen stimulaatio CRPS-potilailla  
Opinnäytetutkielma, 24 sivua  
Tutkielman ohjaajat: Jukka Huttunen LL, Mikael Von Und Zu Fraunberg Dos  
Tammikuu 2017

Asiasanat: selkäytimen takajuostestimulaatio, monimuotoinen kipuoireyhtymä, neuromodulaatio, crps

## Abstrakti

**Taustaa:** CRPS on jonkin raajan vaikea krooninen kiputila, joka yleensä tulee trauman tai leikkauksen jälkeen. CRPS on vaikeahoitoinen tila ja potilaat ovat usein hyvin kivuliaita hoidosta huolimatta. Selkäytimen takajuosteen stimulaatio (SCS) on osoittautunut lupaavaksi hoitomuodoksi kroonisten kipujen, kuten CRPS:n hoitoon. Stimulaattorin asennus on kirurginen toimenpide, jossa ensiksi uitetaan elektrodit epiduraalitalaan ja elektrodit kytketään ulkoiseen pulssigeneraattoriin. Mikäli stimulaatiosta on apua, asennetaan pulssigeneraattori potilaan ihon alle.

**Aineisto ja menetelmät:** Tutkimuksen aineistona CRPS-potilaat, joille on vuosina 1998–2014 asennettu neurostimulaattori. Potilaita on 24, joista 10 miehiä ja 14 naisia. Potilaiden keski-ikä 51,8 vuotta. Potilastietoja tutkittiin sairaskertomuksista retrospektiivisesti kesällä 2015. Muuttujina hoidon tehosta käytetään VAS-, NRS- ja BDI-luokitusta sekä potilaille lähetettyjä kyselylomakkeita.

**Tulokset:** Alkuperäisestä 24 potilaasta ei hyötynyt lainkaan 7, joten 17 potilaalle asennettiin pysyvä stimulaattori. Näistä 17 potilaasta 6 ei hyötynyt laitteistosta pidemmällä aikavälillä. Näin ollen 11 potilasta sai pidemmän hyödyn laitteistosta. Hoidon tehoa on tutkimuksessa mahdotonta arvioida, sillä kaikilta ei löydy potilastiedoista tarvittavia muuttujia ja pieni osa potilaista vastasi kyselylomakkeeseen.

**Johtopäätökset:** Tutkimuksessa CRPS-potilaista vain alle puolet hyötyi hoidosta, joten SCS ei ole optimaalinen hoito CRPS:ään. Toisaalta stimulaatioon tulleet potilaat ovat saaneet kaikkea mahdollista hoitoa kipuihinsa, mutta silti oireet ovat elämää hankaloittavia. Tutkimuksessa kuitenkin lähes puolet näistä potilaista saivat kipuihinsa lievitystä pidemmällä aikavälillä.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences  
School of Medicine  
Medicine  
JANHUNEN MIIKA, BM: Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome  
Thesis, 24 pages  
Tutors: Jukka Huttunen MD PhD, Mikael von und zu Fraunberg MD PhD Docent  
January 2017

Keywords: spinal cord stimulation, complex regional pain syndrome, neuromodulation, crps

## **Abstract**

**Background:** CRPS is severe chronic pain in limb and it usually results from surgery or trauma of the limb. CRPS is difficult condition to treat and the patients are usually painful despite of treatment. Spinal cord stimulation (SCS) has turned out to be promising treatment to chronic pains such as CRPS. Installation of stimulator requires surgery, where electrodes are placed in epidural space and first connected to an external pulse generator for a one-week trial period. If stimulating gives pain relief to patient, permanent subcutaneous pulse generator will be implanted.

**Materials and methods:** From 1998 to 2014, SCS was implanted for 24 patients with CRPS. Of these 24 patients, 10 were male and 14 were female. Mean age of the patients was 51.8 years. Data was studied retrospective in summer 2015. Main variables were VAS-, NRS- and BDI-scores and questionnaires that were sent to the patients.

**Results:** Of 24 patients, seven did not benefit from stimulation during the trial period, and 17 patients received a permanent stimulator. Six patients did not benefit from stimulation in the long term, and their stimulators were removed. Therefore, 11 patients had long-term pain relief from spinal cord stimulation. Patient data was incomplete and only small amount answered to questionnaires, so it is impossible to estimate accurately the effectiveness of the treatment.

**Conclusions:** SCS is not an optimal treatment of CRPS, since less than half of the patients had benefit of the treatment. On the other hand, these patients have had all possible treatments, and still suffering from severe pain. Thus, it is positive that almost half of patients had long-term pain relief from SCS.

1. Johdanto	sivu 5
2. Teoreettinen tausta	
2.1 CRPS	sivut 5-7
2.2 Selkäytimen takajuosteen stimulaatio	sivut 7-10
3. Aineisto ja menetelmät	sivut 11
4. Tulokset	sivut 12–14
4.1 Kuvat ja taulukot	sivut 14–19
5. Tulosten tarkastelu ja pohdinta	sivut 19–20
6. Lähdeluettelo	sivut 21–24

## 1. Johdanto

CRPS on ulkoisen altisteen aiheuttama vaikea kipuoireyhtymä.<sup>1</sup> Kivun lisäksi siihen kuuluvat inflammatio, sympaattisen hermoston muutokset sekä somaattisen hermoston herkistyminen, mikä näkyy oirekuvassa. CRPS on potilaan elämää rajoittava tila ja se huonontaa potilaiden elämänlaatua.<sup>12</sup> Sen hoitaminen on vaikeaa, eikä hoidon onnistumisesta voi olla varma. Selkäytimen takajuosteen stimulaatio on useassa tutkimuksessa todettu olevan hyvä CRPS:n hoitomuoto.<sup>24 25 26 27 28 29 30</sup>

## 2. Teoreettinen tausta

### 2.1. CRPS

CRPS eli paikallinen monimuotoinen kipuoireyhtymä on yleensä leikkauksen tai trauman jälkeen ilmaantuva kiusallinen kiputila. Joskus se voi myös ilmaantua spontaanistikin ilman edeltävää altistetta.<sup>1</sup> Oireina ovat suhteettoman kova kipu, sensoriset vaivat eli hyperalgesia tai allodynia, vasomotoriset muutokset eli ihon värin ja lämpötilan muutokset, turvotuksia, motoriset muutokset, kuten tärinä ja heikkous sekä troofiset muutokset, kuten karvankasvun muutokset. Myöskään mikään muu tekijä ei saa selittää oireita.<sup>2</sup> CRPS jaetaan kahteen alatyypiin hermovaurion esiintymisen mukaan: tyyppi I CRPS-oireyhtymässä ei hermovauriota ole osoitettavissa ja tyyppi II CRPS:ssä hermovaurio voidaan osoittaa.<sup>3</sup> CRPS I on aikaisemmin tunnettu nimellä RSD eli sympaattinen reflektorinen dystrofia ja CRPS II causalgiana. Oirekuvan perusteella CRPS voidaan taas jakaa kolmeen eri alaryhmään. 1-tyyppissä vallitsee lähinnä vasomotoriset oireet ja 2-tyyppissä neuropaattiset kipu- sekä sensoriset oireet. 1- ja 2-tyypeissä oireet ovat melko

rajoittuneet. 3-tyyppissä edellä mainittujen oireiden lisäksi on myös troofisia sekä motorisia oireita ja tämän ryhmän edustajien oireet noudattavat klassista CRPS:n oirekuva. <sup>4</sup>

Leikkauksen yhteydessä kivun kroonistumista voidaan ehkäistä huolellisella leikkaustekniikalla, tunnistamalla potilaat joilla on kivun kroonistumisen riski sekä postoperatiivisella akuutin kivun tehokkaalla hoidolla. <sup>5</sup> Hollantilaisen, vuonna 2007 tehdyn, väestöpohjaisen tutkimuksen mukaan ilmaantuvuus 26/100 000 henkilöikävuotta ja on naisilla noin kolme kertaa yleisempi kuin miehillä. Keskimäärin se alkaa 52.7-vuoden iässä. Toisaalta USA:ssa tehdyn väestötutkimuksen mukaan ilmaantuminen olisi vain 5.46/100 000 henkilöikävuotta, naisilla neljä kertaa yleisempi kuin miehillä ja alkamisikä keskimäärin 46. Molemmissa tutkimuksissa todettiin, että CRPS on yleisempi yläraajoissa kuin alaraajoissa ja murtuma on yleisin aiheuttaja. <sup>6 7</sup>

Sympaattisen hermoston häiriöt, inflammaatio sekä somaattisen hermoston herkistyminen liittyvät vahvasti CRPS:n patofysiologiaan. Sympaattisen hermoston häiriö on voitu todistaa tutkimuksessa, missä verrattiin sydämen syketaajuutta sekä sykevälivaihtelua CRPS-potilaiden ja kontrolliryhmän välillä. CRPS-potilailla oli levossa vähentynyt sykevälivaihtelu ja lisääntynyt sydämen syketaajuus. <sup>8</sup> Sympaattisen hermoston häiriöt aiheuttavat myös verenkierröllisiä muutoksia, verenkierto on erilainen sairaassa kuin terveessä raajassa: akuutissa vaiheessa raaja punoittaa, on lämmin ja turvonnut sekä kroonisessa vaiheessa raaja on kylmä. <sup>9</sup> Raajassa saattaa olla perinteisiä tulehduksen oireita eli punoitusta, turvotusta, kipua ja kuumotusta. Inflammaatio voidaan todeta potilaiden suurentuneilla veren tulehdusvälittäjäaine, kuten IL-8-pitoisuuksilla. Akuutissa ja kroonisessa tilanteessa on jonkin verran eri välittäjäaineita. <sup>10</sup> CRPS-potilailla on tutkimuksissa todettu, että sairaan puolen ihosta on keskimäärin 29 % vähemmän hermojen viejähaarakkeita kuin terveellä puolella. <sup>11</sup>

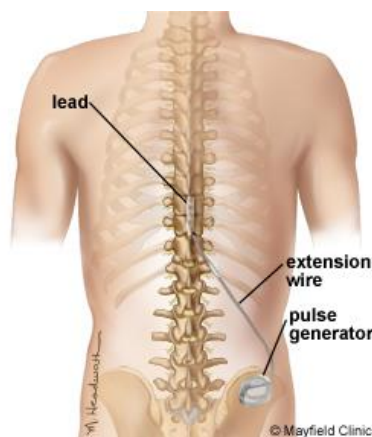
CRPS on potilaalle hyvinkin elämää rajoittava tila. Taudin takia potilailla on suurempi riski joutua työttömäksi työkyvyttömyyden takia ja kärsiä näin ollen taloudellisesti. He ovat myös enemmän riippuvaisia muista ihmisistä, kuten puolisoista. <sup>12</sup> Heidän elämänlaatussa on myös spesifisellä mittarilla mitattuna huomattavasti huonompi kuin valtaväestöllä: se on noin samaa luokkaa kuin epäspesifistä keuhkosairautta sairastavalla potilaalla. <sup>13</sup> Kipuoireyhtymän hoito on lääkärille vaikeaa eikä hoidon onnistuminen ei ole aina varmaa.

Hoitona ensisijaisesti CRPS:ssä käytetään fysioterapiaa, toimintaterapiaa, psykologista hoitoa sekä lääkehoitoa, johon kuuluvat trisykliset masennuslääkkeet sekä gabapentinit. Opiattien käyttöä ei suositella. Inflammatorisiin oireisiin voidaan harkita vapaiden radikaalien poistajia ja perifeerisen verenkierron parantamiseksi voidaan käyttää vasodilatoivaa lääkitystä.<sup>2 14</sup> Fysioterapian tehokkuutta on vaikea ennustaa potilaskohtaisesti ja osa potilaista ei hyödy lainkaan siitä.<sup>15</sup> Myös bisfosfonaatin sekä kortikosteroidien käytöstä I-typin CRPS:n hoidosta on olemassa positiivista näyttöä. Ne helpottavat potilaan oireita sekä saavat taudin nopeasti ja pysyvästi remissioon.<sup>16 17 18</sup> Laskimonsisäisiä sekä paikallisia anesteettisia sympaattisia blokadeja on käytetty paljolti CRPS:n hoidossa. Niiden teho on kuitenkin kyseenalainen, sillä vain pieni osa potilaista saa siitä merkittävän hyödyn.<sup>19 20 21 22</sup>

Selkäytimen takajuosteen stimulaatiota on myös käytetty paljon CRPS:n hoitona. Se on yleensä viimeinen hoitovaihtoehto, kun millään muulla ei ole saatu oireita kuriin. Kuitenkin hoitoa tulisi harkita jo aikaisemmassa vaiheessa, koska tällä voidaan saavuttaa parempi hyöty ja se tulee halvemmaksi kuin pitkäaikainen konservatiivinen kivunhoito.<sup>23</sup> Useat tutkimukset ovat antaneet näyttöjä siitä, että medullastimulaatio olisi tehokas hoitomuoto CRPS:lle. Tutkimuksissa potilaiden kipu oli hellittänyt, elämänlaatu parantunut, opiaattien kulutus vähentynyt sekä potilaiden tyytyväisyys parantunut.<sup>24 25 26 27</sup> Aiheesta on tehty myös satunnaistettu kontrollitutkimus, jossa verrattiin pelkän fysioterapiaa hoitona saavia potilaita potilaihin, jotka saivat fysioterapian lisäksi medullastimulaattorin. Seuranta-aika oli viisi vuotta, jonka aikana testijaksolla, 6kk ja 2 vuoden päästä asennuksesta neurostimulaattoriryhmällä kivunlievitys oli parempi kuin pelkkää fysioterapiaa saavilla.<sup>28</sup><sup>29</sup> Viiden vuoden seurannan jälkeen taas ryhmien välillä ei ollut enää tilastollista merkittävyyttä. Kuitenkin kivunlievitys vielä tässäkin vaiheessa on hyvä ja potilaat ovat tyytyväisiä hoitoon.<sup>30</sup> Potilasvalintaan voivat vaikuttaa useat ennusteelliset tekijät, kuten oireet sekä niiden laatu. Esimerkiksi hipaisun aikaansaama allodynia-oire voi olla hoidon onnistumiselle huono merkki.<sup>31</sup>

## **2.2. Selkäytimen takajuosteen stimulaatio**

Selkäytimen takajuosteen stimulaatiota (SCS) käytetään erilaisten kroonisten kiputilojen, CRPS:n lisäksi mm. FBSS eli failed back surgery syndrooman, hoidossa. Takajuosteen stimulaatiota käytetään myös iskemisiin kipuihin. On todistettu, että se parantaa refraktorista angina pectorista sairastavien potilaiden oireita ja elämänlaatua<sup>32</sup>, ja se jopa myös korjaa sepelvaltimoiden epänormaalia vasomotorista funktiota.<sup>33</sup> Stimulaattorin asennus on kirurgisesti suoritettava toimenpide, jossa potilaan selkäytimen spinaalikanavaan duran päälle epiduraalitilaan asennetaan elektrodit, joihin johdetaan virtaa pulssigeneraattorista. Operaation jälkeen virta johdetaan ulkoisesta virtalähteestä viikon ajan. Tätä aikaa kutsutaan kokeilujaksoksi. Mikäli potilaan oireet hellittävät, asennetaan hänelle testijakson päätyttyä pysyvä pulssigeneraattori, johon elektrodit kiinnitetään. Potilas saattaa myös tuntea parastesiaa kohdealueella. Pulssigeneraattori implantoidaan yleensä vatsan seutuville subkutaanisesti, ja sen toimintaa säädetään kaukosäätimellä.



Kuvassa elektrodi spinaalikanavassa ja sen yhdistää pulssigeneraattoriin ekstensiojohdot. (kuva osoitteesta <http://www.mayfieldclinic.com/PE-STIM.htm>)

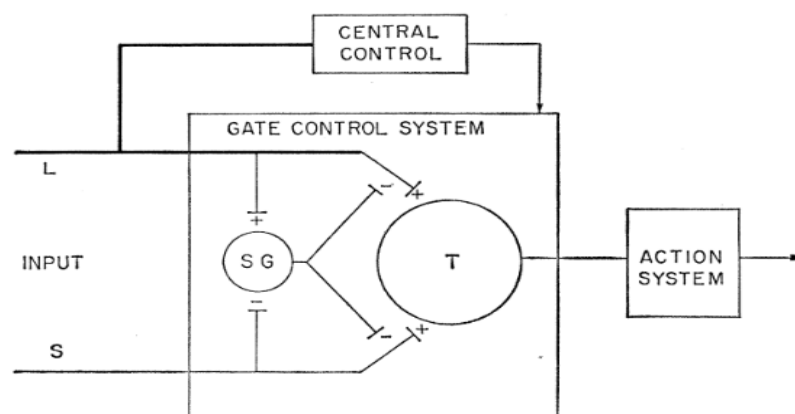
Elektrodit voidaan asentaa potilaalle kahdella eri tavalla. Perkutaanisessa tekniikassa elektrodi uitetaan ihon läpi Tyohy-neulan kautta epiduraalitilaan, ja läpivalaisulla tarkastetaan elektrodin paikka selkäydinkanavassa. Tässä toimenpiteessä potilas ei ole yleisanestesiassa, joten siinä anestesariskit ovat pienemmät. Kirurgisessa tekniikassa elektrodit asennetaan pienen laminotomian kautta potilaan ollessa yleisanestesiassa. Perkutaaniset elektrodit ovat muodoltaan katetrityyppisiä, kun taas kirurgiset elektrodit ovat laattamaisia. Asennetut elektrodit vaikuttavat näin ollen suoraan suuriin hermojuosteisiin selkäytimen takajuosteissa ja takasarvessa.<sup>34</sup>





Kuvassa vasemmalla kirurgiset elektrodit (3kpl) ja oikealla perkutaaniset elektrodit (5kpl) (kuva osoitteesta [http://www.bostonscientific.com/en-US/products/spinal-cord-stimulator-systems/scs\\_lead\\_portfolio.html](http://www.bostonscientific.com/en-US/products/spinal-cord-stimulator-systems/scs_lead_portfolio.html))

Neurostimulaation mekanismia ei tiedetä, joskin sen on ajateltu perustuvan kivun porttiteoriaan. Pienet C- ja A-delta-säikeet kuljettavat kipuviestin perifeerisestä kudoksesta selkäyttimeen. Isompien hermojuosteiden, A-alfa ja-beeta-säikeiden, ärsytys saa aikaan inhibitorisen välineuronin aktivaation ja tätä kautta kipuviestin inhibition.<sup>35</sup> Tämän lisäksi se vähentää eksitatoristen välittäjäaineiden, kuten glutamaatin ja aspartaatin, eritystä sekä lisää inhibitoristen välittäjäaineiden, kuten gamma-aminovoihapon eli GABA:n, eritystä.<sup>36</sup> Medullastimulaatio vaikuttaa sympaattiseen hermostoon muun muassa aiheuttamalla vasodilaatiota.<sup>37 38</sup> Vasodilaation mekanismina pidetään kalsitoniinigeeniin liittyvän peptidin (CGRP)<sup>39</sup> sekä mahdollisesti typpimonoksidin (NO)<sup>40</sup> vaikutusta.



Kaavakuva kivun porttiteoriasta. L = suuret hermojuosteet (A-alfa, A-beeta), S = pienet hermojuosteet (A-gamma, C), SG = substantia gelatinosa, T = sentraalinen transmissiosolu, + = eksitaatio ja - = inhibitio. Juosteet projisoituvat sekä substantia gelatinosaan, että sentraalisille transmissiosoluille. Inhibitorinen vaikutus lisääntyy suurien juosteiden aktiivisuuden myötä ja vähenee pienten juosteiden aktivoituttua. (kuva julkaisusta Melzack, R. & Wall, P.D. 1965, "Pain mechanisms: a new theory", Science (New York, N.Y.), vol. 150, no. 3699, pp. 971-979.)

Yleisimpiä komplikaatioita ovat mm. elektrodin migraatio, laitteiston toimintahäiriöt ja infektio. Vakavia komplikaatioita tavataan hyvin harvoin. Komplikaatioita voidaan välttää huolehtimalla aseptisuudesta, huolellisella leikkaustekniikalla sekä tarkalla potilasvalinnalla.<sup>41</sup> Laitteen käyttö raskauden aikana on kontraindikoitu tutkimustulosten vähyydestä johtuen. Kuitenkin naisille, jotka ovat käyttäneet stimulaattoria raskauden aikana on syntynyt terveitä lapsia ilman mitään suurempia komplikaatioita. Pitkäaikaisista vaikutuksista ei kuitenkaan vielä tiedetä.<sup>42</sup>

Perinteisen tasavirtastimulaation lisäksi CRPS:n hoitoon käytetään myös muitakin neuromodulaatiomenetelmiä, kuten burst-stimulaatio, high-frequency-stimulaatio, motorisen aivokuoren stimulaatio sekä DRG (dorsal root ganglion stimulation). Kun perinteisessä stimulaatiossa potilaalle tulee kohdealueelle parastesian tunne, high-frequency- ja burst-stimulaatiossa potilaalle ei tule mitään tuntemuksia. Sekä burst- että high-frequency-stimulaatio näyttäisi tuottavan paremman kivunlievityksen CRPS-potilaille, kuin perinteinen medullastimulaatio. Ne toimivat myös kipua lievittävinä hoitomuotoina sen jälkeen, kun perinteinen selkäydinstimulaatio ajan myötä ei tuo enää tarvittavaa kivunlievitystä, ja niillä näyttäisi olevan perinteiseen muotoon verrattuna pidempi hyöty.<sup>43</sup>  
<sup>44</sup> <sup>45</sup> Potilaalle, jolla on CRPS II-tyyppinen oireyhtymä, on tehty kaksoistimulaatio, jossa medullastimulaattorin lisäksi hänelle asennettiin motorisen aivokuoren stimulaattori. Seuranta-aikana potilaan kipua on huomattavasti helpottunut.<sup>46</sup> DRG:tä on myös käytetty CRPS:n hoidossa. Tutkimuksessa kaikki potilaat saivat vähintään 50 % kivunlievityksen ja tämän lisäksi heidän elämänlaatunsa sekä mielialansa parantui.<sup>47</sup>

### 3. Aineisto ja menetelmät

Aineistona ovat CRPS- potilaat, joille on vuosien 1998–2014 välisenä aikana asennettu selkäytimen takajuosteen stimulaattori Kuopion yliopistollisessa sairaalassa. Potilaita on 24 tässä aineistossa. Kaikilla potilailla oli diagnosoitu CRPS-oireyhtymä ennen tietojen keruuta ja diagnoosista tuli olla merkintä potilastiedoissa. Potilaita on hoidettu ennen stimulaattorin asennusta konservatiivisesti. CRPS-potilaat etsittiin kaikkien neurostimulaattorin saaneiden potilaiden joukosta. Potilaiden tietoja tutkittiin retrospektiivisesti Kuopiossa kesäkuu-elokuu 2015 välisenä aikana KYS:an sähköisen potilastietojärjestelmän sekä arkistoista löytyvien paperisten sairaskertomusten kautta. Tutkimus ei vahingoita potilaita, potilaiden yksityisyys tai itsemääräämisoikeus ei ole vaarantunut. Kyselylomakkeiden täyttäminen oli ainut tutkimuspotilaille kohdistuva vaiva. Tutkimus on saanut KYS:an eettisen toimikunnan hyväksynnän 15.4.2014 (27/2014). Potilasraportit pitävät sisällään iän, sukupuolen, asuinpaikan, oirealueen, ja -puolen, aikaisemmat hoidot, tiedot aikaisemmista operaatioista ja – kuvantamisista, medullastimulaatio-operaation ja siinä käytetyt elektrodit, revisio-operaatiot sekä medullastimulaation tulokset sekä komplikaatiot. Päätelmät neuromodulaation tehosta sekä mahdollisista haitoista on tehty sairaalaraporttien, sairaskertomuksien sekä potilaille lähetettyjen kyselylomakkeiden perusteella. Muuttujina hoidon tehosta on käytetty kivun muutosta VAS/NRS-luokituksella ja BDI-indeksiä ennen/jälkeen operaation sekä potilaiden omaa tyytyväisyyttä ja hoidon tehon arviointia operaatioon. VAS- ja NRS- luokituksilla kipua arvioidaan asteikolla 1-10, missä 10 on kovin mahdollinen kipu. BDI eli beck depression index kuvaa potilaan masentuneisuutta asteikolla 0-63. Alle 10 pisteellä potilaalla ei ole masennusoireita, 10-16 pisteellä potilaalla on lieviä masennusoireita, 17-29 pisteellä potilaalla on kohtalaisia masennusoireita ja 30-63 pisteellä potilaalla on vakavia masennusoireita. 17 potilaalle, eli kaikille joille on asennettu pysyvä laitteisto, lähetettiin kaavakkeet, jolla he itse arvioivat hoidon tehoa ja tyytyväisyyttä hoitoon.

Tilastollinen analyysi on tehty IBM SPSS 23-tilasto-ohjelmalla.

## 4. Tulokset

CRPS-potilaita, jolle asennettiin stimulaattori, oli alussa 24. Näistä 7 (29 %) ei kokenut hyötyvänsä laitteistosta kokeilujaksolla, joten 17 asennettiin pysyvä stimulaattori. Näistä 17 potilaista, joilla oli pysyvä stimulaattori, 6 (25 %) ei ollut laitteistoon tyytyväisiä pidemmällä aikavälillä ja heidän stimulaattorinsa poistettiin erillisessä revisioleikkauksessa. Näin ollen alkuperäisestä 24 potilaasta 11 (46 %) koki hyötyvänsä laitteistosta pidemmällä aikavälillä. Tämän perusteella potilaat jaettiin kolmeen eri ryhmään (kuva 1). Kaikki 24 potilasta olivat elossa tietojenkeruuhetkellä.

Potilaista 10 oli miehiä ja 14 naisia ja oirealueena oli jalka 10, käsi 13 ja lantio 1 potilaalla. Kaikkien potilaiden keski-ikä tietojenkeruuhetkellä 51,8 vuotta. Vanhin potilas oli 83-vuotias ja nuorin 28. Potilasryhmä, jolta poistettiin laitteisto pidemmällä aikavälillä, keskimäärin käytti hoitoa noin vuoden ja 9 kuukauden ajan. Pysyvä laitteisto oli vähimmän aikaa potilaalla vain kaksi päivää ja pisimmän aikaa 3 vuotta ja 2 kuukautta.

7 potilaalla potilasteksteistä löytyi maininta pelkästä lääkehoidosta. Useita hoitoja, kuten lääkehoito, fysioterapia sekä hermopuudutukset, oli 17 potilaalla. Sympaattisia blokadeja sai 16 potilasta ja niiden teho oli vaihteleva: pitkäaikaisen hyödyn sai 1 potilas, 5 sai lyhytaikaisen hyödyn, 4 kohtuullisen hyödyn, 4 ei hyötynyt lainkaan ja yhden potilaan mielestä tilanne oli pahempi kuin ennen (taulukko 1).

Elektrodeista yleisimmät ovat Symmix sekä Resume TL. Muita elektrodeita oli vain yksittäisiä. Elektroditaso määräytyy oirealueen perusteella (taulukko 2). Potilaat, joilla koestimulaation vaste huono, olivat keskimäärin kärsineet oireistosta 4 vuotta (2-6), laitteisto poistettu pidemmällä aikavälillä-ryhmä taas 3,50 vuotta (1-8) sekä pysyvän laitteiston omistajat 4,45 vuotta (1-13) (taulukko 3).

Potilaille, jolle asennettiin pysyvä pulssigeneraattori, koeajan vaste oli hyvä tai kohtuullinen. Kahden potilaan osalta vastetta ei ole tiedossa, sillä toiselle asennettiin perkutaaninen elektrodi ilman koestimulaatiojaksoa ja toisen asennuksesta ei löytynyt tietoja. Ensimmäisessä kontrollissa 3-6kk toimenpiteen jälkeen 7 potilasta piti vastetta hyvänä, 3 kohtalaisena, 4 ei peitä koko aluetta sekä 1 ei kokenut hyötyvänsä. Potilailla, joilla stimulaatio ei peittänyt koko aluetta, tehtiin kontrollissa stimulaattorin asetuksien muutoksia, jolloin vaste muuttui hyväksi. Komplikaatioita ilmeni kahdella potilaalla: toiselle kehittyi postoperatiivisesti virtsaumpi ja toiselle infektio. Vakavilta henkeä uhkaavilta komplikaatioilta on kuitenkin säästyty. Yhdellä potilaalla ensimmäinen kirurgisen elektrodin asennus epäonnistui, mutta hänelle saatiin myöhemmin laitettua perkutaaninen elektrodi (taulukko 4).

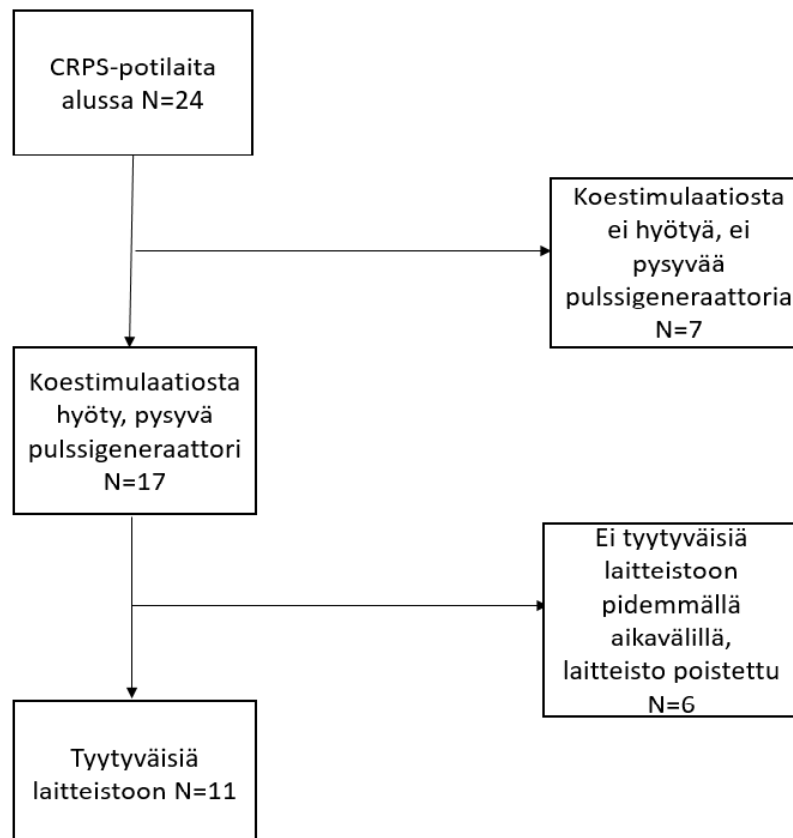
Kivun sekä mielialan arviointi VAS/NRS- ja BDI-luokituksilla pysyvän laitteiston omaavalle potilasryhmälle ennen ja jälkeen operaation olisi ollut tärkeä tieto tuloksien arvioinnin kannalta. Kuitenkin vain neljältä potilaalta löytyi kipuvaste ja yhdeltä BDI sekä ennen että jälkeen leikkauksen, joten tuloksia ei voida verrata luotettavasti keskenään. Näillä neljällä, joilla oli kipuvaste ja yhdellä jolla löytyi BDI, arvot oli kaikilla potilailla laskenut leikkauksen jälkeen verrattuna ennen leikkausta-arvoon. Potilaille lähetettyihin kyselyihin vastasi 7/17. Pysyvän laitteiston omistajilla tilanne oli huomattavasti parempi 3 potilaalla ja hieman parempi 2 potilaalla. Potilailla, joilla laitteisto on poistettu, tilanne oli yhdellä potilaalla hieman parempi ja yhdellä sama kuin ennen operaatiota (taulukko 5).

Revisio-operaatioista eniten on tehty laitteiston poistoja, pulssigeneraattorin vaihtoja sekä elektrodin paikan korjauksia. Myös muitakin revisioita, kuten ekstensiojohtojen ja elektrodin vaihto sekä kaapelin korjaus, on tehty. Revisiosyitä olivat stimulaatio väärälle alueelle, kaapelin virrankarkailu, pulssigeneraattorin virran loppuminen ja infektio. Laitteisto poistettu-ryhmällä syyt poistoon olivat 4 potilaalla vasteen puute, yhdellä epämiellyttävät sivuvaikutukset ja yksi stimulaattori poistettiin potilaasta johtuvasta syystä. (taulukko 6). Monelle potilaalle on aikaisemmin tehty jokin toimenpide. Nämä operaatiot sekä myös revisiot ja niiden syyt on listattu potilaskohtaisesti taulukossa 7.

Keskimäärin 45-vuotiaat ja potilaat, joilla kivun keskimääräinen voimakkuus oli ennen operaatiota 7.76, hyötyivät omasta mielestään eniten operaatiosta. Taas keskimäärin 51.33-vuotiaat ja potilaat, joilla kivun keskimääräinen voimakkuus ennen operaatiota oli 8.86, hyötyivät leikkauksesta hieman (taulukko 8). Naiset hyötyivät operaatioista enemmän kuin miehet, ja mitä korkeampi BDI oli preoperatiivisesti, sen tyytyväisempiä he olivat operaatioon (taulukko 9).

#### 4.1 Kuvat ja taulukot

Kuva 1. Vuokaavio



Taulukko 1. Potilaiden perustietoja. Useita hoitoja-kohtaan sisältyy fysioterapia, lääkkeet sekä hermojuuripuudutukset.

Muuttuja.	Koestimulaation vaste huono, ei pysyvää stimulaattoria.	Pysyvä pulssigeneraattori, joka on poistettu pidemmällä aikavälillä.	Pysyvä pulssi-generaattori.	Tilastollinen merkittävyys.
<b>N=24</b>	<b>N=7</b>	<b>N=6</b>	<b>N=11</b>	
<b>Ikä</b>				Ei tilastollista merkittävyyttä
Keskiarvo	53,14	46,67	52,18	
Mediaani	56,00	47,50	50,00	
Keskihajonta	37 (28–65)	28 (32–60)	43 (40–83)	
<b>Sukupuoli</b>				Ei tilastollista merkittävyyttä
Mies	2 (28,6 %)	4 (66,7 %)	4 (36,4 %)	
Nainen	5 (71,4 %)	2 (33,3 %)	7 (63,6 %)	
<b>Oirealue</b>				Ei tilastollista merkittävyyttä
Vasen	3 (42,9 %)	1 (16,7 %)	3 (27,3 %)	
Oikea	3 (42,9 %)	5 (83,3 %)	6 (54,5 %)	
Molemmat	1 (14,3 %)	0	2 (18,2 %)	
Jalka	2 (28,6 %)	3 (50 %)	5 (45,5 %)	
Käsi	4 (57,1 %)	3 (50 %)	6 (54,5 %)	
Lantio	1 (14,3 %)	0	0	
<b>Konservatiivinen hoito</b>				Ei tilastollista merkittävyyttä
Lääkehoito	1 (14,3 %)	0	6 (54,5 %)	
Useita hoitoja	6 (85,7 %)	6 (100 %)	5 (45,5 %)	
<b>Sympaattiset blokadit</b>				Ei tilastollista merkittävyyttä
Kyllä	6 (85,7 %)	4 (66,6 %)	6 (54,5 %)	
Ei	1 (14,3 %)	2 (33,3 %)	5 (45,5 %)	
Pitkäaikainen hyöty	0	0	1 (16,7 %)	
Lyhytaikainen hyöty	3 (42,9 %)	2 (50 %)	0	
Kohtuullinen hyöty	2 (28,5 %)	0	2 (33,3 %)	
Ei hyötyä	0	1 (25 %)	3 (27,3 %)	
Pahempi kuin ennen	1 (14,6 %)	0	0	
Ei tiedossa	0	1 (25 %)	0	

Taulukko 2. Elektrodit ja niiden tasot selkäytimessä.

Muuttuja.	Koestimulaation vaste huono, ei pysyvää stimulaattoria.	Pysyvä pulssigeneraattori, joka on poistettu pidemmällä aikavälillä.	Pysyvä pulssi-generaattori.	Tilastollinen merkittävyys.
<b>N=24</b>	<b>N=7</b>	<b>N=6</b>	<b>N=11</b>	
<b>Elektrodi</b>				Ei tilastollista merkittävyyttä
Symmix	3 (42,9 %)	2 (33,3 %)	4 (36,4 %)	
Specify 5-6-5	0	0	1 (9,1 %)	
Resume TL	3 (42,9 %)	2 (33,3 %)	2 (18,1 %)	
Vectris	1 (14,3 %)	0	0	
Specify 2x4	0	0	1 (9,1 %)	
Pisces Quad	0	0	1 (9,1 %)	
Ei tiedossa	0	2 (33,3 %)	2 (18,1 %)	
<b>Elektroditaso</b>				Ei tilastollista merkittävyyttä
C3-C4	1 (14,3 %)	0	0	
C4-C5	0	0	1 (9,1 %)	
C5-C6	3 (42,9 %)	3 (50 %)	2 (18,2 %)	
C6-C7	0	0	1 (9,1 %)	
C7-Th1	0	0	1 (9,1 %)	
Th9-Th10	2 (28,6 %)	2 (33,3 %)	2 (18,2 %)	
Th10-Th11	1 (14,3 %)	0	2 (18,2 %)	
Th11-Th12	0	0	1 (9,1 %)	
" Cervikaalinen"	0	0	1 (9,1 %)	
" Torakaalinen"	0	1 (16,7 %)	0	

Taulukko 3. Keskimääräinen aika oireiden alusta stimulaattorin asennukseen. Suluissa hajonta.

Koestimulaation vaste huono, ei pysyvää stimulaattoria	Pysyvä pulssigeneraattori poistettu pidemmällä aikavälillä	Pysyvä pulssigeneraattori
<b>N=7</b>	<b>N=6</b>	<b>N=11</b>
<i>Keskimäärin 4,00 vuotta (2-6)</i>	<i>Keskimäärin 3,50 vuotta (1-8)</i>	<i>Keskimäärin 4,45 vuotta (2-13)</i>

Taulukko 4. Vasteet ja komplikaatiot. Yhden potilaan stimulaattori asennettiin Ortonissa, joten hänen asennuksesta ei ole tarkempaa tietoa ja toiselle ei tehty lainkaan koestimulaatiota, vaan perkutaaninen elektrodi asennettu suoraan. Erään potilaan kohdalla ensimmäinen asennus epäonnistui, mutta hänelle onnistuttiin myöhemmin laittamaan perkutaaninen elektrodi.

Muuttuja.	Koestimulaation vaste huono, ei pysyvää stimulaattoria.	Pysyvä pulssigeneraattori, joka on poistettu pidemmällä aikavälillä.	Pysyvä pulssi-generaattori.	Tilastollinen merkittävyys.
<b>N=24</b>	<b>N=7</b>	<b>N=6</b>	<b>N=11</b>	
<b>Vaste koeajalla</b>				
Hyvä	0	4 (66,7 %)	9 (81,8 %)	Ei tilastollista merkittävyyttä
Kohtuullinen	0	1 (16,7 %)	0	
Ei peitä koko aluetta	1 (14,3 %)	0	0	
Pelkkä parastesia	2 (28,6 %)	1 (16,7 %)	0	
Pahempi kuin ennen	3 (42,9 %)	0	0	
Ei hyötyä	1 (14,3 %)	0	0	
Ei tietoa	0	0	2 (18,2 %)	
<b>Vaste ensimmäisessä kontrollissa (3kk-6kk)</b>				
Hyvä		3 (50 %)	4 (36,4 %)	Ei tilastollista merkittävyyttä
Kohtalainen		2 (33,3 %)	1 (9,1 %)	
Ei peitä koko aluetta		0	4 (36,4 %)	
Pelkkä parastesia		0	1 (9,1 %)	
Pahempi kuin ennen		0	0	
Ei hyötyä		1 (16,7 %)	0	
Ei tietoa		0	1 (9,1 %)	
<b>Komplikaatiot</b>				
Virtsauampi	0	0	1	Ei tilastollista merkittävyyttä
Infektio	0	0	1	
<b>Epäonnistunut asennus</b>	0	0	1	Ei tilastollista merkittävyyttä



Taulukko 5. Potilaiden kipuvasteet, BDI-lukemat ennen ja jälkeen leikkauksen sekä oma tyytyväisyys medullastimulaatiohoitoon.

Muuttuja.	Koestimulaation vaste huono, ei pysyvää stimulaattoria.	Pysyvä pulssigeneraattori, joka on poistettu pidemmällä aikavälillä.	Pysyvä pulssi-generaattori.	Tilastollinen merkittävyys.
N=24	N=7	N=6	N=11	
<b>Kipu ennen</b> 4-5 6-7 7-8 8-9 Ei tiedossa			1 (9,1 %) 1 (9,1 %) 4 (36,4 %) 3 (27,3 %) 2 (18,2 %)	Ei tilastollista merkittävyyttä
<b>Kipu jälkeen</b> 4-5 5-6 6-7 7-8 8-9 Ei tiedossa			1 (9,1 %) 1 (9,1 %) 1 (9,1 %) 2 (18,2 %) 1 (9,1 %) 5 (45,5 %)	
<b>BDI ennen</b> 0-9 10-18 19-29 30-63 Ei tietoa			1 (9,1 %) 1 (9,1 %) 1 (9,1 %) 1 (9,1 %) 7 (63,3 %)	Ei tilastollista merkittävyyttä
<b>BDI jälkeen</b> 0-9 10-18 19-29 30-63 Ei tietoa			1 (9,1 %) 3 (27,3 %) 0 1 (9,1 %) 6 (54,5 %)	
<b>Oma tyytyväisyys</b> Parantunut täydellisesti Huomattavasti parempi Hieman parempi Ei muutosta Hieman huonompi Huomattavasti huonompi Leikkaus epäonnistunut Ei tietoa		0 0 1 (16,7 %) 1 (16,7 %) 0 0 0 0 4 (66,7 %)	0 3 (27,3 %) 2 (18,2 %) 0 0 0 0 6 (54,5 %)	Ei tilastollista merkittävyyttä

Taulukko 6. Potilaille tehdyt revisiot. Tähän taulukkoon on listattu kaikki revisiotyypit ja syyt kiinnittämättä huomiota, että ovatko ne tehty samalle vai eri potilaille. Yhden potilaan kohdalla potilaalta päätettiin poistaa elektrodit ja myöhemmin asennettiin uudet erilaiset elektrodit ja ne asennettiin vanhaan pulssigeneraattoriin.

Muuttuja.	Koestimulaation vaste huono, ei pysyvää stimulaattoria.	Pysyvä pulssigeneraattori, joka on poistettu pidemmällä aikavälillä.	Pysyvä pulssi-generaattori.	Tilastollinen merkittävyys.
N=24	N=7	N=6	N=11	
<b>Revisiotyyppi</b> Elektrodin paikan korjaus Ekstensioiden vaihto IPG vaihto Laitteiston poisto Elektrodin vaihto Kaapelin korjaus	1 0 0 0 0 0	3 0 0 6 1 0	1 2 6 1 0 1	Ei tilastollista merkittävyyttä
<b>Revisiosyy</b> Ei vastetta Stimulaatio väärälle alueelle PGI virta loppu Potilaasta johtuva syy Stimulaattorin sivuvaikutus Kaapelin virrankarkailu Kipu PGI:n alueella Infektio	0 1 0 0 0 0 0 0	4 4 0 1 1 0 0 0	1 1 5 0 0 1 1 1	

Taulukko 7. Stimulaattorin asennuksen jälkeiset revisiot sekä ennen stimulaattorin asennusta edeltävät operaatiot potilaskohtaisesti.

Potilaille 1-7 ei ole laitettu pysyvää pulssigeneraattoria, koska koestimulaation vaste oli huono

Potilaille 8-13 on laitettu pysyvä pulssigeneraattori, mutta se on poistettu pidemmällä aikavälillä

Potilailla 14–24 on pysyvä pulssigeneraattori

Potilas	Revisiot	Revisioiden syyt	Aikaisemmat toimenpiteet
Potilas 1			Nivelen operaatio Lihasruptuuran leikkaushoito
Potilas 2			Murtuman leikkaushoito Jänteen operaatio Faskiotomia
Potilas 3			Tähystys Murtuman konservatiivinen hoito
Potilas 4			Murtuman Leikkaushoito
Potilas 5	Elektrodin paikan korjaus	Stimulaatio väärälle alueelle	Canalis carpi-diskiisio Nivelen operaatio Jänteen operaatio
Potilas 6			Epikondyliitin leikkaushoito
Potilas 7			Canalis carpi-diskiisio
Potilas 8	Laitteiston poisto	Ei vastetta	Murtuman leikkaushoito
Potilas 9	Elektrodin paikan korjaus Laitteiston poisto	Stimulaatio väärälle alueelle Ei vastetta	Jänteen operaatio Nivelen operaatio
Potilas 10	Laitteiston poisto	Ei vastetta	Canalis carpi-diskiisio
Potilas 11	Laitteiston poisto	Potilaasta johtuva syy	Artrodeesi
Potilas 12	Elektrodin paikan korjaus Laitteiston poisto	Stimulaatio väärälle alueelle Ei vastetta	Canalis carpi-diskiisio Hermon operaatio
Potilas 13	Elektrodin paikan korjaus Elektrodin vaihto Laitteiston poisto	Stimulaatio väärälle alueelle Stimulaatio väärälle alueelle Stimulaattorin sivuvaikutukset	Nivelen operaatio x2 Hermon operaatio
Potilas 14			Murtuman leikkaushoito Artrodeesi
Potilas 15			Luun poistoleikkaus x2
Potilas 16			Luun poistoleikkaus x2 Artrodeesi
Potilas 17			Artrodeesi
Potilas 18			Epikondyliitin leikkaushoito Canalis carpi-diskiisio
Potilas 19			Epikondyliitin leikkaushoito
Potilas 20	Elektrodin paikan korjaus Pulssigeneraattorin vaihto x4	PGI:n virran loppuminen	
Potilas 21	Pulssigeneraattorin vaihto Kaapelin korjaus Ekstensioiden vaihto	PGI:n virran loppuminen Kaapelin virrankarkailu Infektio	Hermon operaatio
Potilas 22			
Potilas 23			
Potilas 24	Pulssigeneraattorin vaihto Ekstensioiden vaihto Laitteiston poisto Uuden laitteiston asennus	Kipu PGI:n alueella Kaapelin virrankarkailu Stimulaatio väärälle alueelle	Tähystys

Taulukko 8. Oma tyytyväisyys leikkaukseen, ikä ja keskimääräinen kipu ennen laitteiston asennusta

Oma tyytyväisyys	Ikä	Kipu ennen leikkausta (VAS)
<b>Huomattavasti parempi N=3</b> Keskiarvo	45.00	7.76
<b>Hieman parempi N=3</b> Keskiarvo	51.33	8.86
<b>Ei muutosta N=1</b> Keskiarvo	35.00	3.00

Taulukko 9. Sukupuoli, BDI ja oma tyytyväisyys operaatioon.

	Tilanne huomattavasti parempi	Tilanne hieman parempi kuin ennen leikkausta	Ei muutosta tilanteeseen ennen leikkausta
<b>Sukupuoli</b>			
Nainen	3	0	0
Mies	0	3	1
<b>BDI ennen leikkausta</b>			
10–18	0	0	1
30–63	1	0	0

## 5. Tulosten tarkastelu ja pohdinta

Alkuperäisestä potilasmäärästä vain alle puolet (46%) hyötyi hoidosta pidemmällä aikavälillä, ja neljäsosa (25 %) hyötyi lyhyen aikaa. Kuitenkin lähes kolmasosa (29 %) ei hyötynyt hoidosta lainkaan. Stimulaatioon tulleet potilaat ovat saaneet kaikkea mahdollista hoitoa kipuihinsa, mutta silti oireet ovat elämää hankaloittavia. Tutkimuksessa kuitenkin lähes puolet näistä potilaista saivat kipuihinsa lievitystä pidemmällä aikavälillä. Kuitenkin yli puolille potilaista hyöty ei ollut pitkäaikaista, joten hoito ei ole optimaalinen CRPS:n hoitoon. Tulokset eroavat muista aiheesta tehdyistä tutkimuksissa, joissa potilaat pääasiassa ovat tyytyväisiä hoitoon ja he ovat saaneet stimulaatiosta pitkäaikaisen hyödyn oireisiinsa.<sup>24 25 26 27 28 29 30</sup> Potilailla, jotka kokevat hyötävänsä laitteistosta pidemmällä aikavälillä, ei tällä tutkimusdatan määrällä sanoa hyödyn tehokkuudesta, vaan johtopäätökseen tarvittaisi enemmän vertailukelpoista tietoa.

Retrospektiivisen tutkimuksen ongelmana on, että kaikilta potilailta ei löydy samoja tietoja ja osalla potilaista tiedot voivat olla puutteelliset tutkimuksen kannalta katsottuna. Tässä tutkimuksessa riittävän monelta potilaalta ei löytynyt kipuvasteen tai BDI-arvon muutosta, jotta voitaisiin tehdä johtopäätös hoidon tehosta. Myöskin tutkimusten pieni potilasmäärä on haittana, sillä isommalla määrällä saataisiin luotettavampia tuloksia. Potilaille lähetettiin kyselylomakkeet, joihin vastasi vain 7 potilasta, kun 17 potilaalle lähetettiin lomake. Lääkkeiden kulutus, potilaiden elämänlaatu ja sosioekonominen asema tulisi selvittää, että saataisiin todella tehtyä johtopäätöksiä hoidon tehokkuudesta. Potilaiden tietoja aletaan prospektiivisesti kerätä rekisteriin, joten tämä antaa tulevaisuudessa lisää vertailukelpoista tutkimusdataa. Tulevaisuudessa olisi myös aiheellista tutkia mitkä ennusteelliset tekijät

vaikuttavat CRPS-potilaiden selkäydistimulaatiohoidon tulokseen, jotta siitä hyötyvät potilaat osataan valikoida sekä toisaalta laitteistoa ei asennettaisi sellaisille potilaille, jotka eivät todennäköisesti siitä hyödy. Potilasvalinta on tärkeä osa toimintaa, sillä hoito on vaativaa ja pitkäkestoista sekä laitteisto on kallis.

Uudempien stimulaatiomenetelmien, eli high-frequency- ja burst-stimulaation sekä DRG:n, tehoa CRPS-potilaille tulisi tutkia. Nämä stimulaatiomenetelmät ovat todettu lieventävän kipua paremmin kuin perinteinen tooninen stimulaatio, mutta tutkimustuloksia on vielä vähän. <sup>44 45</sup> Varsinkin potilaille, jotka eivät ole hyötäneet perinteisestä stimulaatiosta, voisi nämä menetelmät olla kokeilemisen arvoisia.

## 6. Lähdeluettelo

- 
- <sup>1</sup> de Mos, M., Huygen, F.J., Dieleman, J.P., Koopman, J.S., Stricker, B.H. & Sturkenboom, M.C. 2008, "Medical history and the onset of complex regional pain syndrome (CRPS)", *Pain*, vol. 139, no. 2, pp. 458-466.
- <sup>2</sup> Harden, R.N., Oaklander, A.L., Burton, A.W., Perez, R.S., Richardson, K., Swan, M., Barthel, J., Costa, B., Graciosa, J.R., Bruehl, S. & Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome Association 2013, "Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition", *Pain medicine (Malden, Mass.)*, vol. 14, no. 2, pp. 180-229.
- <sup>3</sup> "Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy", 1986, *Pain.Supplement*, vol. 3, pp. S1-226.
- <sup>4</sup> Bruehl, S., Harden, R.N., Galer, B.S., Saltz, S., Backonja, M. & Stanton-Hicks, M. 2002, "Complex regional pain syndrome: are there distinct subtypes and sequential stages of the syndrome?", *Pain*, vol. 95, no. 1-2, pp. 119-124.
- <sup>5</sup> Kehlet, H., Jensen, T.S. & Woolf, C.J. 2006, "Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention", *Lancet (London, England)*, vol. 367, no. 9522, pp. 1618-1625.
- <sup>6</sup> de Mos, M., de Bruijn, A.G., Huygen, F.J., Dieleman, J.P., Stricker, B.H. & Sturkenboom, M.C. 2007, "The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study", *Pain*, vol. 129, no. 1-2, pp. 12-20.
- <sup>7</sup> Sandroni, P., Benrud-Larson, L.M., McClelland, R.L. & Low, P.A. 2003, "Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study", *Pain*, vol. 103, no. 1-2, pp. 199-207.
- <sup>8</sup> Bartur, G., Vatine, J.J., Raphaely-Beer, N., Peleg, S. & Katz-Leurer, M. 2014, "Heart rate autonomic regulation system at rest and during paced breathing among patients with CRPS as compared to age-matched healthy controls", *Pain medicine (Malden, Mass.)*, vol. 15, no. 9, pp. 1569-1574.
- <sup>9</sup> Wasner, G., Schattschneider, J., Heckmann, K., Maier, C. & Baron, R. 2001, "Vascular abnormalities in reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): mechanisms and diagnostic value", *Brain : a journal of neurology*, vol. 124, no. Pt 3, pp. 587-599.
- <sup>10</sup> Parkitny, L., McAuley, J.H., Di Pietro, F., Stanton, T.R., O'Connell, N.E., Marinus, J., van Hilten, J.J. & Moseley, G.L. 2013, "Inflammation in complex regional pain syndrome: a systematic review and meta-analysis", *Neurology*, vol. 80, no. 1, pp. 106-117.
- <sup>11</sup> Oaklander, A.L., Rissmiller, J.G., Gelman, L.B., Zheng, L., Chang, Y. & Gott, R. 2006, "Evidence of focal small-fiber axonal degeneration in complex regional pain syndrome-I (reflex sympathetic dystrophy)", *Pain*, vol. 120, no. 3, pp. 235-243.
- <sup>12</sup> Kemler, M.A. & Furnee, C.A. 2002, "The impact of chronic pain on life in the household", *Journal of pain and symptom management*, vol. 23, no. 5, pp. 433-441.
- <sup>13</sup> Kemler, M.A. & de Vet, H.C. 2000, "Health-related quality of life in chronic refractory reflex sympathetic dystrophy (complex regional pain syndrome type I)", *Journal of pain and symptom management*, vol. 20, no. 1, pp. 68-76.
- <sup>14</sup> Perez, R.S., Zollinger, P.E., Dijkstra, P.U., Thomassen-Hilgersom, I.L., Zuurmond, W.W., Rosenbrand, K.C., Geertzen, J.H. & CRPS I task force 2010, "Evidence based guidelines for complex regional pain syndrome type 1", *BMC neurology*, vol. 10, pp. 20-2377-10-20.
- <sup>15</sup> Kemler, M.A., Rijks, C.P. & de Vet, H.C. 2001, "Which patients with chronic reflex sympathetic dystrophy are most likely to benefit from physical therapy?", *Journal of manipulative and physiological therapeutics*, vol. 24, no. 4, pp. 272-278.

- 
- <sup>16</sup> Adami, S., Fossaluzza, V., Gatti, D., Fracassi, E. & Braga, V. 1997, "Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome", *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 56, no. 3, pp. 201-204.
- <sup>17</sup> Manicourt, D.H., Brasseur, J.P., Boutsen, Y., Depreseux, G. & Devogelaer, J.P. 2004, "Role of alendronate in therapy for posttraumatic complex regional pain syndrome type I of the lower extremity", *Arthritis and Rheumatism*, vol. 50, no. 11, pp. 3690-3697.
- <sup>18</sup> Christensen, K., Jensen, E.M. & Noer, I. 1982, "The reflex dystrophy syndrome response to treatment with systemic corticosteroids", *Acta Chirurgica Scandinavica*, vol. 148, no. 8, pp. 653-655.
- <sup>19</sup> Cepeda, M.S., Lau, J. & Carr, D.B. 2002, "Defining the therapeutic role of local anesthetic sympathetic blockade in complex regional pain syndrome: a narrative and systematic review", *The Clinical journal of pain*, vol. 18, no. 4, pp. 216-233.
- <sup>20</sup> Ramamurthy, S. & Hoffman, J. 1995, "Intravenous regional guanethidine in the treatment of reflex sympathetic dystrophy/causalgia: a randomized, double-blind study. Guanethidine Study Group", *Anesthesia and Analgesia*, vol. 81, no. 4, pp. 718-723.
- <sup>21</sup> Livingstone, J.A. & Atkins, R.M. 2002, "Intravenous regional guanethidine blockade in the treatment of post-traumatic complex regional pain syndrome type 1 (algodystrophy) of the hand", *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, vol. 84, no. 3, pp. 380-386.
- <sup>22</sup> Cepeda, M.S., Lau, J. & Carr, D.B. 2002, "Defining the therapeutic role of local anesthetic sympathetic blockade in complex regional pain syndrome: a narrative and systematic review", *The Clinical journal of pain*, vol. 18, no. 4, pp. 216-233.
- <sup>23</sup> Poree, L., Krames, E., Pope, J., Deer, T.R., Levy, R. & Schultz, L. 2013, "Spinal cord stimulation as treatment for complex regional pain syndrome should be considered earlier than last resort therapy", *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society*, vol. 16, no. 2, pp. 125-141.
- <sup>24</sup> Geurts, J.W., Smits, H., Kemler, M.A., Brunner, F., Kessels, A.G. & van Kleef, M. 2013, "Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome type I: a prospective cohort study with long-term follow-up", *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society*, vol. 16, no. 6, pp. 523-9; discussion 529.
- <sup>25</sup> Kumar, K., Rizvi, S. & Bnurs, S.B. 2011, "Spinal cord stimulation is effective in management of complex regional pain syndrome I: fact or fiction", *Neurosurgery*, vol. 69, no. 3, pp. 566-78; discussion 5578-80.
- <sup>26</sup> Sanders, R.A., Moeschler, S.M., Gazelka, H.M., Lamer, T.J., Wang, Z., Qu, W. & Hoelzer, B.C. 2015, "Patient Outcomes and Spinal Cord Stimulation: A Retrospective Case Series Evaluating Patient Satisfaction, Pain Scores, and Opioid Requirements", *Pain practice: the official journal of World Institute of Pain*.
- <sup>27</sup> Bennett, D.S., Alo, K.M., Oakley, J. & Feler, C.A. 1999, "Spinal Cord Stimulation for Complex Regional Pain Syndrome I [RSD]: a Retrospective Multicenter Experience from 1995 to 1998 of 101 Patients", *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society*, vol. 2, no. 3, pp. 202-210.
- <sup>28</sup> Kemler, M.A., Barendse, G.A., van Kleef, M., de Vet, H.C., Rijks, C.P., Furnee, C.A. & van den Wildenberg, F.A. 2000, "Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy", *The New England journal of medicine*, vol. 343, no. 9, pp. 618-624.
- <sup>29</sup> Kemler, M.A., De Vet, H.C., Barendse, G.A., Van Den Wildenberg, F.A. & Van Kleef, M. 2004, "The effect of spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy: two years' follow-up of the randomized controlled trial", *Annals of Neurology*, vol. 55, no. 1, pp. 13-18.

- 
- <sup>30</sup> Kemler, M.A., de Vet, H.C., Barendse, G.A., van den Wildenberg, F.A. & van Kleef, M. 2008, "Effect of spinal cord stimulation for chronic complex regional pain syndrome Type I: five-year final follow-up of patients in a randomized controlled trial", *Journal of neurosurgery*, vol. 108, no. 2, pp. 292-298.
- <sup>31</sup> van Eijs, F., Smits, H., Geurts, J.W., Kessels, A.G., Kemler, M.A., van Kleef, M., Joosten, E.A. & Faber, C.G. 2010, "Brush-evoked allodynia predicts outcome of spinal cord stimulation in complex regional pain syndrome type 1", *European journal of pain (London, England)*, vol. 14, no. 2, pp. 164-169.
- <sup>32</sup> Andrell, P., Yu, W., Gersbach, P., Gillberg, L., Pehrsson, K., Hardy, I., Stahle, A., Andersen, C. & Mannheimer, C. 2010, "Long-term effects of spinal cord stimulation on angina symptoms and quality of life in patients with refractory angina pectoris--results from the European Angina Registry Link Study (EARL)", *Heart (British Cardiac Society)*, vol. 96, no. 14, pp. 1132-1136.
- <sup>33</sup> Saraste, A., Ukkonen, H., Varis, A., Vasankari, T., Tunturi, S., Taittonen, M., Rautakorpi, P., Luotolahti, M., Airaksinen, K.E. & Knuuti, J. 2015, "Effect of spinal cord stimulation on myocardial perfusion reserve in patients with refractory angina pectoris", *European heart journal cardiovascular Imaging*, vol. 16, no. 4, pp. 449-455.
- <sup>34</sup> Holsheimer, J. 2002, "Which Neuronal Elements are Activated Directly by Spinal Cord Stimulation", *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society*, vol. 5, no. 1, pp. 25-31.
- <sup>35</sup> Melzack, R. & Wall, P.D. 1965, "Pain mechanisms: a new theory", *Science (New York, N.Y.)*, vol. 150, no. 3699, pp. 971-979.
- <sup>36</sup> Cui, J.G., O'Connor, W.T., Ungerstedt, U., Linderoth, B. & Meyerson, B.A. 1997, "Spinal cord stimulation attenuates augmented dorsal horn release of excitatory amino acids in mononeuropathy via a GABAergic mechanism", *Pain*, vol. 73, no. 1, pp. 87-95.
- <sup>37</sup> Naver, H., Augustinsson, L.E. & Elam, M. 1992, "The vasodilating effect of spinal dorsal column stimulation is mediated by sympathetic nerves", *Clinical autonomic research: official journal of the Clinical Autonomic Research Society*, vol. 2, no. 1, pp. 41-45.
- <sup>38</sup> Prager, J.P. 2010, "What does the mechanism of spinal cord stimulation tell us about complex regional pain syndrome?", *Pain medicine (Malden, Mass.)*, vol. 11, no. 8, pp. 1278-1283.
- <sup>39</sup> Croom, J.E., Foreman, R.D., Chandler, M.J. & Barron, K.W. 1997, "Cutaneous vasodilation during dorsal column stimulation is mediated by dorsal roots and CGRP", *The American Journal of Physiology*, vol. 272, no. 2 Pt 2, pp. H950-7.
- <sup>40</sup> Goksel, H.M., Karadag, O., Turaclar, U., Tas, F. & Oztoprak, I. 2001, "Nitric oxide synthase inhibition attenuates vasoactive response to spinal cord stimulation in an experimental cerebral vasospasm model", *Acta Neurochirurgica*, vol. 143, no. 4, pp. 383-90; discussion 390-1.
- <sup>41</sup> Bendersky, D. & Yampolsky, C. 2014, "Is spinal cord stimulation safe? A review of its complications", *World neurosurgery*, vol. 82, no. 6, pp. 1359-1368.
- <sup>42</sup> Ahmed, S., Lindsay, J.M. & Snyder, D.I. 2016, "Spinal Cord Stimulation for Complex Regional Pain Syndrome: A Case Study of a Pregnant Female", *Pain physician*, vol. 19, no. 3, pp. E487-93.
- <sup>43</sup> Kriek, N., Groeneweg, J.G., Stronks, D.L. & Huygen, F.J. 2015, "Comparison of tonic spinal cord stimulation, high-frequency and burst stimulation in patients with complex regional pain syndrome: a double-blind, randomised placebo controlled trial", *BMC musculoskeletal disorders*, vol. 16, pp. 222-015-0650-y.
- <sup>44</sup> Russo, M., Verrills, P., Mitchell, B., Salmon, J., Barnard, A. & Santarelli, D. 2016, "High Frequency Spinal Cord Stimulation at 10 kHz for the Treatment of Chronic Pain: 6-Month Australian Clinical Experience", *Pain physician*, vol. 19, no. 4, pp. 267-280.

---

<sup>45</sup> Kriek, N., Groeneweg, G. & Huygen, F.J. 2015, "Burst Spinal Cord Stimulation in a Patient with Complex Regional Pain Syndrome: A 2-year Follow-Up", *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*, vol. 15, no. 6, pp. E59-64.

<sup>46</sup> Lopez, W.O., Barbosa, D.C., Teixeira, M.J., Paiz, M., Moura, L., Monaco, B.A. & Fonoff, E.T. 2016, "Pain Relief in CRPS-II after Spinal Cord and Motor Cortex Simultaneous Dual Stimulation", *Pain physician*, vol. 19, no. 4, pp. E631-5.

<sup>47</sup> Van Buyten, J.P., Smet, I., Liem, L., Russo, M. & Huygen, F. 2015, "Stimulation of dorsal root ganglia for the management of complex regional pain syndrome: a prospective case series", *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*, vol. 15, no. 3, pp. 208-216.