



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΛΑΒΩΝ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ
ΣΠΟΝΔΥΛΙΚΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ»

Γ' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΠΑ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΟΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΔΗΜΗΤΡΑ ΜΟΡΕΛΛΑ

Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΗΛΕΚΤΡΙΚΗΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ
ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΚΩΣΗ ΤΟΥ ΝΩΤΙΑΙΟΥ ΜΥΕΛΟΥ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΙΩΑΝΝΗΣ ΒΛΑΜΗΣ ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2020



**NATIONAL AND KAPODISTRIAN
UNIVERSITY OF ATHENS
MEDICAL SCHOOL**

POST-GRADUATE PROGRAM

«REHABILITATION FOLLOWING SPINAL CORD LESIONS.

SPINAL PAIN MANAGEMENT»

MASTER THESIS

**THE USE OF ELECTRIC STIMULATION IN THE MANAGEMENT OF NEUROPATHIC
PAIN IN PATIENTS WITH SPINAL CORD INJURIES**

DIMITRA MORELLA

SUPERVISOR: IOANNIS VLAMIS

ATHENS 2020

Βιογραφικό σημείωμα

Όνοματεπώνυμο: Δήμητρα Μορέλλα

Διεύθυνση κατοικίας:

Τηλ.:

e-mail:

Εκπαίδευση:

01/10/2019 έως 24ο Μετεκπαιδευτικό Πρόγραμμα του ΕΚΑΒ στην
σήμερα: Επείγουσα Ιατρική (ΕΠΙ)

10/2018 έως Μεταπτυχιακές σπουδές στην «**Αποκατάσταση**
σήμερα: **ασθενών με βλάβη νωτιαίου μυελού και Διαχείριση**
πόνου σπονδυλικής προέλευσης» της Ιατρικής
Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού
Πανεπιστημίου Αθηνών

16/11/2018: Τίτλος Ιατρικής **Ειδικότητας Αναισθησιολογίας**

1999-2005: Πτυχίο **Ιατρικής** από Σχολή Επιστημών Υγείας
Πανεπιστημίου Πατρών
βαθμός αποφοίτησης "**ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ**"

Έως 1999: Απόφοιτος 3ου ενιαίου λυκείου Καρδίτσας με γενικό
βαθμό "**ΑΡΙΣΤΑ**" δεκαεννέα και δύο ενδέκατα (**19**
2/11)

Επαγγελματική Εμπειρία:

24/3/2020 έως σήμερα : **Επικουρική επιμελήτρια Αναισθησιολογίας στο**
ΓΝΑ ΚΑΤ

- 1/3/2019 έως 29/2/2020 : **Επικουρική επιμελήτρια Αναισθησιολογίας στο ΓΝΑ ΚΑΤ**
- 16/11/2018-28/2/2019 : **Παρατασιακή ειδικευόμενη αναισθησιολογίας με τίτλο ειδικότητας στο ΓΝΑ ΚΑΤ**
- 28/8/2018-15/11/2018 : **Παρατασιακή ειδικευόμενη αναισθησιολογίας χωρίς τίτλο ειδικότητας στο ΓΝΑ ΚΑΤ**
- 8/6/2012-27/8/2018 : **Ειδικευόμενη αναισθησιολογίας στο ΓΝΑ ΚΑΤ**
- 03/2016 - 08/2016 : **Εξάμηνη πρακτική άσκηση στη β μονάδα εντατικής θεραπείας του ΓΝΑ ΚΑΤ**
- 10/2009 -12/2011 : **Εργασία ως υπεύθυνη ιατρός σε κέντρο αποκατάστασης
δερματοπαθειών με μηχανήματα laser**
- 02/10/08-29/05/09 : **Ειδικευόμενη παθολογίας στο Γ.Ν. Λαμίας**
- 26/07/07-31/07/08 : **Υποχρεωτική υπηρεσία υπαίθρου στο άγονο Π.Ι. Λουτροπηγής Καρδίτσας**
- 01/06/08-31/07/08 : **Εργασία στην κοινοτική επιχείρηση των Λουτρών Σμοκόβου ως Ιατρός**
- 26/07/07-15/10/07 : **Εργασία στην κοινοτική επιχείρηση των Λουτρών Σμοκόβου ως Ιατρός**
- 26/04/07-25/07/07 : **Πραγματοποίηση τρίμηνης άσκησης ειδίκευσης στο Γ.Ν . Καρδίτσας (Παθολογική,Χειρουργική,Καρδιολογική κλινική)**
- 16/02/06-30/06/06 : **Εκπαιδύτρια στο ΙΕΚ Καρδίτσας στο τμήμα “ειδικός εφαρμογών αισθητικής”**
- 06/10/05 -14/02/06 : **Εκπαιδύτρια στο ΙΕΚ Καρδίτσας στο τμήμα “ιατρικών συσκευών και απεικονίσεων”**

15/12/05 -20/02/07 : **Επιστημονική συνεργάτης σε εθελοντική βάση στην Α΄ Παθολογική κλινική του Γ. Ν. Καρδίτσας**

2008-2009 : **Ιατρός σε αυτοκινητιστικούς αγώνες**

2005-2009 : **Ιατρός σε ποδοσφαιρικούς αγώνες της Β΄ εθνικής, Δ΄ εθνικής, Α΄ ερασιτεχνικής & Γ΄ ερασιτεχνικής κατηγορίας**

Ξένες γλώσσες-Η/Υ

Αγγλικά : Certificate in ENGLISH, University of Cambridge

Η/Υ : Γνώση και χρήση Η/Υ σε περιβάλλον Windows: Microsoft Word, PowerPoint, Internet

Εθελοντική εργασία

Συμμετοχή στο πρόγραμμα : «Ιατρική απόβαση στα ακριτικά νησιά»
Ιούλιος 2003: Γ. Ν- Κ.Υ Νεαπόλεως “ΔΙΑΛΥΝΑΚΕΙΟ” – Κρήτη
Αύγουστος 2004: Πολυδύναμο Π. Ι. Σκύρου
15/12/05 -20/02/07: Επιστημονική συνεργάτης σε εθελοντική βάση στην Α΄ Παθολογική κλινική του Γ. Ν. Καρδίτσας

Συνεχιζόμενη εκπαίδευση

Συμμετοχή στο «**Εφαρμοσμένο Σεμινάριο Περιοχικής Αναισθησίας**» της Esra Hellas (part I , part II) 9ος Κύκλος.

Δίπλωμα Επάρκειας στη Διαχείριση του Αεραγωγού.

Συμμετοχή στο κλινικό φροντιστήριο «**Αναισθησιολογικός σταθμός**»

Συμμετοχή στο κλινικό φροντιστήριο «**Εξειδικευμένη διαχείριση αεραγωγού**»

Συμμετοχή στο κλινικό φροντιστήριο **«Μηχανικός Αερισμός και αναισθησία»**

Συμμετοχή στο κλινικό φροντιστήριο **«Monitoring αναπνευστικού συστήματος και κρίσιμα συμβάματα»**

Συμμετοχή στο κλινικό φροντιστήριο **«Διαχείριση Δύσκολου Αεραγωγού»**

Συμμετοχή στο κλινικό φροντιστήριο **«Επιστημονική συγγραφή – Κλινικές μελέτες»**

Συμμετοχή στο κλινικό φροντιστήριο **«Περιεγχειρητική διαχείριση αιμορραγίας»**

Συμμετοχή στο κλινικό φροντιστήριο **«Χρήση υπερήχων σε κεντρικούς και περιφερικούς νευρικούς αποκλεισμούς στον καθετηριασμό αγγείων, στη ΜΕΘ και στο ΤΕΠ»**

Συμμετοχή στο κλινικό φροντιστήριο **«ALS»**

Συμμετοχή στο **«1st ESRA European Day of Regional Anaesthesia»**

Συμμετοχή στο **«2nd ESRA European Day of Regional Anaesthesia»**

Συμμετοχή στο κλινικό φροντιστήριο προσομοίωσης **«Διαχείριση αιμορραγίας»**

Συμμετοχή στο σεμινάριο ιατρικής Προσομοίωσης **«Ο ΚΑΡΔΙΟΠΑΘΗΣ ΑΣΘΕΝΗΣ»**

Συμμετοχή στο **1ο πολυθεματικό επιστημονικό συνέδριο του ΓΝΑ ΚΑΤ**

Συμμετοχή στο **2ο πολυθεματικό επιστημονικό συνέδριο του ΓΝΑ ΚΑΤ**

Συμμετοχή στο **3ο πολυθεματικό επιστημονικό συνέδριο του ΓΝΑ ΚΑΤ**

Συμμετοχή στα πλαίσια του **22^{ου} Πανελληνίου συνεδρίου αναισθησιολογίας** στα κλινικά φροντιστήρια :

«Προσομοίωση Unplugged»

«Περιφερικοί Νευρικοί Αποκλεισμοί με Χρήση Υπερήχων»

«Μηχανικός Αερισμός»

Συμμετοχή στα πλαίσια του **23^{ου} Πανελληνίου συνεδρίου αναισθησιολογίας** στα κλινικά φροντιστήρια :

«Διαχείριση Αιμορραγίας στο τραύμα: η αξία του Point-of-Care monitoring»

Συμμετοχή στο **23^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αναισθησιολογίας**

Συμμετοχή στην Ημερίδα :

«**Διαχείριση Χρόνιου Σπονδυλικού Πόνου**» Ιούνιος 2019
Συμμετοχή στο **Πανελλήνιο Συνέδριο Περιτοχικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου και Παρηγορικής Φροντίδας**. Σεπτέμβριος 2019
Συμμετοχή στα πλαίσια του **Πανελλήνιου Συνέδριου Περιτοχικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου και Παρηγορικής Φροντίδας στο κλινικό φροντιστήριο «Η θέση της Παρηγορικής Φροντίδας στην αντιμετώπιση μαζικών καταστροφών»**
Συμμετοχή στο **Κλινικό Φροντιστήριο «Διαχείριση αιμορραγίας»**
Νοέμβριος 2019
Συμμετοχή στο «**Εφαρμοσμένο Σεμινάριο Περιτοχικής Αναισθησίας**» της Esra Hellas (part I) 12ος Κύκλος.
Συμμετοχή στο «**3nd ESRA European Day of Regional Anaesthesia**»

Τίτλοι και επιτεύγματα

Τίτλος ειδικότητας ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ
ADVANCED LIFE SUPPORT (ALS) INSTRUCTOR CANDIDATE
IMMEDIATE LIFE SUPPORT(ILS) INSTRUCTOR CANDIDATE
ADVANCED LIFE SUPPORT (ALS)
ADVANCED LIFE SUPPORT (ALS) INSTRUCTOR POTENTIAL
IMMEDIATE LIFE SUPPORT (ILS) INSTRUCTOR POTENTIAL
ADVANCED TRAUMA LIFE SUPPORT (ATLS)
ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΣΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΑΕΡΑΓΩΓΟΥ

Αναρτημένες ανακοινώσεις σε ελληνικά και διεθνή συνέδρια

EUROANAESTHESIA 2019, VIENNA, AUSTRIA

Anaesthetic management of a patient with subtrochanteric hip fracture six days post myocardial infarction

23ο Πανελλήνιο Αναισθησιολογικό συνέδριο

e poster

Αναισθησιολογική αντιμετώπιση ασθενούς με υποτροχαντήριο κάταγμα του ισχίου 6 μέρες μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

προφορική ανακοίνωση

Σύγκριση της υποβουβωνικής και της υπερβουβωνικής προσπέλασης στον αποκλεισμό του διαμερίσματος της λαγόνιας περιτονίας σε ασθενείς με διατροχαντήριο κάταγμα ισχίου

22ο Πανελλήνιο συνέδριο αναισθησιολογίας

Poster Session :

«Αναισθησιολογική αντιμετώπιση ασθενούς με κεντροπυρηνική μυοπάθεια για γναθοχειρουργική επέμβαση»

19ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιτοχικής Αναισθησίας, Θεραπείας Πόνου και Παρηγορικής Φροντίδας. Σεπτέμβριος 2019

Ελευθερες Ανακοινώσεις :

«Υπερκλειδiosis Αποκλεισμός του Βραχιονίου Πλέγματος με Υπερηχογραφική Καθοδήγηση Ασφάλεια και Αποτελεσματικότητα σε Χειρουργικές Επεμβάσεις Άνω άκρου»

Εκπαιδευτικό έργο

Εκπαιδευτρια στα πλαίσια του «**Εφαρμοσμένου Σεμιναρίου Περιτοχικής Αναισθησίας**» της Esra Hellas (part I) 12ος Κύκλος : **Αποκλεισμός Αυχενικού Πλέγματος - Υπερηχογραφική Απεικόνιση.**

Εκπαιδευτρια στα πλαίσια του **23ου πανελληνίου αναισθησιολογικού συνεδρίου** στο κλινικό φροντιστήριο: **Αναισθησία/αναλγησία για επεμβάσεις άνω άκρου**

ADVANCED LIFE SUPPORT (ALS) INSTRUCTOR CANDIDATE

IMMEDIATE LIFE SUPPORT(ILS) INSTRUCTOR CANDIDATE

Εκπαιδευτρια στο ΙΕΚ Καρδίτσας στο τμήμα “ειδικός εφαρμογών αισθητικής”

Εκπαιδευτρια στο ΙΕΚ Καρδίτσας στο τμήμα “ιατρικών συσκευών και απεικονίσεων”

Ομιλίες

Ημερίδα : «**Διαχείριση Χρόνιου Σπονδυλικού Πόνου**» Ιούνιος 2019

Ομιλία : **Αντιμετώπιση Χρόνιου Σπονδυλικού Πόνου στο Ιατρείο Πόνου**
Σχεδιασμός Θεραπευτικής Αντιμετώπισης. Αλγόριθμοι.

3ο Πολυθεματικό Επιστημονικό Συνέδριο ΚΑΤ

Ομιλία : Περιεγχειρητική γνωσιακή δυσλειτουργία - Παραγοντες κινδύνου εμφάνισης Περιεγχειρητικής γνωσιακής δυσλειτουργίας

«Εφαρμοσμένο Σεμινάριο Περιοχικής Αναισθησίας» της Esra Hellas (part I)

12ος Κύκλος

Ομιλία : Αποκλεισμός Αυχενικού Πλέγματος - Υπερηχογραφική Απεικόνιση

Περίληψη

Η πλειονότητα των ασθενών με κάκωση του νωτιαίου μυελού πάσχουν από επίμονο χρόνιο νευροπαθητικό πόνο, ο οποίος είναι δύσκολο να αντιμετωπιστεί με συμβατικά φάρμακα. Ο στόχος αυτής της ανασκόπησης είναι να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της ηλεκτρικής διέγερσης στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου σε ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού. Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, με τη χρήση της διαδικτυακής βάσης δεδομένων Pubmed. Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν "νευροπαθητικός πόνος" ΚΑΙ "διέγερση" ΚΑΙ "κάκωση νωτιαίου μυελού". Τριάντα εννέα μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια της έρευνας. Οι τεχνικές διέγερσης που εντοπίστηκαν σε αυτές τις μελέτες ήταν η διαδερμική ηλεκτρική νευρική διέγερση (TENS) (7 μελέτες), η διακρανιακή διέγερση συνεχούς ρεύματος (tDCS) (7 μελέτες), η διέγερση κρανιακής ηλεκτροθεραπείας (CES) (2 μελέτες), η διακρανιακή μαγνητική διέγερση (TMS) (3 μελέτες), η διέγερση κινητικού φλοιού (MCS) (3 μελέτες), η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση (DBS) (6 μελέτες) και η διέγερση του νωτιαίου μυελού (SCS) (11 μελέτες). Υπάρχουν επαρκή επιστημονικά στοιχεία που να υποστηρίζουν την ευεργετική χρήση τεχνικών ηλεκτρικής διέγερσης για τη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου σε ασθενείς με κάκωση νωτιαίου μυελού. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες υψηλής ποιότητας για να διευκρινιστεί πλήρως ο ρόλος της ηλεκτρικής διέγερσης στη διαχείριση των ασθενών με κάκωση του νωτιαίου μυελού με επίμονο νευροπαθητικό πόνο.

Λέξεις - κλειδιά: ηλεκτρική διέγερση, νευροπαθητικός πόνος, κάκωση νωτιαίου μυελού

Abstract

The majority of patients with spinal cord injury (SCI) suffer from persistent chronic neuropathic pain (NP), which is difficult to treat with conventional medications. The goal of this review is to assess the efficacy of electric stimulation in the treatment of NP in SCI patients. A literature review was conducted, with the use of Pubmed internet database. Keywords included "neuropathic pain" AND "stimulation" AND "spinal cord injuries". Thirty nine studies met the inclusion criteria. The stimulation techniques identified in these studies were transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) (7 studies), transcranial direct current stimulation (tDCS) (7 studies), cranial electrotherapy stimulation (CES) (2 studies), transcranial magnetic stimulation (TMS) (3 studies), motor cortex stimulation (MCS) (3 studies), deep brain stimulation (DBS) (6 studies) and spinal cord stimulation (SCS) (11 studies). There is sufficient scientific evidence to support the beneficial use of electric stimulation techniques for the treatment of NP in SCI patients. Further studies of high quality are needed in order to full elucidate the role of electric stimulation in the management of the SCI population with persistent NP.

Key Words: Electric stimulation, neuropathic pain, spinal cord injuries

Περιεχόμενα

Βιογραφικό σημείωμα	III
Περίληψη	X
Περιεχόμενα	XII
Πίνακας Εικόνων	XIV
Πίνακας Διαγραμμάτων	XVI
Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή	1
1.1 Νευροπαθητικός πόνος	1
1.2 Τεχνικές ηλεκτρικής διέγερσης	1
1.2.1 TENS (Transcutaneous Electric Nerve Stimulation)	2
1.2.2 tDCS (transcranial Direct Current Stimulation)	3
1.2.3 CES (Cranial Electrotherapy Stimulation)	5
1.2.4 TMS (Transcranial Magnetic Stimulation)	5
1.2.5 MCS (Motor Cortex Stimulation)	7
1.2.6 DBS (Deep Brain Stimulation)	9
1.2.7 SCS (Spinal Cord Stimulation)	10
1.3 Σκοπός της μελέτης	11
Κεφάλαιο 2. Υλικό και μέθοδος	12
Κεφάλαιο 3. Αποτελέσματα	14
3.1 TENS	14
3.2 tDCS	17
3.3 CES	24
3.4 TMS	26
3.5 MCS	27
3.6 DBS	28
	XII

3.7 SCS	30
Κεφάλαιο 4. Συζήτηση	36
Κεφάλαιο 5. Συμπεράσματα	41
Βιβλιογραφία	42

Πίνακας Εικόνων

Εικόνα 1. Συσκευή TENS. Τροποποιημένο από Wikipedia ^[9]	3
Εικόνα 2. Απεικόνιση εφαρμογής tDCS. Τροποποιημένο από Wagner et al ^[11]	4
Εικόνα 3. Απεικόνιση εφαρμογής TMS. Τροποποιημένο από Wagner et al ^[11]	6
Εικόνα 4. α) Διεγχειρητικό σύστημα ακτινοσκοπικής καθοδήγησης επιτρέπει στον χειρουργό να συγκεντρώνει ανατομικά και φυσιολογικά δεδομένα βάσει της μαγνητικής τομογραφίας. β) Διεγχειρητική φωτογραφία του χειρουργικού πεδίου με περίγραμμα της προγραμματισμένης τομής κρανιοτομίας και της θέσης του ηλεκτροδίου MCS. γ) Διεγχειρητική χαρτογράφηση που χρησιμοποιεί επισκληρίδιο πλέγμα για τον προσδιορισμό της κεντρικής αύλακας. δ) Το ηλεκτρόδιο της MCS μπορεί να στερεωθεί στη σκληρή μήνιγγα με ράμματα για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος μετακίνησης. Τροποποιημένο από Hussein et al ^[12]	8
Εικόνα 5. Ακτινογραφία τοποθέτησης SCS στη θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Τροποποιημένο από Wikipedia ^[9]	11
Εικόνα 6. Δημιουργία οπτικής ψευδαίσθησης (εικονική πραγματικότητα). Τροποποιημένο από Ozkul et al ^[30]	16
Εικόνα 7. Απεικόνιση της θέσης του ηλεκτροδίου πάνω από τον κινητικό φλοιό. Η θέση του ηλεκτροδίου καθορίζεται μέσω στερεοτακτικού συστήματος. Τροποποιημένο από Fregni et al ^[35]	18
Εικόνα 8. Σχηματική απεικόνιση της τεχνικής εικονικής πραγματικότητας που χρησιμοποιήθηκε για την οπτική ψευδαίσθηση κατά τη διάρκεια της συνεδρίας tDCS σε ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού. Τροποποιημένο από Soler et al ^[36]	20
Εικόνα 9. (Α) Περιοχές του εγκεφάλου που εμφανίζουν σημαντικές μεταβολικές μεταβολές πριν και μετά την εφαρμογή tDCS σε σύγκριση με την ομάδα ψεύτικης tDCS. (Β) Σημαντικές μεταβολικές αλλαγές μετά από ενεργό tDCS. (Γ) Σημαντικές μεταβολικές μεταβολές μετά από ψεύτικη tDCS. Η κλίμακα ζεστού χρώματος δείχνει αυξημένο μεταβολισμό και η κλίμακα ψυχρού χρώματος δείχνει μειωμένο μεταβολισμό. Τροποποιημένο από Yoon et al ^[38]	22
Εικόνα 10. Συσκευή εφαρμογής CES. Τροποποιημένο από Tan et al ^[13]	25

<i>Εικόνα 11. Σχηματική απεικόνιση της τοποθέτησης του επισκληρίδιου καθετήρα για την εκτέλεση της SCS. Τροποποιημένο από Shimoji et al^[59].....</i>	<i>31</i>
<i>Εικόνα 12. Σύστημα τοποθέτησης SCS και εικόνες από τον ασθενή. Τροποποιημένο από Γιανασαμίδης^[62].....</i>	<i>33</i>
<i>Εικόνα 13. Ακτινογραφίες ασθενών που υποβάλλονται σε SCS. Τροποποιημένο από Γιανασαμίδης^[62].....</i>	<i>34</i>

Πίνακας Διαγραμμάτων

Διάγραμμα 1. Διάγραμμα ροής.....	13
Διάγραμμα 2. Απεικόνιση της έντασης του πόνου (VAS score) μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας placebo. Τροποποιημένο από Fregni et al ^[35]	18
Διάγραμμα 3. Ποσοστό μεταβολής της έντασης του πόνου στους ασθενείς των 4 ομάδων. Τροποποιημένο από Soler et al ^[36]	21
Διάγραμμα 4. Σύγκριση της δράσης της αληθούς και της ψευδούς tDCS στη μείωση της έντασης του νευροπαθητικού πόνου στους ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού. Τροποποιημένο από Ngernyam et al ^[39]	23
Διάγραμμα 5. Δράση CES στη μείωση της έντασης του νευροπαθητικού πόνου σε ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού. Σύγκριση CES (active) με placebo (sham). Τροποποιημένο από Tan et al ^[13]	24
Διάγραμμα 6. Μεταβολές στην ένταση του πόνου μετά από εφαρμογή rTMS (real) ή placebo (sham). (A) Μέσος πόνος, (B) Χειρότερος πόνος. Δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο μεθόδων. Τροποποιημένο από Kang et al ^[45]	27
Διάγραμμα 7. Μεταβολή της έντασης του πόνου σε 54χρονη γυναίκα με ατελή βλάβη του νωτιαίου μυελού, μετά την εφαρμογή DBS. Τροποποιημένο από Jermakowitz et al ^[54]	29

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

1.1 Νευροπαθητικός πόνος

Στην πλειονότητα των ασθενών, ο νευροπαθητικός πόνος μπορεί να εμφανιστεί είτε ως έντονος πόνος με πολύ δυσάρεστο συναίσθημα (υπεραλγησία) είτε ως πόνος λόγω απόκρισης σε προηγούμενα ανώδυνα ερεθίσματα. Η Διεθνής Ένωση για τη Μελέτη του Πόνου (IASP) ορίζει το νευροπαθητικό πόνο ως «πόνος που προκύπτει ως άμεση συνέπεια μιας βλάβης ή ασθενειών που επηρεάζουν το σωματοαισθητηριακό σύστημα»^[1]. Οι περισσότερες μελέτες εκτιμούν ότι περίπου το 70% των ατόμων με τραυματισμό του νωτιαίου μυελού έχουν επίμονο χρόνιο νευροπαθητικό πόνο που δεν υποχωρεί με την πάροδο του χρόνου, με αντίκτυπο στη συναισθηματική λειτουργία, τις καθημερινές δραστηριότητες και την ποιότητα ζωής σε αυτούς τους ασθενείς^[2, 3]. Συνήθως, ένας ασθενής με νευροπαθητικό πόνο πάσχει από επίμονο αυθόρμητο πόνο, ο οποίος ενίοτε συνοδεύεται από μούδιασμα που συχνά περιγράφεται ως μυρμήγκιασμα ή τσούξιμο^[4]. Ο νευροπαθητικός πόνος σε ασθενείς με κακώσεις του νωτιαίου μυελού είναι γνωστό ότι είναι δύσκολο να αντιμετωπιστεί, καθώς είναι ιδιαίτερα ανθεκτικός στη θεραπεία^[3]. Η φαρμακευτική αγωγή παρουσιάζει παρενέργειες και τα αποτελέσματά της δεν είναι πάντα ευνοϊκά. Επομένως, μαζί με τα συμβατικά φαρμακολογικά σχήματα, έχουν εφαρμοστεί εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές στους ασθενείς, σημαντικές εκ των οποίων είναι οι τεχνικές ηλεκτρικής και μαγνητικής διέγερσης^[5].

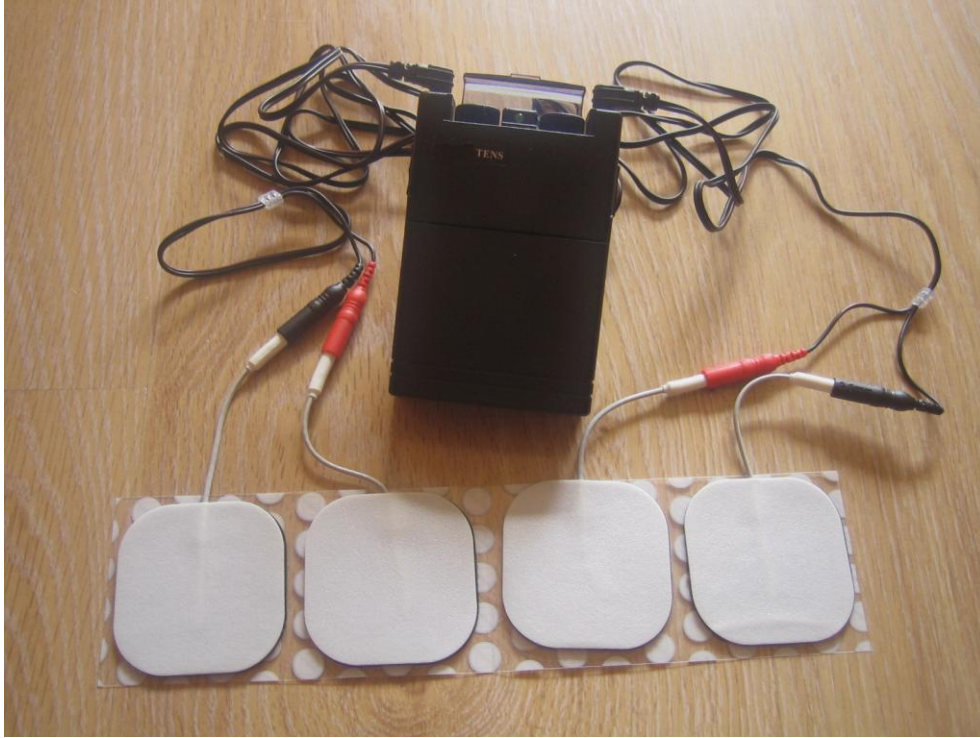
1.2 Τεχνικές ηλεκτρικής διέγερσης

Οι τεχνικές ηλεκτρικής διέγερσης έχουν δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα για τη διαχείριση του νευροπαθητικού πόνου καθώς μπορούν να

επηρεάσουν σχετικά τις νευρικές οδούς, με ελάχιστες παρενέργειες. Οι πιο συχνά εφαρμοζόμενες τεχνικές ηλεκτρικής ή μαγνητικής διέγερσης για την αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου στις κακώσεις του νωτιαίου μυελού είναι: η διαδερμική ηλεκτρική νευρική διέγερση (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation, TENS), η διακρανιακή διέγερση συνεχούς ρεύματος (transcranial Direct Current Stimulation, tDCS), η διέγερση κρανιακής ηλεκτροθεραπείας (Cranial Electrotherapy Stimulation, CES), η διακρανιακή μαγνητική διέγερση (Transcranial Magnetic Stimulation, TMS), η διέγερση κινητικού φλοιού (Motor Cortex Stimulation, MCS), η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση (Deep Brain Stimulation, DBS) και η διέγερση του νωτιαίου μυελού (Spinal Cord Stimulation, SCS) ^[6].

1.2.1 TENS (Transcutaneous Electric Nerve Stimulation)

Το TENS είναι μια τεχνική που περιλαμβάνει την τοποθέτηση επιφανειακών ηλεκτροδίων πάνω στο δέρμα της επώδυνης περιοχής και την εφαρμογή ηλεκτρικού ρεύματος διαφορετικής συχνότητας και έντασης για την ανακούφιση του πόνου. Χρησιμοποιείται από διάφορους παρόχους υγείας ως αυτόνομη θεραπεία ή συνδυαστικά με φάρμακα για συμπτωματική ανακούφιση του φλεγμονώδους, νευροπαθητικού και μυοσκελετικού πόνου ^[7]. Το TENS είναι δημοφιλές στους ασθενείς και τους ιατρούς επειδή είναι φθηνό, διαθέσιμο χωρίς ιατρική συνταγή, εύκολο στη χρήση και ασφαλές, με περιορισμένη πιθανότητα τοξικότητας ή υπερδοσολογίας. Για τη θεραπεία ασθενών με νευροπαθητικό πόνο λόγω κάκωσης του νωτιαίου μυελού, εμφυτεύονται 4 ηλεκτρόδια παρασπονδυλικά και εφαρμόζεται ρεύμα υψηλής συχνότητας (80 Hz) ή χαμηλής συχνότητας (2 Hz) (εικόνα 1) ^[8].

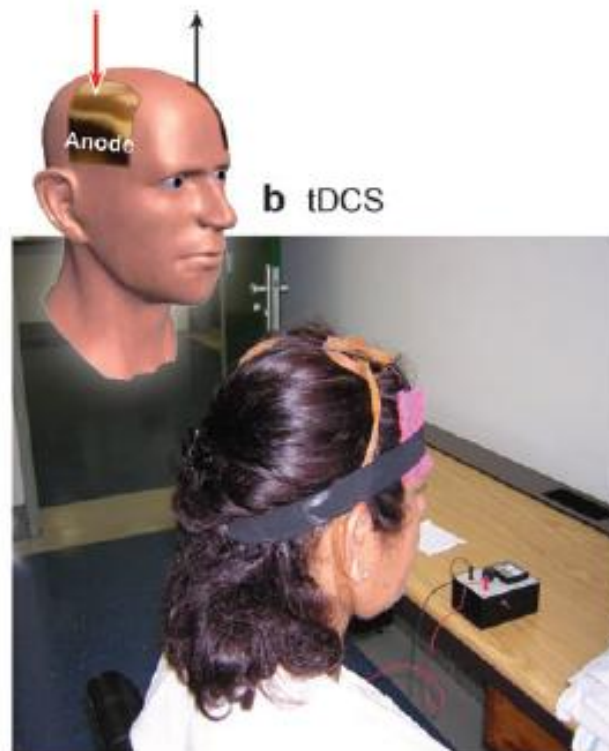


Εικόνα 1. Συσκευή TENS. Τροποποιημένο από Wikipedia ^[9].

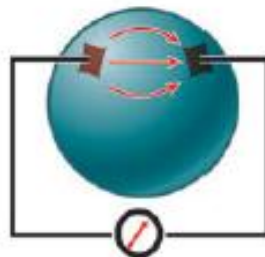
1.2.2 tDCS (transcranial Direct Current Stimulation)

Η tDCS είναι μια μη επεμβατική και ανώδυνη τεχνική που χρησιμοποιεί σταθερό ηλεκτρικό ρεύμα (2mA) που εφαρμόζεται μέσω δύο ηλεκτροδίων (μέγεθος ηλεκτροδίου 35 cm²): το ένα ηλεκτρόδιο τοποθετείται στο τριχωτό της κεφαλής πάνω από τον κινητικό φλοιό, ενώ το άλλο τοποθετείται πάνω από την υπερκόγχια περιοχή. Κατά τη διάρκεια της tDCS, τα άμεσα ρεύματα χαμηλού πλάτους διεισδύουν στο κρανίο και εισέρχονται στον εγκέφαλο (εικόνα 2). Τα ρεύματα που εφαρμόζονται τροποποιούν το διαμεμβρανικό νευρωνικό δυναμικό και έτσι επηρεάζουν το επίπεδο διέγερσης, ρυθμίζοντας το ρυθμό πυροδότησης μεμονωμένων νευρώνων σε απόκριση σε πρόσθετα ερεθίσματα. Όταν η tDCS εφαρμόζεται για επαρκή διάρκεια, η λειτουργία του φλοιού μπορεί να μεταβληθεί πέρα από την περίοδο διέγερσης. Το εφαρμοζόμενο ρεύμα θεωρείται ότι ενδέχεται

να τροποποιήσει την αντίληψη του πόνου σε ασθενείς με κακώσεις νωτιαίου μυελού ^[10].



DC current applied via pair of electrodes; current induced in conductor



Εικόνα 2. Απεικόνιση εφαρμογής tDCS. Τροποποιημένο από Wagner *et al* ^[11].

Στις περισσότερες μελέτες για χρόνιο πόνο, η tDCS περιλαμβάνει διέγερση για 10 - 20 λεπτά. Πραγματοποιούνται έως και 20 συνεδρίες, με τον πρωτογενή κινητικό φλοιό ή τον προμετωπιαίο φλοιό να είναι οι πιο συνηθισμένοι στόχοι. Οι

αρχικές μελέτες της tDCS επί του πρωτογενούς κινητικού φλοιού διαπίστωσαν ότι η tDCS ήταν αποτελεσματική στη μείωση της αντίληψης του πόνου σε ασθενείς με τραυματισμό του νωτιαίου μυελού, ινομυαλγία, οσφυϊκή ριζοπάθεια, κροταφογναθικό πόνο, νευραλγία τριδύμου, σκλήρυνση κατά πλάκας και άλλες καταστάσεις χρόνιου πόνου ^[12].

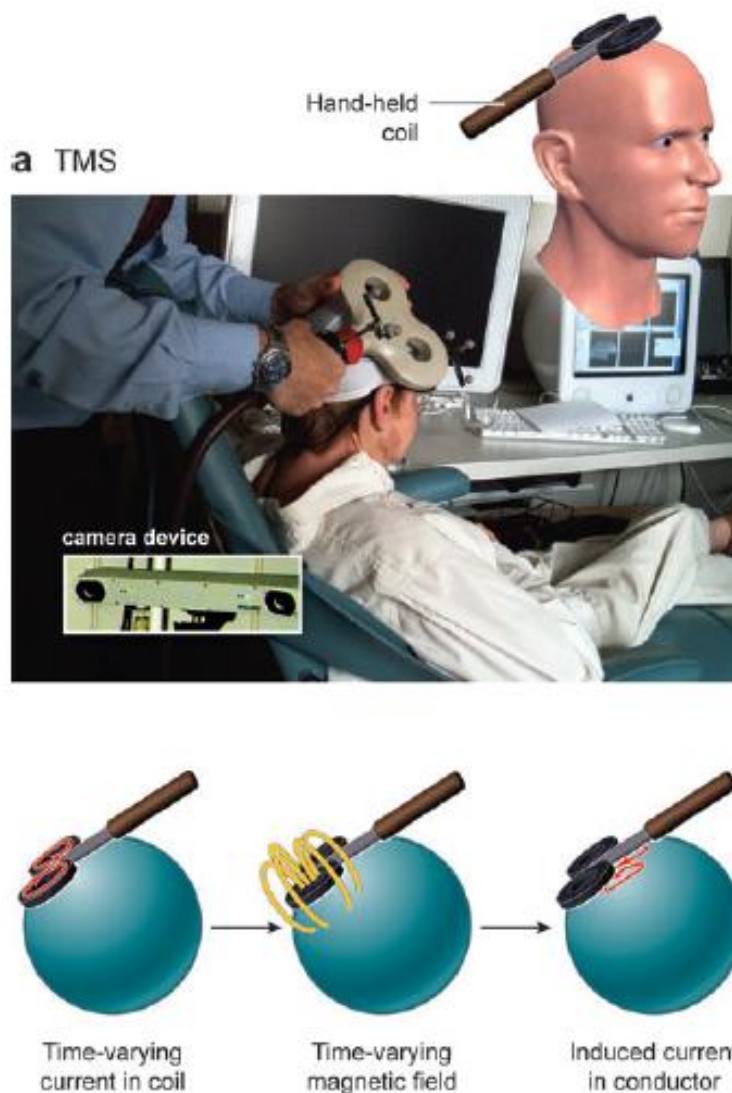
1.2.3 CES (Cranial Electrotherapy Stimulation)

Η CES είναι μια μη επεμβατική τεχνική που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία διαφόρων παθήσεων. Η CES δημιουργεί ηλεκτρική δραστηριότητα με τη χρήση ενός μικρορεύματος παρόμοιου με την tDCS. Η κύρια διαφορά είναι ότι τα ηλεκτρόδια βρίσκονται συνήθως στους λοβούς των αυτιών. Μια άλλη διαφορά με την tDCS είναι ότι το ηλεκτρικό ρεύμα είναι επίσης μικρότερο (0,1 mA) και μπορεί να έχει διαφορετικές κυματομορφές ^[11]. Η αναλγητική δράση της CES έχει αποδειχθεί σε διάφορα μοντέλα κλινικού πόνου και έχει εφαρμοστεί σε νόσους όπως ινομυαλγία, κεφαλαλγία και για τη διακοπή του καπνίσματος. Στους ανθρώπους, ο μηχανισμός δράσης της CES δεν είναι πλήρως κατανοητός. Ωστόσο, έχει αποδειχθεί ότι σταθεροποιεί το μεταβολισμό των νευροδιαβιβαστών, διεγείρει την παραγωγή του IGF-1 και διευκολύνει την ομαλοποίηση των επιπέδων μονοαμίνης μετά από πειραματικά επαγόμενο στρες ^[13].

1.2.4 TMS (Transcranial Magnetic Stimulation)

Η TMS είναι άλλη μια μη επεμβατική τεχνική εγκεφαλικής διέγερσης που χρησιμοποιεί την αρχή της ηλεκτρομαγνητικής επαγωγής για να εστιάσει τα επαγόμενα ρεύματα στον εγκέφαλο. Βασίζεται σε έναν παροδικό μαγνητικό παλμό υψηλής έντασης που διεισδύει μέσω του τριχωτού της κεφαλής, του κρανίου και των μηνίγγων και προκαλεί αποπόλωση των νευρώνων και τη δημιουργία

ηλεκτρικών δυναμικών (εικόνα 3) ^[14]. Ομοίως με την tDCS, η TMS στοχεύει τον κινητικό φλοιό, αλλά αντίθετα με την tDCS, περιλαμβάνει διαφορετικούς υποκείμενους μηχανισμούς. Όταν εφαρμόζεται περιοδικά, η επαναλαμβανόμενη TMS (repetitive TMS, rTMS) μπορεί να ρυθμίσει τη διέγερση του φλοιού, μειώνοντας ή αυξάνοντάς την, ανάλογα με τις παραμέτρους της διέγερσης, πέρα από τη διάρκεια της διαδρομής διέγερσης ^[11]. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες αυτής της τεχνικής είναι οι προσωρινές ακουστικές διαταραχές, ο ήπιος παροδικός πονοκέφαλος ή ο πόνος στον αυχένα ^[15].



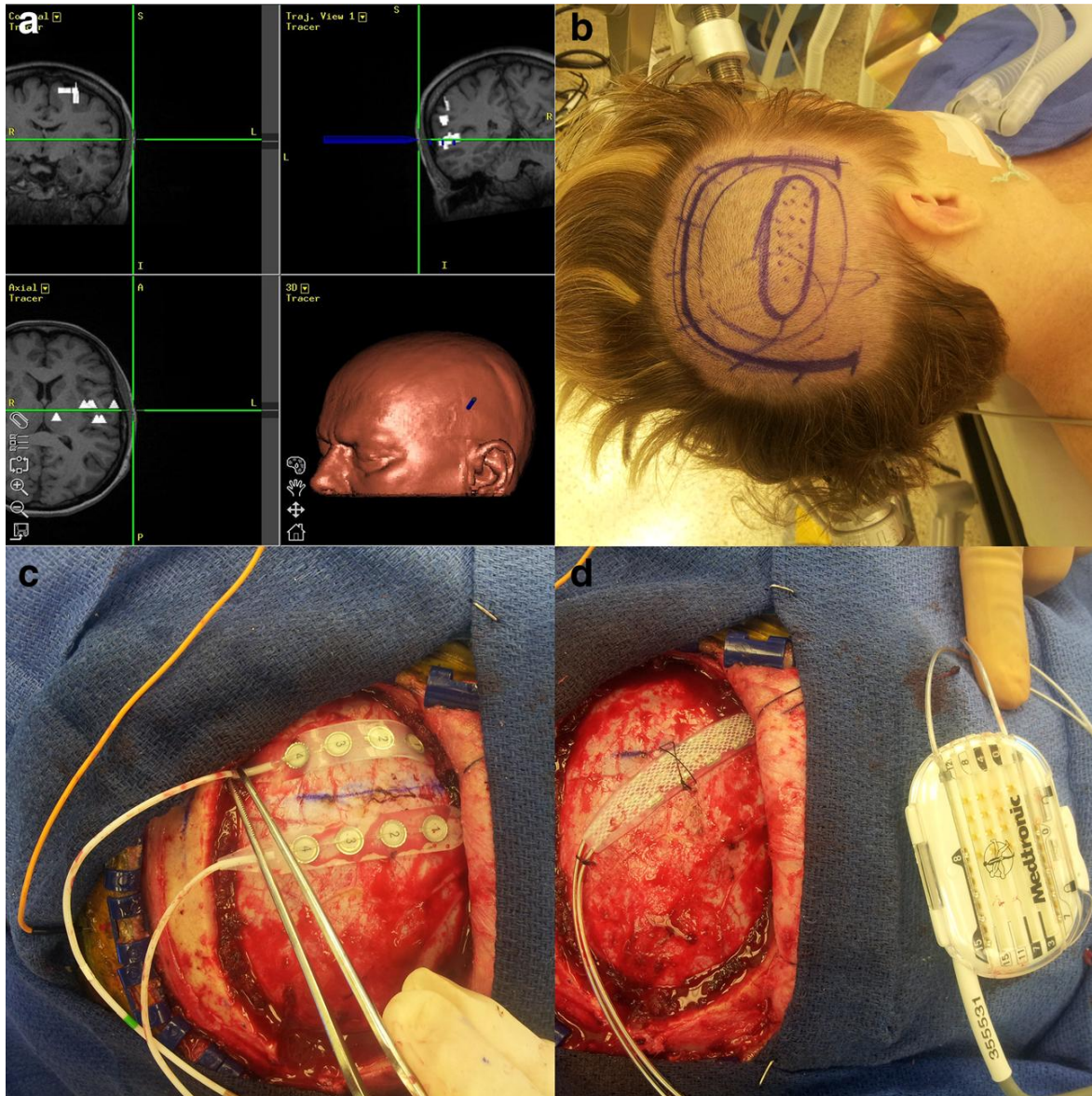
Εικόνα 3. Απεικόνιση εφαρμογής TMS. Τροποποιημένο από Wagner *et al* ^[11].

Οι μαγνητικοί διεγέρτες αποτελούνται από δύο κύρια συστατικά: ένα σύστημα υψηλής τάσης φόρτισης - εκφόρτισης και ένα μαγνητικό πηνίο που παράγει παλμικά πεδία ισχύος 1 - 4 Tesla με διάρκεια περίπου 0,25 – 1 msec. Το σύστημα φόρτισης - εκφόρτισης αποτελείται από μια μονάδα φόρτισης, μια τράπεζα πυκνωτών αποθήκευσης, ένα κύκλωμα μεταγωγής και ηλεκτρονικά ελέγχου.

1.2.5 MCS (Motor Cortex Stimulation)

Η MCS είναι μια επεμβατική τεχνική που περιλαμβάνει τη χρήση εμφυτευμένων επισκληριδίων ηλεκτροδίων τοποθετημένων πάνω από τον κινητικό φλοιό και την περιοδική διέγερσή του. Για πρώτη φορά που προτάθηκε από τον Tsubokawa *et al* το 1991, η MCS βρέθηκε να είναι αποτελεσματική στην παροχή ανακούφισης σε ασθενείς με πόνο ανθεκτικό στην φαρμακευτική θεραπεία. Από την ανακάλυψή του, η MCS έχει βρεθεί ότι είναι αποτελεσματική για πολλά σύνδρομα πόνου, όπως πόνος μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο, μεθερπητική νευραλγία, νευρολογικές κακώσεις και σύνδρομο μέλους – φάντασμα ^[12]. Αυτή η θεραπευτική τεχνική έχει υποστηριχθεί ως η τελευταία θεραπευτική επιλογή για μη αντιμετωπίσιμο νευροπαθητικό πόνο σε ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού, όταν όλες οι παραδοσιακές θεραπείες έχουν αποτύχει ^[10,16].

Η συμβατική MCS περιλαμβάνει μετωπιαία κρανιοτομή για την τοποθέτηση ηλεκτροδίου πάνω από την προκεντρική έλικα, είτε επισκληρίδια είτε υποδόρια. Προεγχειρητική μαγνητική τομογραφία σε συνδυασμό με ακτινοσκοπική καθοδήγηση δύνανται να βελτιώσουν την εντόπιση. Στη συνέχεια, τα ηλεκτρόδια συνδέονται με μια γεννήτρια παλμών, που τοποθετείται στην υποκλείδια χώρα, είτε άμεσα είτε μετά από μια δοκιμαστική περίοδο διέγερσης (εικόνα 4) ^[12].



Εικόνα 4. α) Διεγχειρητικό σύστημα ακτινοσκοπικής καθοδήγησης επιτρέπει στον χειρουργό να συγκεντρώνει ανατομικά και φυσιολογικά δεδομένα βάσει της μαγνητικής τομογραφίας. β) Διεγχειρητική φωτογραφία του χειρουργικού πεδίου με περίγραμμα της προγραμματισμένης τομής κρανιοτομίας και της θέσης του ηλεκτροδίου MCS. γ) Διεγχειρητική χαρτογράφηση που χρησιμοποιεί επισκληρίδιο πλέγμα για τον προσδιορισμό της κεντρικής αύλακας. δ) Το ηλεκτρόδιο της MCS μπορεί να στερεωθεί στη σκληρή μήνιγγα με ράμματα για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος μετακίνησης.

Τροποποιημένο από Hussein *et al*^[12].

1.2.6 DBS (Deep Brain Stimulation)

Η DBS είναι μια νευροχειρουργική διαδικασία που περιλαμβάνει την τοποθέτηση ενός νευροδιεγέρτη, ο οποίος, μέσω εμφυτευμένων ηλεκτροδίων, στέλνει ηλεκτρικά ερεθίσματα σε συγκεκριμένους στόχους στον εγκέφαλο (θάλαμος, υποθαλαμικοί πυρήνες, ωχρά σφαίρα) για τη θεραπεία διαταραχών της κίνησης και του χρόνιου πόνου. Ενώ οι βασικές αρχές και οι μηχανισμοί του δεν είναι πλήρως κατανοητοί, η DBS αλλάζει άμεσα την εγκεφαλική δραστηριότητα με ελεγχόμενο τρόπο ^[17, 18].

Το σύστημα DBS αποτελείται από τρία συστατικά: την εμφυτευμένη γεννήτρια παλμών (περιβάλλεται από τιτάνιο και στέλνει ηλεκτρικούς παλμούς στον εγκέφαλο), το καλώδιο και μια επέκταση. Το καλώδιο συνδέεται με τη γεννήτρια παλμών με μια επέκταση, που είναι ένα μονωμένο καλώδιο που φέρεται κάτω από το δέρμα, από το κεφάλι, κάτω από την πλευρά του λαιμού, πίσω από το αυτί, ενώ η γεννήτρια παλμών τοποθετείται υποδορίως κάτω από την κλείδα, ή σε μερικές περιπτώσεις, στην κοιλιά ^[17].

Η DBS έχει εγκριθεί ως θεραπεία για τη νόσο του Parkinson, τη δυστονία, την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή και την επιληψία ^[19,20]. Έχει μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές ως πιθανή θεραπεία για το χρόνιο πόνο και διάφορες συναισθηματικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της μείζονος κατάθλιψης. Επίσης έχει χρησιμοποιηθεί σε μια προσπάθεια ανακούφισης του χρόνιου πόνου, σε ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού ^[21].

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης του DBS δεν είναι γνωστός. Έχει προταθεί ότι τα ηλεκτρικά ρεύματα μπλοκάρουν τη διέγερση των νευρώνων περίξ της θέσης του ηλεκτροδίου ^[22]. Ως επεμβατική νευροχειρουργική πράξη, η DBS έχει κινδύνους επιπλοκών που περιλαμβάνουν την αιμορραγία και τη λοίμωξη. Επίσης έχουν αναφερθεί νευροψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από DBS, όπως ψευδαισθήσεις, γνωσιακή δυσλειτουργία και κατάθλιψη ^[23].

1.2.7 SCS (Spinal Cord Stimulation)

Η SCS είναι μια επεμβατική τεχνική που περιλαμβάνει την επισκληρίδιο εμφύτευση των ηλεκτροδίων στη σπονδυλική στήλη, είτε διαδερμικά είτε μέσω πεταλεκτομής (εικόνα 5). Τα ηλεκτρόδια πρέπει να τοποθετούνται στην ακριβή θέση έτσι ώστε η διέγερση να προκαλεί παραισθησίες που καλύπτουν την περιοχή του αναφερόμενου πόνου. Η SCS είναι μια διαδικασία που πρέπει να εκτελείται υπό ακτινοσκοπική καθοδήγηση ^[6]. Η κατανόηση της τρισδιάστατης ανατομίας του σπονδυλικού σωλήνα είναι ζωτικής σημασίας για τη σωστή εισαγωγή και ανακούφιση του πόνου στη θέση του στόχου. Η τεχνική πραγματοποιείται υπό άσηπτες συνθήκες. Ο ασθενής τοποθετείται σε ακτινοσκοπικό κρεβάτι για να επιτρέπεται πλήρης οπτικοποίηση της σπονδυλικής στήλης σε πρόσθια και οπίσθια όψη. Η SCS χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου που οφείλεται σε ισχιαλγία, failed back syndrome, αλγοδυστροφία, φλεγμονή της αραχνοειδούς μήνιγγας, σκλήρυνση κατά πλάκας και τραυματισμούς νωτιαίου μυελού. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η λοίμωξη, οι τρώσεις των μηνίγγων, τα αιματώματα και οι τραυματισμοί του νωτιαίου μυελού ^[24].

Οι νευροφυσιολογικοί μηχανισμοί δράσης της SCS δεν είναι πλήρως κατανοητοί, αλλά μπορεί να περιλαμβάνουν την αντιμετώπιση της αίσθησης του πόνου μεταβάλλοντας την επεξεργασία του πόνου στο κεντρικό νευρικό σύστημα ^[25]. Ο μηχανισμός της αναλγησίας, όταν η SCS εφαρμόζεται σε καταστάσεις νευροπαθητικού πόνου, μπορεί να είναι πολύ διαφορετικός από αυτόν που εμπλέκεται στην αναλγησία λόγω ισχαιμίας των άκρων ^[26]. Σε καταστάσεις νευροπαθητικού πόνου, πειραματικά στοιχεία δείχνουν ότι η SCS μεταβάλλει την τοπική νευροχημεία στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού, καταστέλλοντας την υπερενεργητικότητα των νευρώνων. Συγκεκριμένα, υπάρχουν κάποιες ενδείξεις για αυξημένα επίπεδα απελευθέρωσης GABA, σεροτονίνης και ίσως καταστολή επιπέδων ορισμένων διεγερτικών αμινοξέων, συμπεριλαμβανομένων του γλουταμινικού και του ασπαρτικού. Σε περίπτωση ισχαιμικού πόνου, η αναλγησία φαίνεται να προέρχεται από την αποκατάσταση της προσφοράς οξυγόνου. Αυτή η

δράση μπορεί να ρυθμιστεί μέσω της αναστολής του συμπαθητικού συστήματος [27,28].



Εικόνα 5. Ακτινογραφία τοποθέτησης SCS στη θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Τροποποιημένο από Wikipedia ^[9].

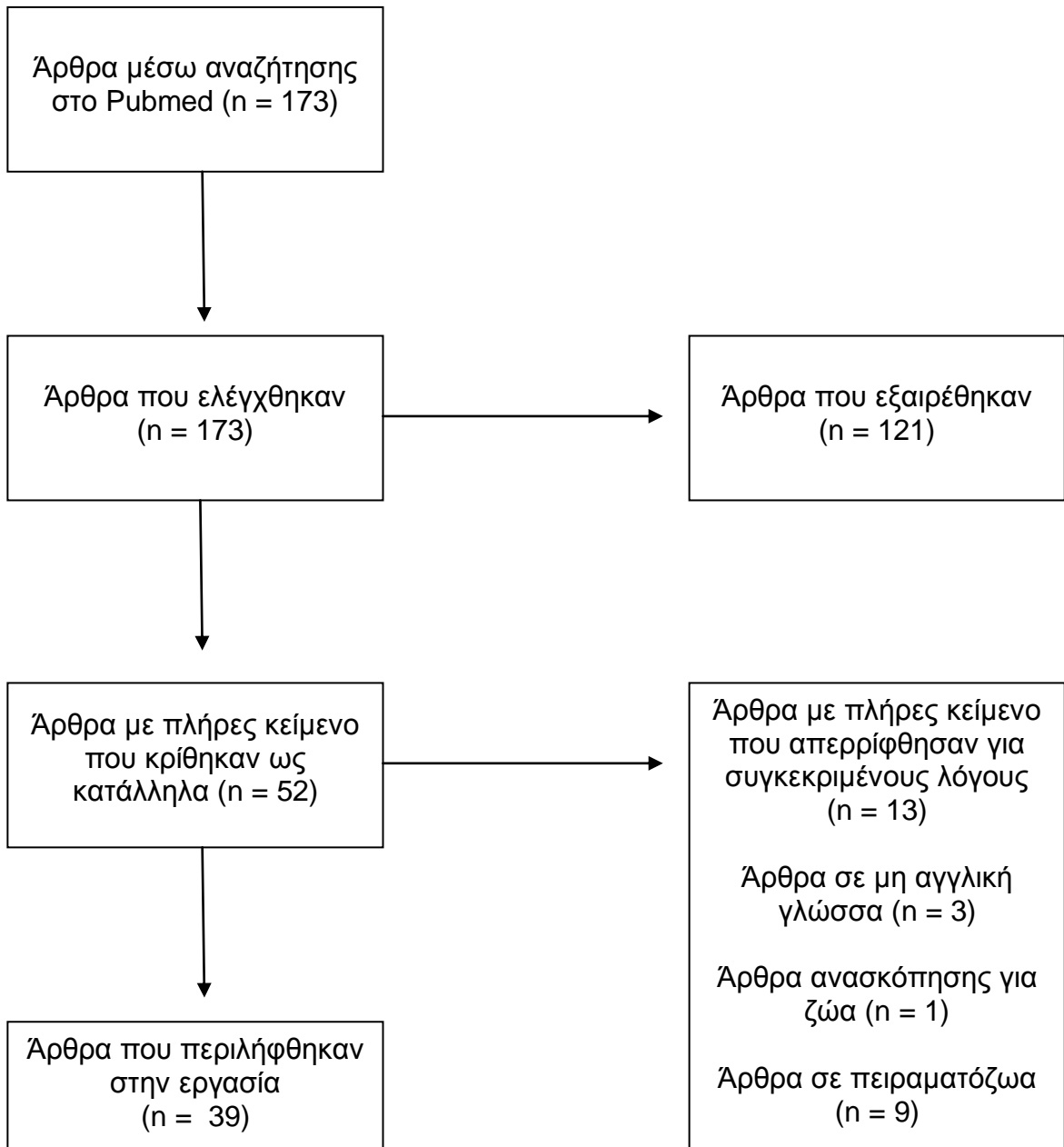
1.3 Σκοπός της μελέτης

Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι η ανασκόπηση της χρήσης διαφορετικών τύπων ηλεκτρικής διέγερσης στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου, σε ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού.

Κεφάλαιο 2. Υλικό και μέθοδος

Για την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, χρησιμοποιήθηκε η διαδικτυακή βάση δεδομένων Pubmed. Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση χρησιμοποιώντας τις λέξεις-κλειδιά "νευροπαθητικός πόνος" ΚΑΙ "διέγερση" ΚΑΙ "τραυματισμοί νωτιαίου μυελού". Στην ανασκόπηση περιλήφθηκαν άρθρα γραμμένα στα Αγγλικά, που αναφέρονταν στη χρήση μεθόδων ηλεκτρικής διέγερσης και στη δράση τους στο νευροπαθητικό πόνο σε ασθενείς με κάκωση νωτιαίου μυελού. Αποκλείστηκαν μελέτες σε ασθενείς χωρίς κάκωση νωτιαίου μυελού, μελέτες σε πειραματόζωα ή πειραματικές μελέτες.

Όπως φαίνεται στο παρακάτω διάγραμμα ροής (διάγραμμα 1), ο συνολικός αριθμός άρθρων που βρέθηκαν, μετά την αναζήτηση, ήταν 173. Μεταξύ αυτών, μετά τον έλεγχο τίτλων και περιλήψεων, 121 απορρίφθηκαν, αφήνοντας 52 μελέτες για αξιολόγηση. Από αυτούς, για διάφορους λόγους, 13 απορρίφθηκαν, αφήνοντας 39 μελέτες για ανάλυση, οι οποίες θα συμπεριληφθούν σε αυτήν την ανασκόπηση.



Διάγραμμα 1. Διάγραμμα ροής

Κεφάλαιο 3. Αποτελέσματα

Τριάντα εννέα μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στην ανασκόπηση. Οι τεχνικές διέγερσης που εντοπίστηκαν σε αυτές τις μελέτες ήταν: TENS (7 μελέτες), tDCS (7 μελέτες), CES (2 μελέτες), rTMS (3 μελέτες), MCS (3 μελέτες), DBS (6 μελέτες) και SCS (11 μελέτες).

3.1 TENS (Transcutaneous Electric Nerve Stimulation)

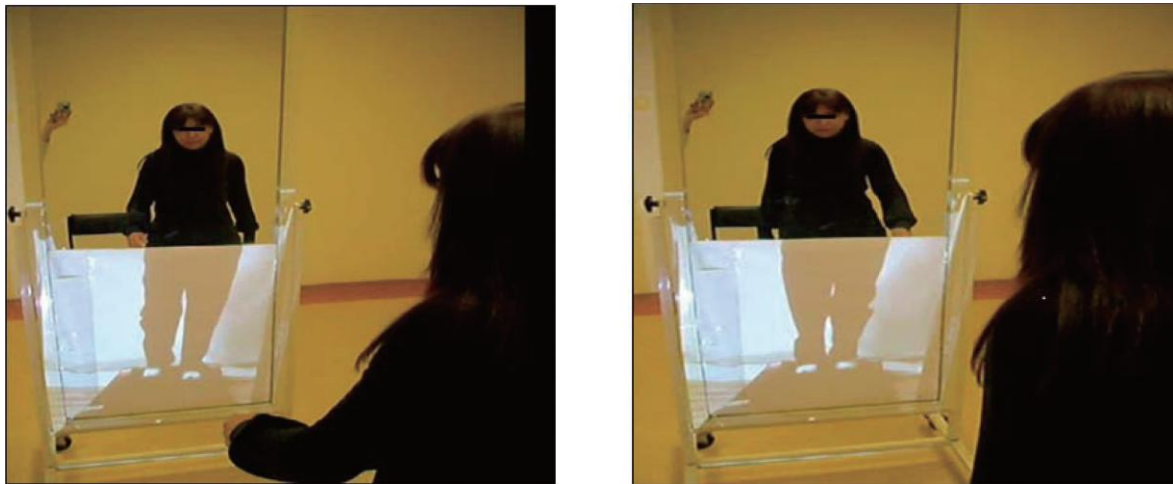
Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει την αποτελεσματικότητα του TENS για την ανακούφιση του νευροπαθητικού πόνου σε ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού. Μια μη τυφλή κλινική δοκιμή αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα των υψηλών συχνοτήτων (80 Hz) και των χαμηλών συχνοτήτων (2 Hz) TENS όταν εφαρμόστηκαν 3 φορές την ημέρα, σε 24 ασθενείς. Μετά από 2 εβδομάδες δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην ένταση του πόνου μετά την εφαρμογή οποιασδήποτε από τις δυο συχνότητες, παρόλο που 6 από τους ασθενείς ζήτησαν να συνεχίσουν τη θεραπεία με TENS μετά το τέλος της μελέτης. Οι παρενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν δυσφορία ή αυξημένος πόνος κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε 3 ασθενείς και ένας ασθενής παρουσίασε τοπικούς μυϊκούς σπασμούς. Στις θετικές επιδράσεις περιλαμβάνεται η αυξημένη χαλάρωση (2 ασθενείς), η μικρότερη χρήση αναλγητικών, η αυξημένη κινητικότητα στους ώμους, η βελτιωμένη ικανότητα εργασίας και ο βελτιωμένος ύπνος ^[8].

Μια άλλη προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη από τους Celik *et al*, περιελάμβανε 33 ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο λόγω κάκωσης του νωτιαίου μυελού (7 τετραπληγικοί – 26 παραπληγικοί). Η ομάδα μελέτης υπεβλήθη σε θεραπεία με TENS χαμηλής συχνότητας για 30 λεπτά την ημέρα για 10 μέρες. Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που έλαβε αγωγή placebo αναφέρθηκε σημαντική μείωση του πόνου στους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε TENS χαμηλής συχνότητας. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες ^[29].

Ο συνδυασμός TENS και οπτικής ψευδαίσθησης στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου σε ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού αξιολογήθηκε σε τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη έρευνα από τους Ozkul *et al*. Είκοσι τέσσερις ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες και αξιολογήθηκαν οι παράμετροι του πόνου μαζί με τη λειτουργική ικανότητα. Η θεραπευτική αγωγή οπτικών ψευδαισθήσεων εφαρμόστηκε σε 10 συνεδρίες: 15 λεπτά / ημέρα, 5 ημέρες / εβδομάδα για 2 εβδομάδες. Οι ασθενείς ήταν σε καθιστή θέση και τοποθετήθηκε ένας καθρέφτης 2,5 μέτρα μπροστά τους. Στο κάτω μισό του καθρέφτη απέναντι από τους ασθενείς, απεικονιζόταν μέσω προβολέα μια ταινία ενός ηθοποιού που περπατούσε σε διάδρομο. Οι ασθενείς έβλεπαν την αντανάκλαση του σώματός τους στην κορυφή του καθρέφτη και παρακολούθησαν την προβολή του ηθοποιού που περπατούσε στο κάτω μέρος της καθρέφτη. Ζητήθηκε από τους ασθενείς να κινούν τα άνω άκρα και το άνω τμήμα του σώματος τους σύμφωνα με το ρυθμό της βάδισης. Έτσι, κατά κάποιο τρόπο, ο ασθενής παρακολουθούσε τον εαυτό του να περπατά (εικόνα 6). Η εφαρμογή TENS ξεκίνησε με την επιφανειακή τοποθέτηση 4 ηλεκτροδίων και στις δύο πλευρές της σπονδυλικής περιοχής που είχαν ανέπαφη ή μειωμένη αλλά διατηρούμενη αισθητικότητα, πάνω από το επίπεδο τραυματισμού. Εφαρμόστηκε TENS υψηλής συχνότητας (80 Hz), με διάρκεια του παλμού στα 180 μ s και ένταση 0 - 100 mA ανά δευτερόλεπτο. Οι συνεδρίες TENS ήταν 10: 30 λεπτά / ημέρα, 5 ημέρες / εβδομάδα για 2 εβδομάδες. Οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας, η ένταση του πόνου μειώθηκε σημαντικά, υποδηλώνοντας ότι το συγκεκριμένο θεραπευτικό σχήμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί επιτυχώς ως εναλλακτική θεραπεία σε αυτήν την ομάδα ασθενών ^[30].

Μια άλλη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή από τους Bi *et al*, διερεύνησε τις επιδράσεις του TENS στο νευροπαθητικό πόνο σε ασθενείς με κάκωση νωτιαίου μυελού. Πενήντα δύο ασθενείς με κάκωση νωτιαίου μυελού τυχαιοποιήθηκαν εξίσου σε ομάδα TENS και ομάδα ελέγχου. Στην ομάδα TENS τοποθετήθηκαν δύο ηλεκτρόδια στην περιοχή του πόνου. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εφαρμογή TENS για 20 λεπτά, 3 φορές / εβδομάδα για 12 εβδομάδες με συχνότητα 2 Hz και διάρκεια παλμού μικρότερη από 200 ms. Οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ψεύτικα TENS

(τοποθετήθηκαν ηλεκτρόδια αλλά δεν δόθηκε διέγερση) για 20 λεπτά, 3 φορές / εβδομάδα για 12 εβδομάδες. Μετά από παρέμβαση 12 εβδομάδων, όλες οι παράμετροι πόνου (Visual Analogue Scale, McGill Pain Questionnaire) βελτιώθηκαν σημαντικά στην ομάδα TENS, υποδηλώνοντας ότι τα TENS μπορεί να μειώσουν δραστικά το νευροπαθητικό πόνο σε ασθενείς με κάκωση νωτιαίου μυελού ^[31].



Εικόνα 6. Δημιουργία οπτικής ψευδαίσθησης (εικονική πραγματικότητα). Τροποποιημένο από Ozkul *et al* ^[30].

Μια πρόσφατη σειρά περιπτώσεων από τους Zeb *et al* (2017), αξιολόγησε την αναλγητική αποτελεσματικότητα των υψηλών συχνοτήτων TENS (2 συνεδρίες 45 λεπτών την ημέρα, 4 ημέρες / εβδομάδα, συχνότητα 80 Hz) σε 60 ασθενείς (μέση ηλικία 53 ετών, 45 άνδρες – 15 γυναίκες) με ατελή βλάβη του νωτιαίου μυελού. Μετά από εφαρμογή 8 εβδομάδων TENS, η ένταση του νευροπαθητικού πόνου μειώθηκε σημαντικά. Κατά τη διάρκεια των διαδοχικών συνεδριών TENS, η ένταση του πόνου μειώθηκε με γραμμικό τρόπο ($p < 0.05$) ^[32].

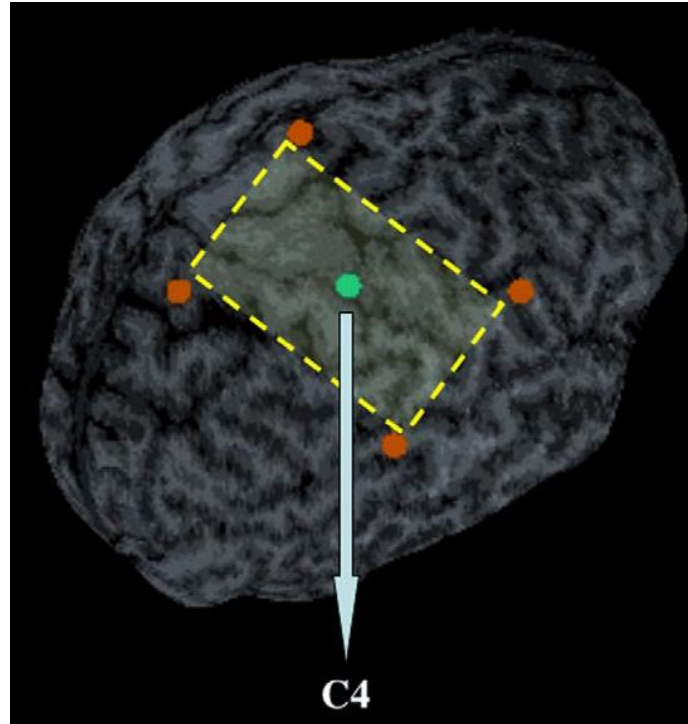
Μια μικρή σειρά περιστατικών από τους Kopsky *et al* διερεύνησε την επίδραση της διαδερμικής διέγερσης ηλεκτρικών νεύρων σε 14 ασθενείς με κάκωση νωτιαίου μυελού με νευροπαθητικό πόνο. Τοποθετήθηκαν 4 ηλεκτρόδια

και εφαρμόστηκε ηλεκτρική διέγερση συχνότητας 2 Hz για 30 λεπτά. Η μείωση της έντασης του πόνου ήταν αξιοσημείωτη και η αναλγητική επίδραση διατηρήθηκε μετά από 3μηνη παρακολούθηση, όπως αξιολογήθηκε με το ερωτηματολόγιο NPSI (Neuropathic Pain Symptom Inventory). Σε 8 συνεδρίες, αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κεφαλαλγία, κόπωση, αυξημένος σπασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας και πονοκέφαλος μετά την προσθήκη ηλεκτρικού ρεύματος. Σε 4 θεραπείες, ο πόνος επιδεινώθηκε, κυρίως λόγω της παρατεταμένης καθιστικής στάσης. Η πιο αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν βραχείας διάρκειας πονοκέφαλος στις πρώτες 2 συνεδρίες. ^[33].

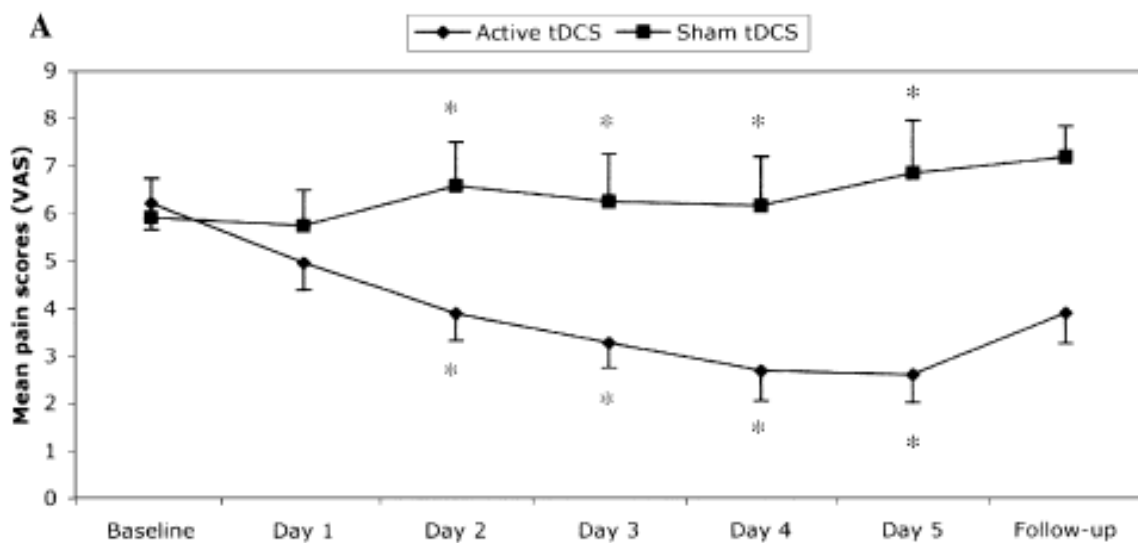
Οι Richardson *et al* εξέτασαν 20 ασθενείς με τραυματισμό του νωτιαίου μυελού με σοβαρό μετατραυματικό νευροπαθητικό πόνο. Στο 75% εμφυτεύτηκαν διαδερμικοί ηλεκτρικοί νευροδιεγέρτες που εφαρμόστηκαν παρασπονδυλικά. Το 90% των ασθενών ανέφεραν σημαντική αρχική ανακούφιση από τον πόνο (50% - 100% ανακούφιση από τον πόνο), αλλά μόνο το 40% ανέφεραν περαιτέρω βελτίωση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου ^[34].

3.2 tDCS (Transcranial Direct Current Stimulation)

Σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, η tDCS εφαρμόστηκε σε ασθενείς με κάκωση νωτιαίου μυελού και χρόνια νευροπαθητικό κεντρικό πόνο. Έντεκα ασθενείς έλαβαν tDCS και 7 ασθενείς έλαβαν ψεύτικη tDCS (placebo). Μέσω επιφανειακών ηλεκτροδίων, εφαρμόστηκε συνεχές ρεύμα 10 mA στον κινητικό φλοιό (εικόνα 7). Οι ερευνητές βρήκαν σημαντική βελτίωση στον πόνο μετά από ενεργή διέγερση του κινητικού φλοιού, υποδηλώνοντας ότι η διέγερση του φλοιού μπορεί να έχει επίδραση στον έλεγχο του πόνου σε ασθενείς με κάκωση νωτιαίου μυελού (διάγραμμα 2). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν περιελάμβαναν πονοκέφαλο, ζάλη, ναυτία, κνησμό και ερεθισμό του δέρματος ^[35].



Εικόνα 7. Απεικόνιση της θέσης του ηλεκτροδίου πάνω από τον κινητικό φλοιό. Η θέση του ηλεκτροδίου καθορίζεται μέσω στερεοτακτικού συστήματος. Τροποποιημένο από Fregni *et al*^[35].

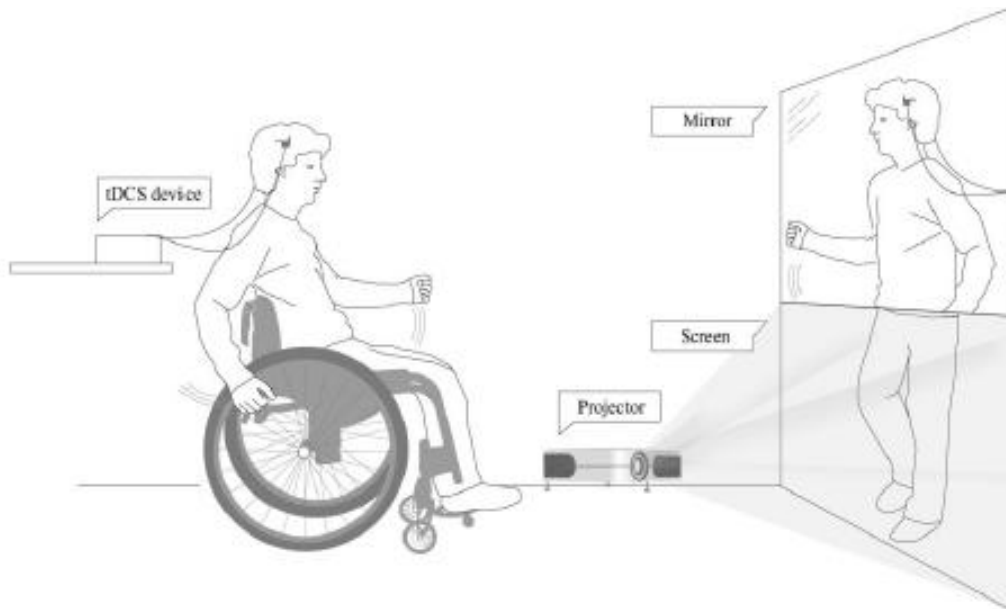


Διάγραμμα 2. Απεικόνιση της έντασης του πόνου (VAS score) μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας placebo. Τροποποιημένο από Fregni *et al*^[35].

Μια άλλη διπλή-τυφλή μελέτη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού της tDCS και της οπτικής ψευδαίσθησης στο νευροπαθητικό πόνο που σχετίζεται με κάκωση του νωτιαίου μυελού. Με παρακολούθηση 12 εβδομάδων, 39 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 4 ομάδες που έλαβαν tDCS με ή χωρίς οπτική ψευδαίσθηση. Οι 4 ομάδες διαμορφώθηκαν ως εξής: Ομάδα Α: tDCS + οπτική ψευδαίσθηση, ομάδα Β: tDCS + placebo οπτική ψευδαίσθηση, ομάδα Γ: ψεύτικη tDCS + οπτική ψευδαίσθηση, ομάδα Δ: ψεύτικη tDCS + placebo οπτική ψευδαίσθηση. Το συνεχές ρεύμα (2 mA για 20 λεπτά) εφαρμοζόταν μέσω επιφανειακών ηλεκτροδίων και μπαταρίας, επί του κινητικού φλοιού.

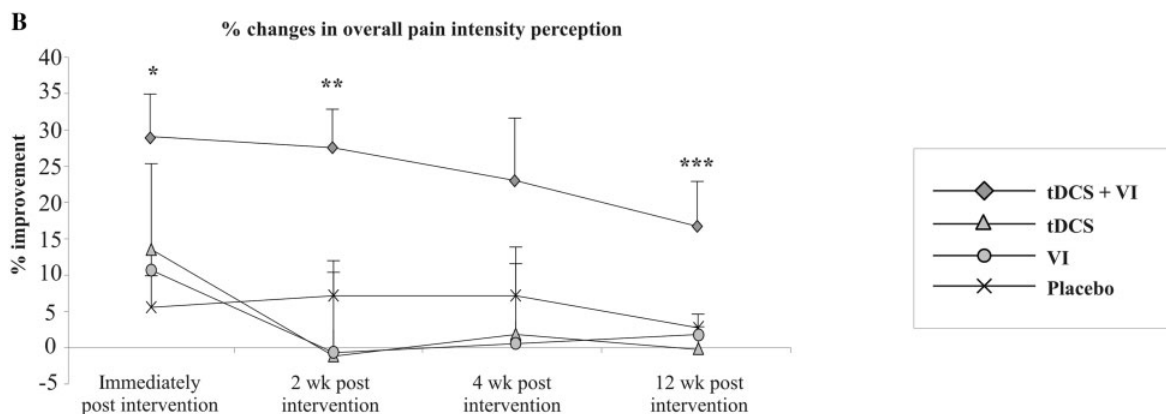
Κατά τη διάρκεια της tDCS, οι ασθενείς κάθονταν είτε σε αναπηρική καρέκλα είτε σε κανονική καρέκλα, ανάλογα με το επίπεδο της βλάβης τους, τοποθετημένοι 2,5 μέτρα μπροστά από την οθόνη. Μετά από 5 λεπτά tDCS, ενεργοποιούταν ένα βίντεο, το οποίο προβαλλόταν στην οθόνη μπροστά από τον ασθενή. Το βίντεο έδειχνε τα πόδια ενός ατόμου, είτε ενός άνδρα είτε μιας γυναίκας, ανάλογα με το φύλο του ασθενούς, να περπατά σε διάδρομο. Το βίντεο αναπαραγόταν συνεχώς για τα υπόλοιπα 15 λεπτά της συνεδρίας tDCS. Ο ρυθμός βάδισης στο βίντεο άλλαζε με ταχύτητα με τυχαίο τρόπο για να διαφοροποιήσει την πειραματική κατάσταση και να κρατήσει το ενδιαφέρον και να αποτρέψει την πλήξη των ασθενών. Προκειμένου να προκληθεί η εμπειρία της ρεαλιστικής αντίληψης βάδισης, ένας κάθετος καθρέφτης τοποθετούνταν μπροστά από τους ασθενείς, στην κορυφή της οθόνης, έτσι ώστε η αντανάκλαση του καθρέφτη του άνω μέρους του σώματος του ασθενούς να ευθυγραμμιστεί όσο το δυνατόν καλύτερα με τα πόδια που βάδιζαν και εμφανίζονταν στην οθόνη. Χάρη σε αυτήν την ευθυγράμμιση, οι ασθενείς μπορούσαν να δουν τον εαυτό τους σαν να περπατούν (στον καθρέφτη) (εικόνα 8). Οι ασθενείς ενθαρρύνθηκαν να φανταστούν τον εαυτό τους να περπατάει και, εάν είναι δυνατόν, να κινούν τα χέρια και το άνω τμήμα του σώματος τους σε συγχρονισμό με τον ρυθμό βάδισης για να αυξήσουν την αποτελεσματικότητα της οπτικής ψευδαίσθησης. Ένας συγχρονισμένος ήχος βημάτων, που ταίριαζε με τον ρυθμό βάδισης στο βίντεο, αναπαραγόταν μέσω ηχείων για να ενισχύσει τον ρεαλισμό της αντίληψης του βηματισμού από τον ασθενή. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο

συνδυασμός tDCS με οπτική ψευδαίσθηση μείωσε σημαντικά την ένταση του νευροπαθητικού πόνου σε ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού, με μικρές παρενέργειες (διάγραμμα 3) ^[36].



Εικόνα 8. Σχηματική απεικόνιση της τεχνικής εικονικής πραγματικότητας που χρησιμοποιήθηκε για την οπτική ψευδαίσθηση κατά τη διάρκεια της συνεδρίας tDCS σε ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού. Τροποποιημένο από Soler *et al* ^[36].

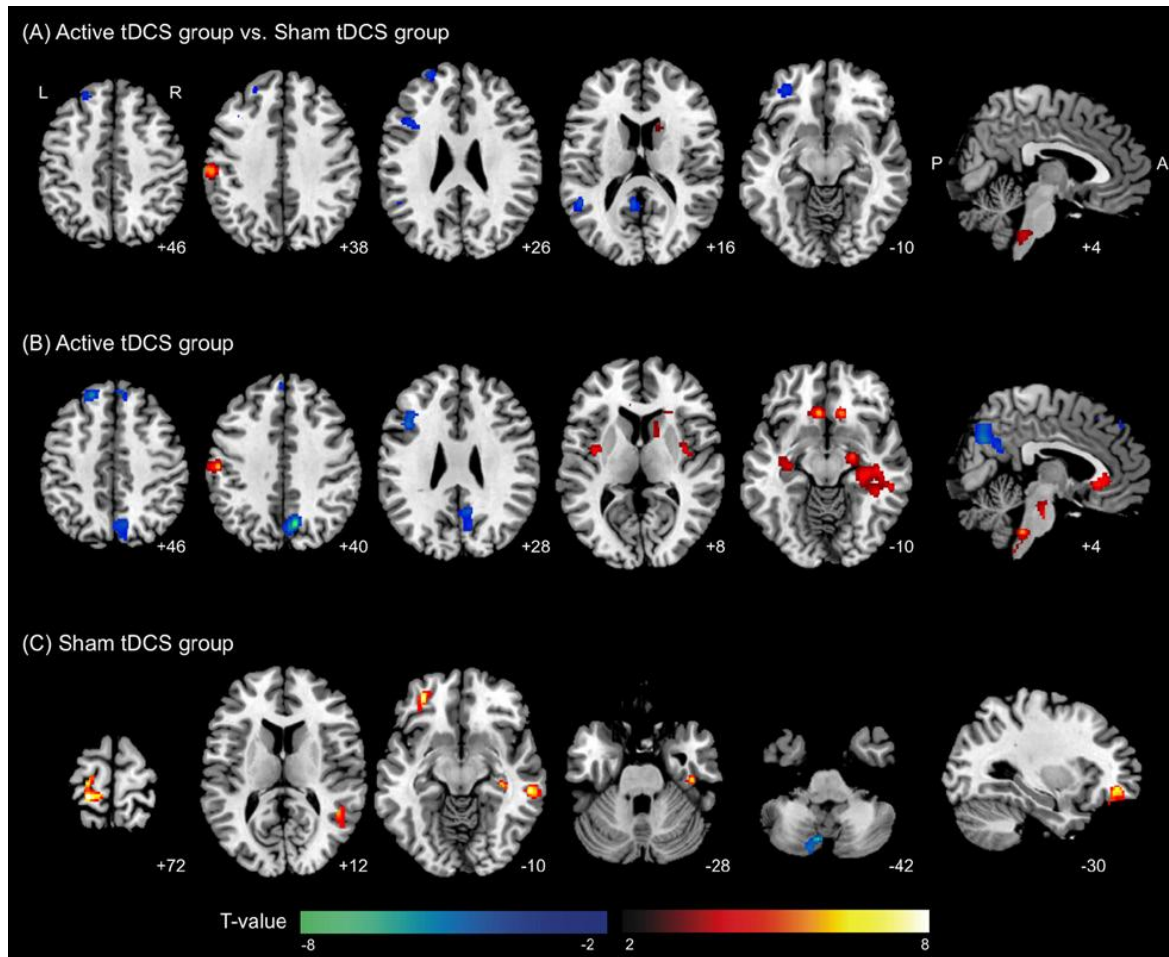
Μια παρόμοια κλινική δοκιμή από τους Kumru *et al* αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της tDCS μαζί με την οπτική ψευδαίσθηση στην ανακούφιση από τον πόνο, σε ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού. Η μεθοδολογία του συνδυασμού της tDCS και της εικονικής πραγματικότητας ήταν ίδια με την προαναφερθείσα μελέτη των Soler *et al* ^[36]. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο προαναφερόμενος συνδυασμός προκάλεσε σημαντικές αλλαγές στην ένταση του νευροπαθητικού πόνου, εντός 2 εβδομάδων ^[37].



Διάγραμμα 3. Ποσοστό μεταβολής της έντασης του πόνου στους ασθενείς των 4 ομάδων. Τροποποιημένο από Soler *et al* [36].

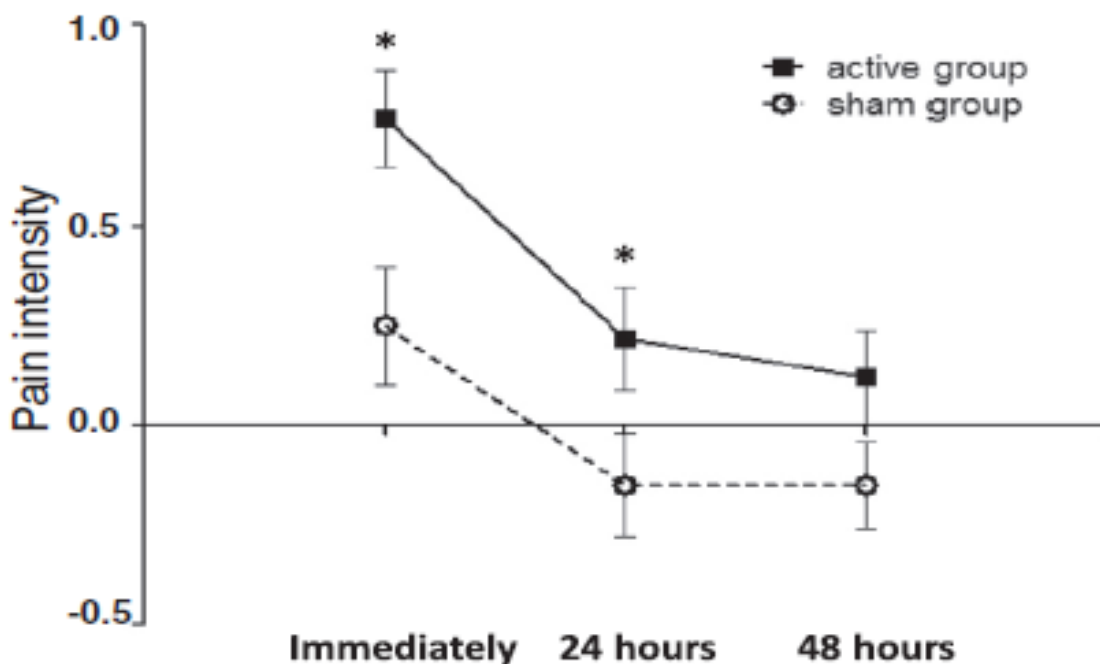
Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη των Yoon *et al*, η tDCS ή η placebo θεραπεία εφαρμόστηκε σε 16 ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού, δύο φορές την ημέρα, για 2 εβδομάδες. Εφαρμόστηκε tDCS 2 mA για 20 λεπτά. Μαζί με τη σημαντική μείωση όλων των βαθμολογιών του πόνου, οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων και διαπίστωσαν αυξημένο μεταβολισμό στον προμήκη, στον υπογονάτιο πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου και στη νησίδα και μειωμένο μεταβολισμό στον αριστερό ραχιαίο προμετωπιαίο φλοιό, υποδηλώνοντας ότι η tDCS διεγείρει τον κινητικό φλοιό με αποτέλεσμα τη διαμόρφωση συναισθηματικών και γνωστικών συστατικών του πόνου (εικόνα 9) [38].

Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα μιας διπλά τυφλής τυχαιοποιημένης μελέτης από τους Ngegyam *et al* που συμπεριέλαβε 20 ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού και αμφοτερόπλευρο νευροπαθητικό πόνο. οι οποίοι πρότειναν ότι η εφαρμογή tDCS (2 mA) πάνω από τον αριστερό κινητικό φλοιό για 20 λεπτά μπορεί να μειώσει το νευροπαθητικό πόνο των ασθενών με κάκωση του νωτιαίου μυελού (διάγραμμα 4). Επτά συμμετέχοντες ανέπτυξαν ερυθματώδες εξάνθημα κάτω από το ηλεκτρόδιο καθόδου κατά τη συνεδρία tDCS [39].



Εικόνα 9. (Α) Περιοχές του εγκεφάλου που εμφανίζουν σημαντικές μεταβολικές μεταβολές πριν και μετά την εφαρμογή tDCS σε σύγκριση με την ομάδα ψεύτικης tDCS. (Β) Σημαντικές μεταβολικές αλλαγές μετά από ενεργό tDCS. (C) Σημαντικές μεταβολικές μεταβολές μετά από ψεύτικη tDCS. Η κλίμακα ζεστού χρώματος δείχνει αυξημένο μεταβολισμό και η κλίμακα ψυχρού χρώματος δείχνει μειωμένο μεταβολισμό. Τροποποιημένο από Yoon *et al*

[38].



Διάγραμμα 4. Σύγκριση της δράσης της αληθούς και της ψευδούς tDCS στη μείωση της έντασης του νευροπαθητικού πόνου στους ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού. Τροποποιημένο από Ngernyam *et al* ^[39].

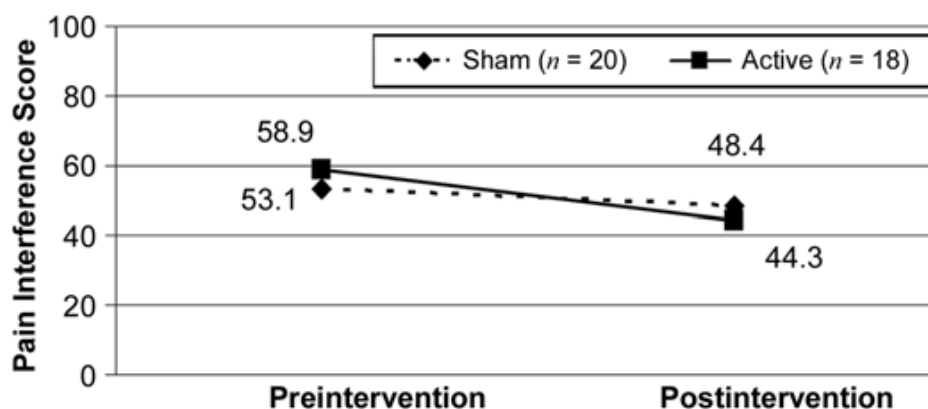
Αντίθετα με τα προηγούμενα αποτελέσματα, μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή από τους Wringley *et al*, δεν παρατήρησε ανακούφιση από τον πόνο σε ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού που έλαβαν tDCS. Χρησιμοποιήθηκε η μεθοδολογία που αναφέρθηκε από τη μελέτη των Fregni *et al* ^[35]. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε αμέσως μετά τη θεραπεία ήταν ερυθρότητα κάτω από το ηλεκτρόδιο και αιμωδίες. Η ερυθρότητα αναφέρθηκε σε τουλάχιστον 1 από τις 5 ημέρες για το 80% των συμμετεχόντων μετά από αληθή tDCS και το 90% των συμμετεχόντων αμέσως μετά την ψευδή tDCS. Κατά τη διάρκεια της αληθούς tDCS, το 80% των συμμετεχόντων ανέφερε αιμωδίες και το 70% ανέφερε αιμωδίες κατά τη διάρκεια της ψευδούς θεραπείας. Επίσης κατά τη διάρκεια της αληθούς tDCS αναφέρθηκαν κόπωση (60%), ζάλη (20%) και πονοκέφαλο (10%). Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες αξιολογήθηκαν ως ήπιες στις περισσότερες περιπτώσεις. Οι συγγραφείς πρότειναν ότι η tDCS μπορεί

να έχει επίδραση μόνο σε ασθενείς με σχετικά πρόσφατη κάκωση του νωτιαίου μυελού ^[40].

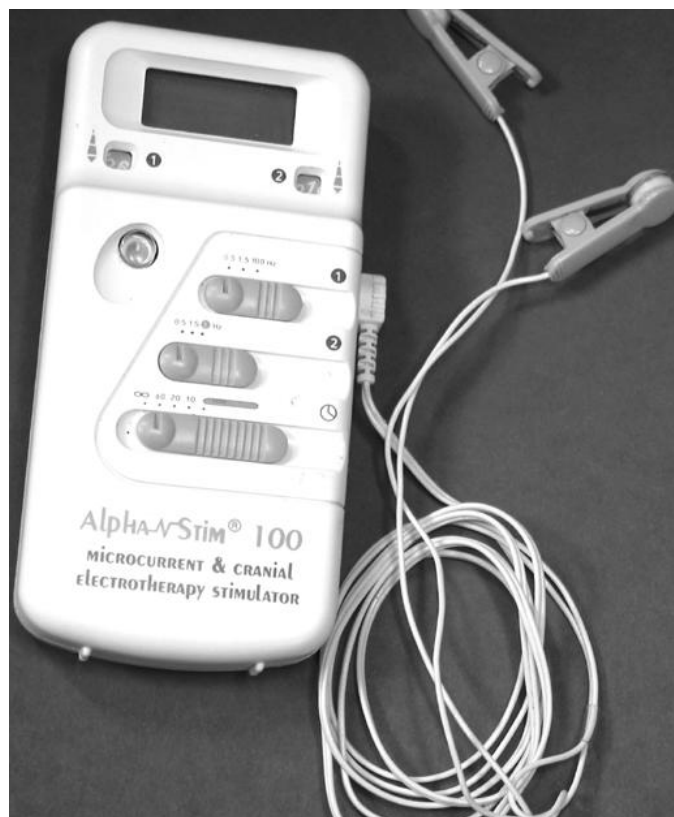
Επιπλέον, σε μια πρόσφατη τυχαίοποιημένη, τυφλή μελέτη 12 ασθενών με νευροπαθητικό πόνο και ατελή κάκωση του νωτιαίου μυελού, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η tDCS δεν αύξησε την άμεση αναλγητική δράση της ηλεκτρικής διέγερσης που ελέγχεται με την αναπνοή ^[41].

3.3 CES (Cranial Electrotherapy Stimulation)

Σε μια διπλή, τυφλή, τυχαίοποιημένη μελέτη, οι ερευνητές εξέτασαν τις επιδράσεις της καθημερινής ενεργού CES (διάρκειας μίας ώρας, για 21 ημέρες, 100 μ A) συγκριτικά με placebo θεραπεία σε 38 άνδρες με κάκωση του νωτιαίου μυελού. Η CES εφαρμόστηκε μέσω της συσκευής Alpha-Stim 100 (εικόνα 10). Η ομάδα που έλαβε CES (n=18) ανέφερε σημαντικά μειωμένη ένταση του ημερήσιου πόνου σε σύγκριση με την ομάδα placebo (n=20) ($p = 0,03$). Η εφαρμογή του CES μείωσε σημαντικά την ένταση του πόνου και τις παρεμβολές του πόνου σε ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού (διάγραμμα 5) ^[13].



Διάγραμμα 5. Δράση CES στη μείωση της έντασης του νευροπαθητικού πόνου σε ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού. Σύγκριση CES (active) με placebo (sham). Τροποποιημένο από Tan *et al* ^[13].



Εικόνα 10. Συσκευή εφαρμογής CES. Τροποποιημένο από Tan *et al* ^[13].

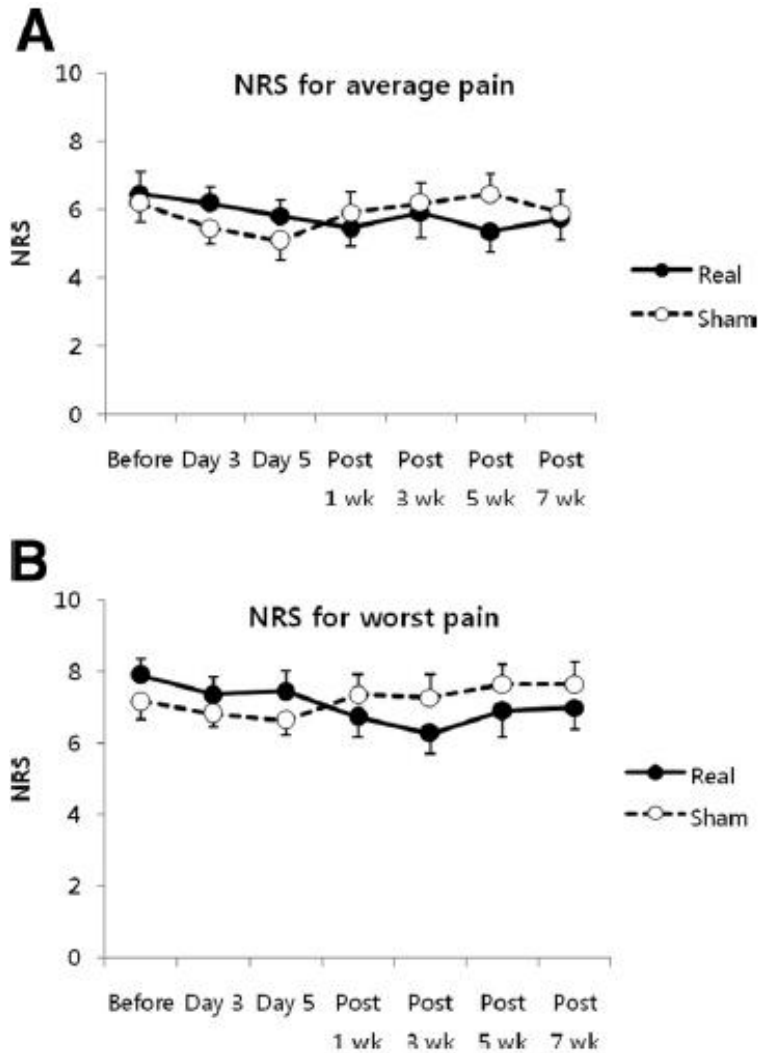
Σε μια άλλη πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη από τους Tan *et al*, σε 105 ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού, η CES βρέθηκε να παρέχει μια μικρή αλλά σημαντική βελτίωση στις παραμέτρους του πόνου. Η CES και η θεραπεία με placebo εφαρμόστηκαν για 1 ώρα την ημέρα, για 21 ημέρες. Παρατηρήθηκε μεγάλη μεταβλητότητα στην ανταπόκριση στη θεραπεία. Ορισμένοι ασθενείς δεν ανέφεραν καμία ανακούφιση από τον πόνο, ενώ άλλοι ανέφεραν μεγάλη ανακούφιση. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν περιελάμβαναν τοπικά προβλήματα από τους λοβούς των αυτιών, υπνηλία και ζάλη ^[42].

3.4 TMS (Transcranial Magnetic Stimulation)

Μια πρόσφατη διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη σε 21 ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο μετά από κάκωση νωτιαίου μυελού, έδειξε ότι η υψηλή συχνότητα rTMS (10 Hz) πάνω από τον αριστερό πρωτεύοντα κινητικό φλοιό, σε σύγκριση με το placebo, προκάλεσε ανακούφιση από τον πόνο σε 2-6 εβδομάδες μετά την παρέμβαση. Η ανακούφιση αυτή θα μπορούσε να σχετίζεται με τη βελτίωση του αριστερού κινητικού φλοιού και του προμετωπιαίου φλοιού ^[43].

Σε μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη από τους Yilmaz *et al*, η επίδραση της rTMS εκτιμήθηκε σε ανθεκτικό νευροπαθητικό πόνο σε 17 ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού. Σε 9 ασθενείς εφαρμόστηκε rTMS ενώ 8 ασθενείς έλαβαν αγωγή placebo. Το αναλγητικό αποτέλεσμα της rTMS επιβεβαιώθηκε μόνο μετά από 6 εβδομάδες, αλλά όχι νωρίτερα ^[44].

Παρόλα αυτά, οι Kang *et al* διεξήγαγαν μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη, μελετώντας την αποτελεσματικότητα της rTMS πάνω από την περιοχή του κινητικού φλοιού στο νευροπαθητικό πόνο, σε ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού. Στις συνεδρίες rTMS, τα άτομα έλαβαν 20 συστοιχίες ερεθισμάτων 10 Hz για διάρκεια 5 δευτερολέπτων. Κάθε συνεδρία rTMS επαναλήφθηκε για 5 συνεχόμενες ημέρες. Μετά από παρακολούθηση 3 μηνών, δεν αποδείχθηκε θεραπευτική αποτελεσματικότητα της rTMS σχετικά με το νευροπαθητικό πόνο των ασθενών με κάκωση του νωτιαίου μυελού, όταν εφαρμόστηκε στην περιοχή του κινητικού φλοιού (διάγραμμα 6) ^[45].



Διάγραμμα 6. Μεταβολές στην ένταση του πόνου μετά από εφαρμογή rTMS (real) ή placebo (sham). (A) Μέσος πόνος, (B) Χειρότερος πόνος. Δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο μεθόδων. Τροποποιημένο από Kang *et al* ^[45].

3.5 MCS (Motor Cortex Stimulation)

Μια προοπτική μελέτη ασθενών από τους Nuti *et al*, διερεύνησε 31 ασθενείς με κάκωση νωτιαίου μυελού που έπασχαν από νευροπαθητικό πόνο κεντρικής προέλευσης. Η μέθοδος περιέλαβε την τοποθέτηση ενός ηλεκτρόδιου πάνω από τη σκληρή μήνιγγα μέσω μετωπιαίας κρανιοτομίας υπό γενική αναισθησία. Αυτή η τεχνική προτιμήθηκε από την εναλλακτική λύση μιας απλής

τρύπας με τοπική αναισθησία, έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος επισκληριδίου αιματώματος και να διευκολυνθεί η χρήση ηλεκτροφυσιολογικών τεχνικών για τον εντοπισμό της κεντρικής αύλακας. Ο κινητικός φλοιός εντοπίστηκε με την χρήση προκλητών σωματοαισθητικών δυναμικών. Ταυτόχρονα με τα προκλητά δυναμικά, σε 10 ασθενείς χρησιμοποιήθηκε νευροπλοήγηση μέσω μαγνητικής τομογραφίας. Ένα ή δύο τετραπολικά ηλεκτρόδια εμφυτεύτηκαν πάνω από τον κινητικό φλοιό. Όλα τα ηλεκτρόδια, εκτός από 2, εμφυτεύθηκαν πάνω από τη σκληρή μήνιγγα. Το ηλεκτρόδιο συνδέθηκε με υποδόρια εμφυτευμένο διεγέρτη. Ολόκληρη η συσκευή διέγερσης συμπεριλαμβανομένης της γεννήτριας παλμών εμφυτεύτηκε σε μία συνεδρία σε όλους τους ασθενείς. Η συχνότητα της MCS ήταν 30-80 Hz, το πλάτος παλμού 60-330 ms. Με παρακολούθηση 49 μηνών, οι συγγραφείς ανέφεραν περισσότερο από 40% ανακούφιση από τον πόνο στο 52% των ατόμων, μαζί με μείωση της κατανάλωσης παυσίπων σε περίπου 55% των ατόμων ^[46].

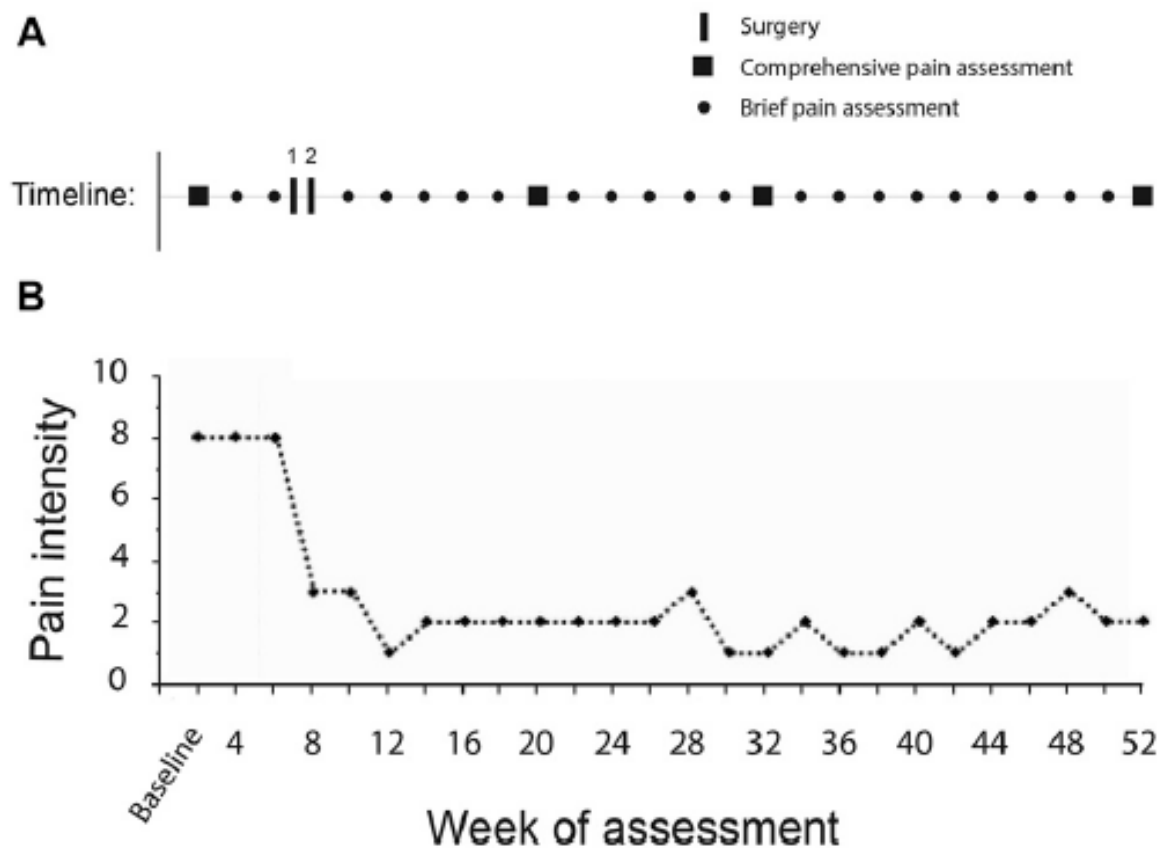
Ομοίως, μια άλλη μελέτη από τους Nguyen *et al*, ανέφερε περισσότερο από 40% ανακούφιση από τον πόνο σε μια παρακολούθηση 27 μηνών σε περίπου 75% των ασθενών ^[47]. Μια μελέτη περιστατικού από τους Tani *et al* ανέφερε σημαντική βελτίωση του ανθεκτικού νευροπαθητικού πόνου σε έναν ασθενή με κάκωση νωτιαίου μυελού μετά από συνεδρίες MCS 30 λεπτών 3-4 φορές την ημέρα ^[48].

3.6 DBS (Deep Brain Stimulation)

Οι περισσότερες μελέτες που έχουν διερευνήσει την DBS είναι χαμηλής ποιότητας. Μια γαλλική συστηματική ανασκόπηση, η οποία περιελάμβανε 5 μελέτες ^[49-53], εντόπισε 36 ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού που έλαβαν αγωγή με DBS. Το 50% των ασθενών ανέφεραν βελτίωση του πόνου, αλλά μακροχρόνια βελτίωση αναφέρθηκε μόνο σε 3 ασθενείς. Το ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκε ήταν 19-22%, συμπεριλαμβανομένων

λοιμώξεων, διάβρωσης του τριχωτού της κεφαλής, ενδοκρανιακής αιμορραγίας και επιληπτικών κρίσεων, οι οποίες συχνά απαιτούν απομάκρυνση των διεγερτών [21].

Οι Jermakowitz *et al* δημοσίευσαν μια αναφορά περιστατικού μιας γυναίκας 54 ετών με ατελή παραπληγία (στο επίπεδο του Θ11) και κεντρικό νευροπαθητικό πόνο, που έλαβε θεραπεία με DBS. Στην ασθενή τοποθετήθηκαν ηλεκτρόδια στην περιυδραγωγίο φαιά ουσία και μετά από 1 εβδομάδα τα ηλεκτρόδια συνδέθηκαν με γεννήτρια υπό γενική αναισθησία. Μετά από 24 εβδομάδες, η βελτίωση του πόνου ήταν ουσιαστική, γεγονός που υποδηλώνει την ενεργοποίηση του ενδογενούς συστήματος αναστολής του πόνου στον μέσο εγκέφαλο (διάγραμμα 7) [54].



Διάγραμμα 7. Μεταβολή της έντασης του πόνου σε 54χρονη γυναίκα με ατελή βλάβη του νωτιαίου μυελού, μετά την εφαρμογή DBS. Τροποποιημένο από Jermakowitz *et al* [54].

Λόγω της επεμβατικής φύσης αυτής της τεχνικής και των ασθενών ενδείξεων μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας στους ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού και νευροπαθητικό πόνο, δεν συνιστάται ως θεραπευτική επιλογή [21, 51].

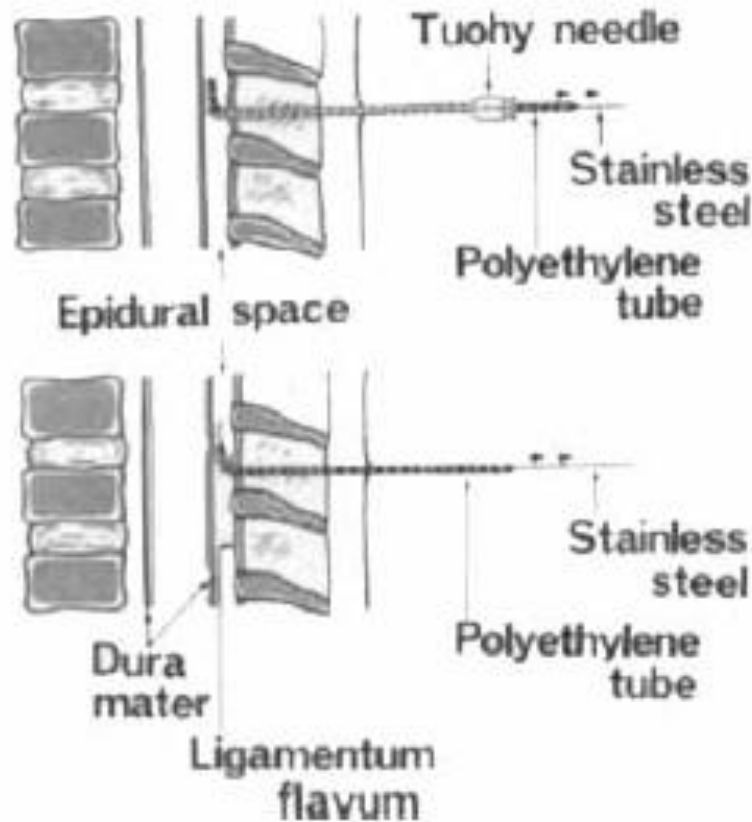
3.7 SCS (Spinal Cord Stimulation)

Στην πρώτη σχετική μελέτη (1972), η οποία περιελάμβανε 7 ασθενείς με τραυματική βλάβη του νωτιαίου μυελού που προκλήθηκε από κατάγματα της σπονδυλικής στήλης (n = 5), πυροβολισμό (n = 1) και διάσειση του νωτιαίου μυελού (n = 1), το 26,7% ανέφερε εξαιρετική ανακούφιση από τον πόνο και το 13,3% ανέφερε καλή ανακούφιση από τον πόνο μετά την εφαρμογή SCS [55].

Σε μια μεταγενέστερη μελέτη (1989), η SCS προκάλεσε καλή ανακούφιση από τον πόνο (μέση αναλγησία 68,2%) σε 6 από τους 15 ασθενείς με ατελή τραυματική βλάβη του νωτιαίου μυελού [56]. Επιπλέον, σε άλλη αναδρομική μελέτη του ίδιου συγγραφέα, το 43,7% (n = 7) των 16 ασθενών που είχαν παραπληγικό πόνο που σχετίζεται με ατελή τραυματική βλάβη του νωτιαίου μυελού ανέφεραν ικανοποιητική ανακούφιση από τον πόνο (ελάχιστη αναλγησία 50%, μέγιστη αναλγησία 75%, μέση αναλγησία 66,43%). Η αποτελεσματικότητα της SCS μειώθηκε περαιτέρω με το χρόνο και κατά τη μέση παρακολούθηση των 15,9 μηνών, μόνο 3 ασθενείς ανέφεραν ακόμη περισσότερο από το 50% της αναλγησίας (μέσος όρος 66,6%) [57].

Σε μια άλλη μελέτη της κλινικής αποτελεσματικότητας του SCS, 9 από τους 11 ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού και συμπτώματα νευροπαθητικού πόνου επωφελήθηκαν από την αρχική δοκιμαστική θεραπεία και προχώρησαν σε μόνιμα εμφυτεύματα [58]. Αν και οι συχνότητες του SCS που χρησιμοποιήθηκαν για τη θεραπεία του πόνου, στις περισσότερες μελέτες, κυμαίνονταν από 40 Hz έως 60 Hz, η SCS χαμηλής συχνότητας (1,6 Hz – 8 Hz) αποδείχθηκε επίσης ότι αναστέλλει αποτελεσματικά τον πόνο σε 5 από τους 12 ασθενείς με κάκωση του

νωτιαίου μυελού με πόνο στο κάτω άκρο. Στην εικόνα 11 απεικονίζεται σχηματικά η τοποθέτηση του επισκληρίδιου καθετήρα για την εκτέλεση της SCS ^[59].



Εικόνα 11. Σχηματική απεικόνιση της τοποθέτησης του επισκληρίδιου καθετήρα για την εκτέλεση της SCS. Τροποποιημένο από Shimoji *et al* ^[59].

Το 1998, οι Kumar *et al* ανέφεραν την 15ετή εμπειρία τους σχετικά με την επισκληρίδιο SCS για τη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου σε 10 ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού. Τα ηλεκτρόδια τοποθετήθηκαν έτσι ώστε η προκαλούμενη παραισθησία κάλυψε την ανατομική κατανομή του πόνου του ασθενούς. Η θέση των άκρων διέγερσης ήταν συνήθως μεταξύ των σπονδυλικών σωμάτων A5 και Θ1 για πόνο στο άνω άκρο και μεταξύ Θ9 και Θ11 για πόνο στο κάτω άκρο. Τετραπολικά ηλεκτρόδια εισήχθησαν διαδερμικά μέσω βελονών και

τοποθετήθηκαν υπό ακτινοσκοπική καθοδήγηση. Όλες οι χειρουργικές επεμβάσεις έγιναν υπό άσηπτες συνθήκες με ασθενείς σε ήπια καταστολή και χρήση λιδοκαΐνης για τοπική αναισθησία. Μετά την αρχική εμφύτευση ηλεκτροδίου, σε όλους τους ασθενείς δόθηκε δοκιμαστική περίοδος διέγερσης 3 έως 7 ημερών για να προσδιοριστεί εάν θα μπορούσε να επιτευχθεί ικανοποιητική ανακούφιση από τον πόνο. Σε ασθενείς όπου επιτεύχθηκε επαρκής ανακούφιση από τον πόνο, τα ηλεκτρόδια που εμφυτεύθηκαν αρχικά μονιμοποιούνταν και συνδέθηκαν με γεννήτριες παλμού που έδιναν ρεύμα με συχνότητα 55 - 60 Hz και πλάτος παλμού 210 - 300 ms. Για εμφυτεύματα άνω άκρων, οι γεννήτριες παλμών τοποθετήθηκαν υποδορίως κάτω από την κλείδα, ενώ τα θωρακικά εμφυτεύματα και τα εμφυτεύματα κάτω άκρων οι γεννήτριες παλμού τοποθετήθηκαν είτε στο δεξιό λαγόνιο βόθρο κάτω από τη γραμμή ζώνης, είτε στην ανώτερη γλουτιαία περιοχή (εικόνα 13). Η γεννήτρια παλμών μπορεί να προγραμματιστεί από ένα εξωτερικό σύστημα ραδιοσυχνότητας. Η διάρκεια ζωής της μπαταρίας είναι 3-5 έτη, ανάλογα με την χρήση του ασθενούς. Αν ξεπεραστεί ο χρόνος ζωής της μπαταρίας, μπορεί να αντικατασταθεί με νέα μπαταρία (συνήθως μετά από 3-10 έτη). Η ένταση του πόνου αξιολογήθηκε με το Visual Analogue Scale Score. Οι συγγραφείς ανέφεραν ανακούφιση από τον πόνο στο 40% των ασθενών (20% βραχυπρόθεσμα και 20% μακροπρόθεσμα) αλλά χωρίς στατιστική σημασία. Οι ασθενείς με πλήρη παραπληγία δεν έδειξαν κανένα όφελος^[60].

Μια δημοσιευμένη μελέτη από τους Tasker *et al* παρατήρησε ότι οι ασθενείς με πλήρη κάκωση του νωτιαίου μυελού είχαν πολύ χαμηλή πιθανότητα να επωφεληθούν από την SCS, αλλά οι ασθενείς με ατελή κάκωση του νωτιαίου μυελού είχαν λίγο μεγαλύτερη πιθανότητα να επωφεληθούν από την SCS (27% καλή ανακούφιση και 14% μέτρια ανακούφιση). Σύμφωνα με τους ερευνητές, οι ιδανικοί υποψήφιοι για SCS θα ήταν ασθενείς με ατελείς και σταθερές βλάβες στη θωρακοσφυϊκή συμβολή^[61].

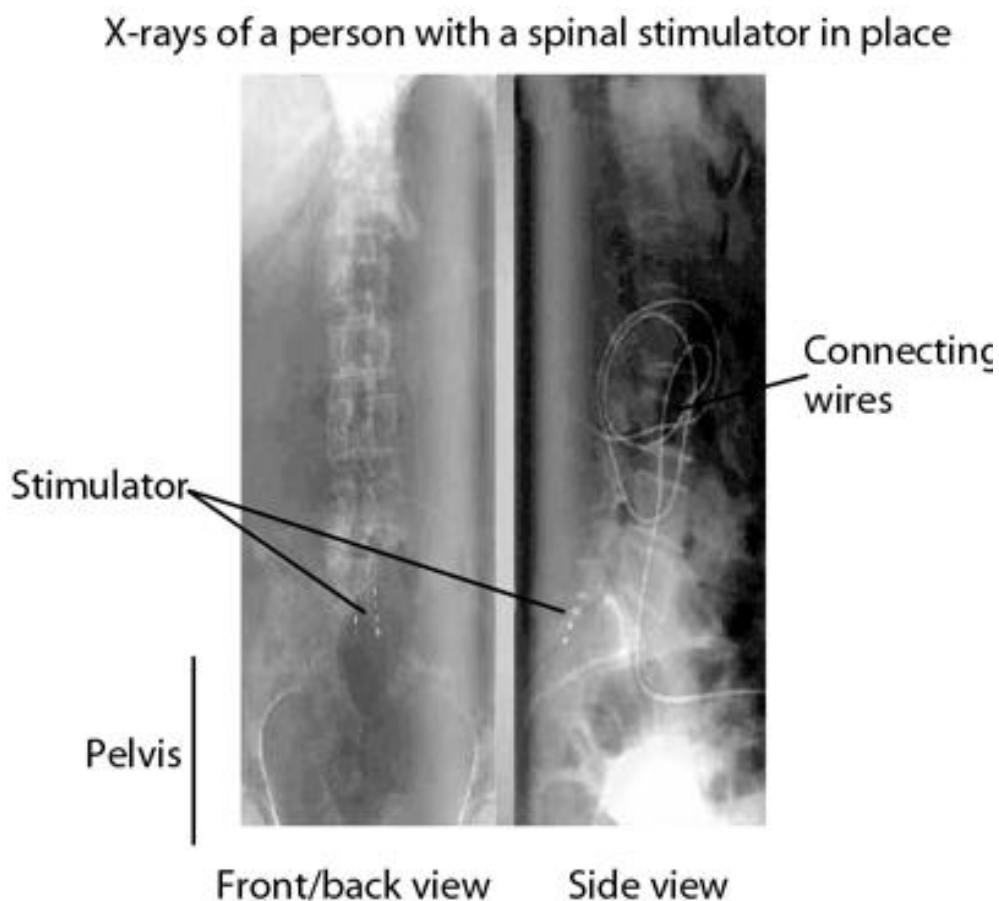
Σε μελέτη των Cioni *et al*, 25 ασθενείς που έπασχαν από ανθεκτικό πόνο λόγω χρόνιας βλάβης του νωτιαίου μυελού υποβλήθηκαν σε διαδερμική δοκιμασία SCS. Στο τέλος της δοκιμαστικής περιόδου, το 40,9% των ασθενών ανέφερε 65% μέσο όρο ανακούφισης πόνου και αυτοί οι ασθενείς επιλέχθηκαν για τη συνέχιση

της SCS. Σε μέσο χρόνο παρακολούθησης 37,2 μηνών, το ποσοστό επιτυχίας, με βάση τον αριθμό των ασθενών με ανακούφιση από τον πόνο άνω του 50%, είχε μειωθεί στο 18,2%. Μόνο 4 ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού είχαν μακροχρόνια ουσιαστική ανακούφιση από το νευροπαθητικό πόνο, μετά τη θεραπεία με SCS. Όλοι αυτοί οι ασθενείς είχαν ατελή βλάβη του νωτιαίου μυελού. Τα ποσοστά ανακούφισης του πόνου αναλύθηκαν σε σχέση με την ποιότητα του πόνου, τη νευρολογική κατάσταση των ασθενών, το επίπεδο και την έκταση της βλάβης και τη θέση των ηλεκτροδίων, για τον εντοπισμό προγνωστικών παραγόντων που θα μπορούσαν να βελτιώσουν την κλινική χρησιμότητα της SCS. Οι συγγραφείς πρότειναν ότι οι θετικοί προγνωστικοί παράγοντες στο SCS είναι σπασμός ή πόνος συστολής, ατελείς βλάβες της σπονδυλικής στήλης και τραυματισμός της θωρακικής σπονδυλικής στήλης [63].



Εικόνα 12. Σύστημα τοποθέτησης SCS και εικόνες από τον ασθενή. Τροποποιημένο από Γιανασαμίδης [62].

Σε μια αναδρομική σειρά περιστατικών από τους Buchhaas *et al*, αξιολογήθηκε η επίδραση της SCS σε 7 ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού (2 πλήρεις βλάβες – 5 ατελείς βλάβες) και νευροπαθητικό πόνο. Σε 3 ασθενείς τα ηλεκτρόδια εμφυτεύτηκαν στη μέση θωρακική περιοχή και 4 ασθενείς στην οσφυϊκή χώρα. Μετά από εξαετή παρακολούθηση, τα αναφερόμενα αποτελέσματα ήταν εξαιρετικά σε 6 ασθενείς ^[63].



Εικόνα 13. Ακτινογραφίες ασθενών που υποβάλλονται σε SCS. Τροποποιημένο από Γίανασαμίδης ^[62]

Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα μιας πρόσφατα δημοσιευμένης αναφοράς περιστατικού, όπου η SCS μείωσε σημαντικά την ένταση του

νευροπαθητικού πόνου σε μια γυναίκα 53 ετών με πλήρη βλάβη του νωτιαίου μυελού κάτω από το Θ5 ^[64].

Σε μια πρόσφατη μελέτη των Levine *et al*, η αυχενική SCS παρείχε σημαντική μακροχρόνια ανακούφιση από νευροπαθητικό πόνο στα άνω άκρα 15 ασθενών με κάκωση του νωτιαίου μυελού. Τα μόνιμα ηλεκτρόδια της SCS εμφυτεύτηκαν πάνω από το επίπεδο της βλάβης αλλά στο επίπεδο που αντιστοιχεί στη δερματική κατανομή του πόνου σε 11 από αυτούς τους ασθενείς, με βάση τη μείωση της βαθμολογίας του πόνου στη Visual Analogue Scale. Σε σύγκριση με την αρχική τιμή, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αυχενική SCS παρουσίασαν σημαντικές βελτιώσεις στη μέση βαθμολογία πόνου στους 12 μήνες, με την πλειονότητα να εμφανίζει ανακούφιση από τον πόνο και μειωμένη χρήση οπιοειδών. Οι μηχανισμοί ανακούφισης του πόνου παραμένουν ασαφείς, αλλά η ρύθμιση της υπολειπόμενης λειτουργίας της νωτιαιοθαλαμικής οδού μπορεί να παίζει ρόλο ^[65].

Η SCS μπορεί να βελτιώσει τον νευροπαθητικό πόνο στους ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού, τροποποιώντας τα διάφορα μοριακά και χημικά γεγονότα που οδηγούν στην ανάπτυξή του, μετά την κάκωση του νωτιαίου μυελού. Τα μικρογλοιακά κύτταρα και τα αστροκύτταρα ενεργοποιούνται νωρίς μετά την κάκωση του νωτιαίου μυελού για να βοηθήσουν στην απομάκρυνση των υπολειμμάτων και των κατεστραμμένων κυττάρων. Δυστυχώς, αυτά τα γλοιακά κύτταρα μπορούν να ενεργοποιηθούν έντονα οδηγώντας σε απελευθέρωση χημικών ουσιών όπως γλουταμινικό, προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, ενεργές ρίζες οξυγόνου και άλλες προφλεγμονώδεις ουσίες που πιστεύεται ότι συμβάλλουν στην ανάπτυξη της κεντρικής ευαισθητοποίησης και του νευροπαθητικού πόνου ^[66].

Κεφάλαιο 4. Συζήτηση

Η χρήση ηλεκτρικής ενέργειας για τη διέγερση των νεύρων για τον αποκλεισμό ή τη μείωση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου δεν είναι κάτι καινούριο και έχει χρησιμοποιηθεί για αρκετές δεκαετίες. Η πρώτη εμφύτευση ηλεκτροδίου στον εγκέφαλο για τη θεραπεία ψυχιατρικών διαταραχών αναφέρθηκε το 1948. Το 1960 η πρώτη αναφορά στις αναλγητικές ιδιότητες έγινε με την εφαρμογή ηλεκτρικής διέγερσης στον νωτιαίο μυελό από τον Mazars^[67]. Το 1965, ο Melzack and Wall δημοσίευσε το «The Gate Theory», σύμφωνα με το οποίο υπάρχει ένα σύστημα πύλης στη ζελατινώδη ουσία των οπίσθιων κέρατων του νωτιαίου μυελού που ελέγχει τη μετάδοση του πόνου. Σύμφωνα με αυτήν τη θεωρία, η διέγερση ινών Ad σταματά τη λειτουργία της πύλης και έτσι εμποδίζει τη μετάδοση επώδυνων σημάτων μέσω των ινών C^[68].

Για να αξιολογηθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα της νευροδιέγερσης, πραγματοποιείται μια δοκιμή νευροδιέγερσης, η οποία συνήθως διαρκεί 1 - 3 εβδομάδες. Εάν ο ασθενής βρει σημαντική ανακούφιση (> 50%) και δώσει τη συγκατάθεσή του, εμφυτεύεται το μόνιμο σύστημα. Εάν δεν επιτευχθεί ικανοποιητικό αποτέλεσμα, τότε τα ηλεκτρόδια αφαιρούνται απλά. Είναι μια εντελώς αναστρέψιμη θεραπεία, οποιοδήποτε σύστημα νευροδιέγερσης μπορεί να αφαιρεθεί ανά πάσα στιγμή σε περίπτωση ανάγκης χωρίς παρενέργειες. Οι επιπλοκές από την εφαρμογή της νευροδιέγερσης είναι λοίμωξη, αιμάτωμα, υπερλειτουργία ή δυσλειτουργία του νευροδιεγερτή, τραυματισμός νεύρων, κίνηση και ρήξη του ηλεκτροδίου. Σε έμπειρα χέρια, αυτές οι επιπλοκές είναι δυνητικά δυνατές, αλλά στην πράξη, αμελητέες^[24].

Το TENS είναι μια απλή και μη επεμβατική αναλγητική θεραπεία, που χρησιμοποιείται ευρέως από φυσιοθεραπευτές. Το TENS χρησιμοποιείται κυρίως για την ανακούφιση του οξέος και μη κακοήθους χρόνιου πόνου. Ο μηχανισμός με τον οποίο το TENS συμβάλλει στην ανακούφιση από τον πόνο δεν είναι καλά κατανοητός. Ωστόσο, η θεωρία ελέγχου πύλης παρέχει την πιο ευρέως

αποδεκτή εξήγηση του μηχανισμού. Η θεωρία ελέγχου πύλης υποδηλώνει ότι η πύλη πόνου μπορεί να κλείσει λόγω της δραστηριότητας των προσαγωγών ινών Αβ μεγάλης διαμέτρου, εμποδίζοντας τη μετάδοση επιβλαβών πληροφοριών. Η κλειστή πύλη πόνου έχει ως αποτέλεσμα να χαμηλώνουν οι επιβλαβείς πληροφορίες που φτάνουν στον εγκέφαλο από τον νωτιαίο μυελό, μειώνοντας την αίσθηση του πόνου. Επομένως, ο σκοπός της χρήσης του TENS είναι η ενεργοποίηση των ινών Αβ χρησιμοποιώντας ηλεκτρικά ρεύματα.

Η χρήση TENS για τη θεραπεία ασθενών με κάκωση του νωτιαίου μυελού έχει δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Παρόλο που το TENS έχει εφαρμοστεί για αρκετές δεκαετίες, τα στοιχεία για τη συγκεκριμένη αποτελεσματικότητά του στο νευροπαθητικό πόνο είναι σχετικά πρόσφατα. Το 2007, οι δημοσιευμένες κατευθυντήριες γραμμές για τις νευροδιεγερτικές θεραπείες για το γενικό νευροπαθητικό πόνο έδειξαν ότι το TENS χαμηλής συχνότητας είχε κάποια αποτελεσματικότητα στη μείωση του νευροπαθητικού πόνου και ότι το TENS υψηλής συχνότητας ήταν «πιθανώς καλύτερο από το εικονικό φάρμακο»^[16]. Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες του TENS έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία. Το TENS υψηλής έντασης μπορεί να προκαλέσει εξανθήματα και τοπικές αιμωδίες. Ωστόσο, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ελάχιστες σε σύγκριση με τις ευεργετικές επιδράσεις του^[32]. Οι μακροχρόνιοι χρήστες του TENS αναφέρουν ότι η χορήγηση ρευμάτων για τη δημιουργία μιας ισχυρής, μη επώδυνης αίσθησης TENS στο σημείο του πόνου (συμβατικό TENS) είναι ευεργετική. Η αβεβαιότητα σχετικά με τη χρησιμότητα του TENS έχει παραμείνει από τότε που εισήχθη στην επικρατούσα ιατρική στις αρχές της δεκαετίας του 1970. Από τότε οι έρευνες σχετικά με τους μηχανισμούς δράσης, τους παράγοντες που επηρεάζουν την απόκριση και την κλινική αποτελεσματικότητα έχουν αυξηθεί εκθετικά^[7].

Ομοίως, η χρήση της tDCS έχει διερευνηθεί εκτενώς. Σε μια μετανάλυση που δημοσιεύθηκε το 2015, από τους Mehta *et al*, που περιελάμβανε 5 μελέτες, η χρήση της tDCS αξιολογήθηκε ως προς την ανακούφιση του νευροπαθητικού πόνου μετά από κάκωση του νωτιαίου μυελού. Οι συγγραφείς βρήκαν μια μέτρια επίδραση της tDCS στη μείωση του νευροπαθητικού πόνου σε άτομα με κάκωση του νωτιαίου μυελού (p -value = 0,012), ένα εύρημα που δεν διατηρήθηκε κατά την

μακροπρόθεσμη παρακολούθηση των ασθενών ^[69]. Μια άλλη ανασκόπηση των μη επεμβατικών τεχνικών ηλεκτρικής και μαγνητικής διέγερσης σε ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού και νευροπαθητικό πόνο κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, λόγω της μη επεμβατικής φύσης, η DCS μπορεί να είναι μια πιθανώς αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή για αυτούς τους ασθενείς. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων πονοκεφάλων και γνωσιακών επιπτώσεων, είναι μειονέκτημα για την εκτεταμένη χρήση της ^[70].

Η κλινική εφαρμογή της rTMS για την παροχή αναλγησίας εξαρτάται από τη συχνότητα διέγερσης. Η rTMS υψηλής συχνότητας (5–20 Hz) πάνω από τον πρωτογενή κινητικό φλοιό παράγει καλά αποτελέσματα ενώ η rTMS χαμηλής συχνότητας έχει ως αποτέλεσμα μόνο περιορισμένη αναλγησία ^[12]. Με μία συνεδρία rTMS επιτυγχάνεται βραχυπρόθεσμο αναλγητικό αποτέλεσμα, ενώ για μακρόχρονη αναλγητική δράση απαιτούνται καθημερινές συνεδρίες rTMS για 1 - 2 εβδομάδες και για τον έλεγχο του πόνου για μήνες. Η διάρκεια κάθε συνεδρίας rTMS για πόνο αποτέλεσε αντικείμενο έρευνας, με τις περισσότερες συνεδρίες να διαρκούν περίπου 20 λεπτά με μέσο όρο 2000 παλμούς ^[12].

Οι επεμβατικές τεχνικές διέγερσης, όπως οι MCS και DBS, έχουν περιορισμένη χρήση και η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα δεν έχει αποδειχθεί. Παρά το χαμηλό επίπεδο επιστημονικών στοιχείων, με ποσοστό μακροπρόθεσμης επιτυχίας άνω του 50% και με λίγες μικρές επιπλοκές, η MCS φαίνεται να έχει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα, αλλά απαιτούνται περαιτέρω μελέτες ^[10, 16]. Οι χειρουργικές τεχνικές της MCS έχουν αρκετούς περιορισμούς. Ο εντοπισμός του κινητικού φλοιού μπορεί να είναι δύσκολος, και η εσφαλμένη τοποθέτηση των ηλεκτροδίων μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την αναλγητική αποτελεσματικότητα, τονίζοντας τη σημασία του κατάλληλου εντοπισμού της ακριβούς θέσης του ηλεκτροδίου. Οι βέλτιστες ρυθμίσεις της MCS και ο προγραμματισμός μπορούν επίσης να είναι δύσκολες, και τα αναλγητικά αποτελέσματα μερικές φορές δεν επιτυγχάνονται έως ότου τροποποιηθούν κατάλληλα οι ρυθμίσεις της MCS ^[12].

Αντίθετα, η SCS φαίνεται να είναι εφικτή τεχνική, ειδικά για ασθενείς με ατελείς βλάβες του νωτιαίου μυελού στη θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Η SCS μπορεί να προσφέρει σημαντική μακροχρόνια ανακούφιση από τον πόνο και να βελτιώσει την ποιότητα ζωής σε αυτούς τους ασθενείς. Η SCS που χρησιμοποιεί πολυπολικά και πολυκαναλικά προγράμματα διέγερσης έχει βελτιώσει σημαντικά τα ποσοστά μακροπρόθεσμης επιτυχίας σε σύγκριση με την προηγούμενη δεκαετία. Η χρήση πολλαπλών αγωγών που επιτρέπει πολλαπλούς συνδυασμούς ηλεκτροδίων και εξελιγμένο προγραμματισμό φαίνεται να έχει πολλές υποσχέσεις για τη θεραπεία των ασθενών. Πολλές από τις αρχικές δημοσιεύσεις σχετικά με τη SCS στην κάκωση του νωτιαίου μυελού κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με ατελείς βλάβες είχαν καλύτερη ανταπόκριση στον πόνο από τους ασθενείς με πλήρεις βλάβες του νωτιαίου μυελού. Παρόλα αυτά, τα στοιχεία βασίζονται σε μελέτες περιστατικών χαμηλής ποιότητας, οι οποίες δεν μπορούν να εξάγουν ασφαλή συμπεράσματα^[66]. Τα κριτήρια και οι ενδείξεις για τη χρήση SCS και η βέλτιστη τοποθέτηση των ηλεκτροδίων δεν είναι επίσης ξεκάθαρα για τους ασθενείς με κάκωση νωτιαίου μυελού και νευροπαθητικό πόνο. Επιπλέον, δεν είναι πλήρως κατανοητό γιατί η SCS είναι αποτελεσματική σε ορισμένους ασθενείς αλλά όχι σε άλλους. Η βελτίωση της τεχνικής και της επιλογής των ασθενών για θεραπεία θα εξαρτηθεί από την κατανόηση των λόγων τόσο των επιτυχιών όσο και των αποτυχιών. Είναι επίσης άγνωστο εάν διαφορετικές κυματομορφές ή συχνότητες της SCS τροποποιούν διαφορετικά τις εκδηλώσεις πόνου σε ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού. Η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα δεν έχει τεκμηριωθεί και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες^[24].

Οι λόγοι για τις αποκλίσεις που παρατηρούνται στο θεραπευτικό αποτέλεσμα μεταξύ διαφορετικών μελετών της SCS αναφορικά με τον έλεγχο του πόνου στους τραυματισμούς του νωτιαίου μυελού είναι ασαφείς. Μπορεί να υποστηριχθεί ότι η αποτελεσματικότητα της συμβατικής SCS για την αναστολή του νευροπαθητικού πόνου μπορεί να εξαρτάται από την εγγύτητα της SCS με τη θέση της βλάβης και τον αριθμό των υπολειμματικών ινών και άλλων νευρωνικών υποστρωμάτων εντός του τραυματισμένου νωτιαίου μυελού. Τόσο οι τμηματικοί όσο και οι υπερνωτιαίοι μηχανισμοί είναι σημαντικοί για την αποτελεσματικότητα της συμβατικής SCS. Συνεπώς, η συμβατική αναστολή πόνου που προκαλείται

από την SCS απαιτεί την ενεργοποίηση δομών των οπισθίων κεράτων και ανέπαφων προσαγωγών οδών για τη μετάδοση του πόνου από το περιφερικό στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Ωστόσο, ο τραυματισμός του νωτιαίου μυελού και οι επακόλουθες ανατομικές και παθολογικές μεταβολές μετά από βλάβη του νωτιαίου μυελού μπορεί να διαταράξουν αυτήν την ανατομική σύνδεση και τη λειτουργική ακεραιότητα, εν μέρει επειδή έχουν καταστραφεί τα βασικά νευρωνικά κυκλώματα μέσω των οποίων μπορεί η SCS να μειώνει τον πόνο. Έτσι εξηγείται γιατί η συμβατική SCS προκαλεί καλύτερη ανακούφιση από τον πόνο σε ασθενείς με ατελή βλάβη του νωτιαίου μυελού από ό, τι σε εκείνους με πλήρη βλάβη ^[71].

Μια περίπτωση τρώσης σκληρής μήνιγγας με επακόλουθη κεφαλαλγία ήταν η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε μεταξύ των περιλαμβανόμενων αναφορών. Συνολικά, η SCS και η εμφύτευση των ηλεκτροδίων θεωρούνται ασφαλείς διαδικασίες με την πιο κοινή επιπλοκή να είναι η μετακίνηση του ηλεκτροδίου και ο νευρολογικός τραυματισμός. Βρέθηκε 2.13% κίνδυνος κάκωσης του νωτιαίου μυελού εντός 30 ημερών από την εμφύτευση. Δεδομένης της υψηλότερης συχνότητας εμφάνισης ανατομικών παραλλαγών, ο σχετικός κίνδυνος αυτών των επεμβάσεων μπορεί να είναι υψηλότερος στον πληθυσμό των ασθενών με κάκωση του νωτιαίου μυελού. Γενικά, το ποσοστό επιπλοκών είναι χαμηλό, γεγονός που καθιστά τη SCS μια ασφαλή και αποτελεσματική προσέγγιση στη διαχείριση του χρόνιου νευροπαθητικού πόνου ^[66].

Κεφάλαιο 5. Συμπεράσματα

Λαμβάνοντας υπόψη το τεράστιο κοινωνικοοικονομικό φορτίο που σχετίζεται με τις βλάβες του νωτιαίου μυελού, η ανάπτυξη νέων μη φαρμακολογικών στρατηγικών για την ανακούφιση του χρόνιου πόνου και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής για τους αυτούς τους ασθενείς αξίζει άμεσης προσοχής. Η χρήση των μεθόδων ηλεκτρικής διέγερσης έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη χρήση οπιοειδών και βελτιώνει τη λειτουργία σε ασθενείς με άλλες αιτίες χρόνιου πόνου. Υπάρχουν επαρκή επιστημονικά στοιχεία που να υποδηλώνουν την ευεργετική χρήση τεχνικών ηλεκτρικής διέγερσης για τη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου σε ασθενείς με κάκωση του νωτιαίου μυελού. Τα αναφερόμενα αποτελέσματα για τη βελτίωση του πόνου είναι ποικίλα και οι ανησυχίες για την ασφάλεια είναι υψηλές. Σε αντίθεση με τη φαρμακοθεραπεία, οι τεχνικές ηλεκτρικής διέγερσης δεν έχουν συστηματικές παρενέργειες και σε σύγκριση με τον καυτηριασμό των νεύρων, η ηλεκτρική διέγερση είναι ρυθμιζόμενη και αναστρέψιμη. Αυτά τα χαρακτηριστικά καθιστούν την ηλεκτρική διέγερση ως πολλά υποσχόμενη για τη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου σε ασθενείς με κακώσεις του νωτιαίου μυελού. Ωστόσο, τα προφίλ αποτελεσματικότητας και οφέλους δεν είναι καλά εδραιωμένα, εν μέρει λόγω των μεθοδολογικών αδυναμιών στις διαθέσιμες κλινικές μελέτες. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες υψηλής ποιότητας για να διευκρινιστεί πλήρως ο ρόλος της ηλεκτρικής διέγερσης στη διαχείριση των ασθενών με τραυματισμό του νωτιαίου μυελού και επίμονο νευροπαθητικό πόνο.

Βιβλιογραφία

1. Hagen EM, Rekan T, (2015), Management of Neuropathic Pain Associated with Spinal Cord Injury. *Pain Ther.* **4**(1): pp. 51-65.
2. Celik EC, Erhan B, Lakse E, (2012), The clinical characteristics of neuropathic pain in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord.* **50**(8): pp. 585-9.
3. Margot-Duclot A, Tournebise H, Ventura M, Fattal C, (2009), What are the risk factors of occurrence and chronicity of neuropathic pain in spinal cord injury patients? *Ann Phys Rehabil Med.* **52**(2): pp. 111-23.
4. Felix ER, (2014), Chronic neuropathic pain in SCI: evaluation and treatment. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* **25**(3): pp. 545-71, viii.
5. Warms CA, Turner JA, Marshall HM, Cardenas DD, (2002), Treatments for chronic pain associated with spinal cord injuries: many are tried, few are helpful. *Clin J Pain.* **18**(3): pp. 154-63.
6. Lagauche D, Facione J, Albert T, Fattal C, (2009), The chronic neuropathic pain of spinal cord injury: which efficiency of neuropathic stimulation? *Ann Phys Rehabil Med.* **52**(2): pp. 180-7.
7. Johnson MI, Jones G, (2017), Transcutaneous electrical nerve stimulation: current status of evidence. *Pain Manag.* **7**(1): pp. 1-4.
8. Norrbrink C, (2009), Transcutaneous electrical nerve stimulation for treatment of spinal cord injury neuropathic pain. *J Rehabil Res Dev.* **46**(1): pp. 85-93.
9. www.wikipedia.org
10. Nardone R, Holler Y, Leis S, et al., (2014), Invasive and non-invasive brain stimulation for treatment of neuropathic pain in patients with spinal cord injury: a review. *J Spinal Cord Med.* **37**(1): pp. 19-31.
11. Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual-Leone A, (2007), Noninvasive human brain stimulation. *Annu Rev Biomed Eng.* **9**pp. 527-65.

12. Hussein AE, Esfahani DR, Moisak GI, Rzaev JA, Slavin KV, (2018), Motor Cortex Stimulation for Deafferentation Pain. *Curr Pain Headache Rep.* **22**(6): pp. 45.
13. Tan G, Rintala DH, Thornby JI, Yang J, Wade W, Vasilev C, (2006), Using cranial electrotherapy stimulation to treat pain associated with spinal cord injury. *J Rehabil Res Dev.* **43**(4): pp. 461-74.
14. Pascual-Leone A, Bartres-Faz D, Keenan JP, (1999), Transcranial magnetic stimulation: studying the brain-behaviour relationship by induction of 'virtual lesions'. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* **354**(1387): pp. 1229-38.
15. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, (2009), Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* **120**(12): pp. 2008-39.
16. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, et al., (2007), EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol.* **14**(9): pp. 952-70.
17. Kringelbach ML, Jenkinson N, Owen SL, Aziz TZ, (2007), Translational principles of deep brain stimulation. *Nat Rev Neurosci.* **8**(8): pp. 623-35.
18. Hammond C, Ammari R, Bioulac B, Garcia L, (2008), Latest view on the mechanism of action of deep brain stimulation. *Mov Disord.* **23**(15): pp. 2111-21.
19. Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, et al., (2011), Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Arch Neurol.* **68**(2): pp. 165.
20. Wu C, Sharan AD, (2013), Neurostimulation for the treatment of epilepsy: a review of current surgical interventions. *Neuromodulation.* **16**(1): pp. 10-24; discussion 24.
21. Previnaire JG, Nguyen JP, Perrouin-Verbe B, Fattal C, (2009), Chronic neuropathic pain in spinal cord injury: efficiency of deep brain and motor cortex stimulation therapies for neuropathic pain in spinal cord injury patients. *Ann Phys Rehabil Med.* **52**(2): pp. 188-93.

22. Herrington TM, Cheng JJ, Eskandar EN, (2016), Mechanisms of deep brain stimulation. *J Neurophysiol.* **115**(1): pp. 19-38.
23. Doshi PK, (2011), Long-term surgical and hardware-related complications of deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg.* **89**(2): pp. 89-95.
24. Golovac S, (2010), Spinal cord stimulation: uses and applications. *Neuroimaging Clin N Am.* **20**(2): pp. 243-54.
25. Verrills P, Sinclair C, Barnard A, (2016), A review of spinal cord stimulation systems for chronic pain. *J Pain Res.* **9**pp. 481-92.
26. Linderoth B, Foreman RD, (1999), Physiology of spinal cord stimulation: review and update. *Neuromodulation.* **2**(3): pp. 150-64.
27. Oakley JC, Prager JP, (2002), Spinal cord stimulation: mechanisms of action. *Spine (Phila Pa 1976).* **27**(22): pp. 2574-83.
28. Kunnumpurath S, Srinivasagopalan R, Vadivelu N, (2009), Spinal cord stimulation: principles of past, present and future practice: a review. *J Clin Monit Comput.* **23**(5): pp. 333-9.
29. Celik EC, Erhan B, Gunduz B, Lakse E, (2013), The effect of low-frequency TENS in the treatment of neuropathic pain in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord.* **51**(4): pp. 334-7.
30. Ozkul C, Kilinc M, Yildirim SA, Topcuoglu EY, Akyuz M, (2015), Effects of visual illusion and transcutaneous electrical nerve stimulation on neuropathic pain in patients with spinal cord injury: A randomised controlled cross-over trial. *J Back Musculoskelet Rehabil.* **28**(4): pp. 709-19.
31. Bi X, Lv H, Chen BL, Li X, Wang XQ, (2015), Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on pain in patients with spinal cord injury: a randomized controlled trial. *J Phys Ther Sci.* **27**(1): pp. 23-5.
32. Zeb A, Arsh A, Bahadur S, Ilyas SM, (2018), Effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation in management of neuropathic pain in patients with post traumatic incomplete spinal cord injuries. *Pak J Med Sci.* **34**(5): pp. 1177-80.

33. Kopsky DJ, Ettema FW, van der Leeden M, Dekker J, Stolwijk-Swuste JM, (2014), Percutaneous nerve stimulation in chronic neuropathic pain patients due to spinal cord injury: a pilot study. *Pain Pract.* **14**(3): pp. 252-9.
34. Richardson RR, Meyer PR, Jr., Cerullo LJ, (1980), Transcutaneous electrical neurostimulation in musculoskeletal pain of acute spinal cord injuries. *Spine (Phila Pa 1976).* **5**(1): pp. 42-5.
35. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, et al., (2006), A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain.* **122**(1-2): pp. 197-209.
36. Soler MD, Kumru H, Pelayo R, et al., (2010), Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury. *Brain.* **133**(9): pp. 2565-77.
37. Kumru H, Soler D, Vidal J, et al., (2013), The effects of transcranial direct current stimulation with visual illusion in neuropathic pain due to spinal cord injury: an evoked potentials and quantitative thermal testing study. *Eur J Pain.* **17**(1): pp. 55-66.
38. Yoon EJ, Kim YK, Kim HR, Kim SE, Lee Y, Shin HI, (2014), Transcranial direct current stimulation to lessen neuropathic pain after spinal cord injury: a mechanistic PET study. *Neurorehabil Neural Repair.* **28**(3): pp. 250-9.
39. Ngernyam N, Jensen MP, Arayawichanon P, et al., (2015), The effects of transcranial direct current stimulation in patients with neuropathic pain from spinal cord injury. *Clin Neurophysiol.* **126**(2): pp. 382-90.
40. Wrigley PJ, Gustin SM, McIndoe LN, Chakiath RJ, Henderson LA, Siddall PJ, (2013), Longstanding neuropathic pain after spinal cord injury is refractory to transcranial direct current stimulation: a randomized controlled trial. *Pain.* **154**(10): pp. 2178-84.
41. Li S, Stampas A, Frontera J, Davis M, (2018), Combined transcranial direct current stimulation and breathing-controlled electrical stimulation for management of neuropathic pain after spinal cord injury. *J Rehabil Med.* **50**(9): pp. 814-20.

42. Tan G, Rintala DH, Jensen MP, et al., (2011), Efficacy of cranial electrotherapy stimulation for neuropathic pain following spinal cord injury: a multi-site randomized controlled trial with a secondary 6-month open-label phase. *J Spinal Cord Med.* **34**(3): pp. 285-96.
43. Sun X, Long H, Zhao C, et al., (2019), Analgesia-enhancing effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on neuropathic pain after spinal cord injury: An fNIRS study. *Restor Neurol Neurosci.* **37**(5): pp. 497-507.
44. Yilmaz B, Kesikburun S, Yasar E, Tan AK, (2014), The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on refractory neuropathic pain in spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* **37**(4): pp. 397-400.
45. Kang BS, Shin HI, Bang MS, (2009), Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the hand motor cortical area on central pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* **90**(10): pp. 1766-71.
46. Nuti C, Peyron R, Garcia-Larrea L, et al., (2005), Motor cortex stimulation for refractory neuropathic pain: four year outcome and predictors of efficacy. *Pain.* **118**(1-2): pp. 43-52.
47. Nguyen JP, Lefaucheur JP, Decq P, et al., (1999), Chronic motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. Correlations between clinical, electrophysiological and anatomical data. *Pain.* **82**(3): pp. 245-51.
48. Tani N, Saitoh Y, Hirata M, Kato A, Yoshimine T, (2004), Bilateral cortical stimulation for deafferentation pain after spinal cord injury. Case report. *J Neurosurg.* **101**(4): pp. 687-9.
49. Hamani C, Schwalb JM, Rezai AR, Dostrovsky JO, Davis KD, Lozano AM, (2006), Deep brain stimulation for chronic neuropathic pain: long-term outcome and the incidence of insertional effect. *Pain.* **125**(1-2): pp. 188-96.
50. Kumar K, Toth C, Nath RK, (1997), Deep brain stimulation for intractable pain: a 15-year experience. *Neurosurgery.* **40**(4): pp. 736-46; discussion 46-7.
51. Levy RM, Lamb S, Adams JE, (1987), Treatment of chronic pain by deep brain stimulation: long term follow-up and review of the literature. *Neurosurgery.* **21**(6): pp. 885-93.

52. Rasche D, Rinaldi PC, Young RF, Tronnier VM, (2006), Deep brain stimulation for the treatment of various chronic pain syndromes. *Neurosurg Focus*. **21**(6): pp. E8.
53. Young RF, Kroening R, Fulton W, Feldman RA, Chambi I, (1985), Electrical stimulation of the brain in treatment of chronic pain. Experience over 5 years. *J Neurosurg*. **62**(3): pp. 389-96.
54. Jermakowicz WJ, Hentall ID, Jagid JR, et al., (2017), Deep Brain Stimulation Improves the Symptoms and Sensory Signs of Persistent Central Neuropathic Pain from Spinal Cord Injury: A Case Report. *Front Hum Neurosci*. **11**pp. 177.
55. Nashold BS, Jr., Friedman H, (1972), Dorsal column stimulation for control of pain. Preliminary report on 30 patients. *J Neurosurg*. **36**(5): pp. 590-7.
56. Meglio M, Cioni B, Rossi GF, (1989), Spinal cord stimulation in management of chronic pain. A 9-year experience. *J Neurosurg*. **70**(4): pp. 519-24.
57. Meglio M, Cioni B, Prezioso A, Talamonti G, (1989), Spinal cord stimulation (SCS) in deafferentation pain. *Pacing Clin Electrophysiol*. **12**(4 Pt 2): pp. 709-12.
58. North RB, Kidd DH, Zahurak M, James CS, Long DM, (1993), Spinal cord stimulation for chronic, intractable pain: experience over two decades. *Neurosurgery*. **32**(3): pp. 384-94; discussion 94-5.
59. Shimoji K, Hokari T, Kano T, et al., (1993), Management of intractable pain with percutaneous epidural spinal cord stimulation: differences in pain-relieving effects among diseases and sites of pain. *Anesth Analg*. **77**(1): pp. 110-6.
60. Kumar K, Toth C, Nath RK, Laing P, (1998), Epidural spinal cord stimulation for treatment of chronic pain--some predictors of success. A 15-year experience. *Surg Neurol*. **50**(2): pp. 110-20; discussion 20-1.
61. Tasker RR, DeCarvalho GT, Dolan EJ, (1992), Intractable pain of spinal cord origin: clinical features and implications for surgery. *J Neurosurg*. **77**(3): pp. 373-8.

62. Γιανασαμίδης Α, Επεμβατική αντιμετώπιση χρόνιου καλοήθους πόνου. *Η Ιατρική Σήμερα*. **61**pp. 34-40.
63. Buchhaas U, Koulousakis A, Nittner K, (1989), Experience with spinal cord stimulation (SCS) in the management of chronic pain in a traumatic transverse lesion syndrome. *Neurosurg Rev*. **12 Suppl 1**pp. 582-7.
64. Reck TA, Landmann G, (2017), Successful spinal cord stimulation for neuropathic below-level spinal cord injury pain following complete paraplegia: a case report. *Spinal Cord Ser Cases*. **3**pp. 17049.
65. Levine AB, Parrent AG, MacDougall KW, (2017), Cervical Spinal Cord and Dorsal Nerve Root Stimulation for Neuropathic Upper Limb Pain. *Can J Neurol Sci*. **44**(1): pp. 83-89.
66. Dombovy-Johnson ML, Hunt CL, Morrow MM, Lamer TJ, Pittelkow TP, (2020), Current Evidence Lacking to Guide Clinical Practice for Spinal Cord Stimulation in the Treatment of Neuropathic Pain in Spinal Cord Injury: A Review of the Literature and a Proposal for Future Study. *Pain Pract*. **20**(3): pp. 325-35.
67. Mazars G, Roge R, Mazars Y, (1960), [Results of the stimulation of the spinothalamic fasciculus and their bearing on the physiopathology of pain]. *Rev Neurol (Paris)*. **103**pp. 136-8.
68. Melzack R, Wall PD, (1965), Pain mechanisms: a new theory. *Science*. **150**(3699): pp. 971-9.
69. Mehta S, McIntyre A, Guy S, Teasell RW, Loh E, (2015), Effectiveness of transcranial direct current stimulation for the management of neuropathic pain after spinal cord injury: a meta-analysis. *Spinal Cord*. **53**(11): pp. 780-5.
70. Moreno-Duarte I, Morse LR, Alam M, Bikson M, Zafonte R, Fregni F, (2014), Targeted therapies using electrical and magnetic neural stimulation for the treatment of chronic pain in spinal cord injury. *Neuroimage*. **85 Pt 3**pp. 1003-13.
71. Huang Q, Duan W, Sivanesan E, et al., (2019), Spinal Cord Stimulation for Pain Treatment After Spinal Cord Injury. *Neurosci Bull*. **35**(3): pp. 527-39.