

Spinal cord stimulation for chronic reflex sympathetic dystrophy

Citation for published version (APA):

Kemler, M. A. (2000). *Spinal cord stimulation for chronic reflex sympathetic dystrophy*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20000922mk>

Document status and date:

Published: 01/01/2000

DOI:

[10.26481/dis.20000922mk](https://doi.org/10.26481/dis.20000922mk)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

The current knowledge about RSD and SCS is outlined in Chapter 1 (section A). RSD is a painful and disabling syndrome of unknown pathophysiology that may occur after trauma or operation of a limb. Although, at present, there is still only limited understanding of the pathophysiology of RSD, the key to the causes of RSD is likely to be that in certain individuals peripheral nerve injury leads to development of maladaptive compensatory changes in both the peripheral and central nervous systems. Two potential clues to the causes of RSD have recently emerged. Studies have indicated that specific HLA alleles are associated with RSD, suggesting that certain individuals may be at increased risk of its development. In addition, the incidence of RSD after trauma can be reduced by supplementation of vitamin C. Presently, treatment is purely symptomatic and based on physical therapy, together with medication, or electrical stimulation of the nervous system (transcutaneous or direct stimulation of peripheral nerves or the spinal cord) to reduce neuropathic pain. Blocking the sympathetic nervous system is, in most patients, ineffective.

In SCS, an electrode is positioned in the epidural space on the dorsal aspect of the spinal cord at the level of the nerve roots innervating the painful area; electrical current from the electrode brings about paresthesiae, a sensation that suppresses the pain. SCS came about first as the direct consequence of the Gate Control Theory. The treatment was hypothesized to stimulate the large, rather than the small, fibers in the spinal cord, resulting in a closed 'gate' and thus pain relief. Once it was demonstrated experimentally that hyperalgesia can be signalled by large fibers, a finding totally at variance with the Gate Theory, it became evident that the true working mechanism of SCS was in fact a mystery. At present, our understanding of SCS is still based on hypotheses, since there has been insufficient research carried out on the effect of SCS in RSD, although what retrospective studies are available report optimistic results.

The aim of this thesis is to assess the effectiveness of SCS in patients with chronic RSD and attempts to answer the following questions:

- What is the effect of trying SCS in these patients on pain, global perceived effect, function and health-related quality of life?
- Is treatment of these patients with SCS cost-effective?
- What is the effect of SCS in these patients on sensory abnormalities?
- Is pain relief in these patients due to SCS dependent on vasodilation?

As described in section B, prior to the start of the study, several investigations had to take place in order to increase our understanding of (I) the approximate rates of success of trial SCS as well as definite SCS (Chapter 2), (II) the best way to assess health-related quality of life (HRQL) (Chapter 3), foot function (Chapter 4), and warmth or cold perception thresholds (Chapter 5), and (III) the impact of the

unblinded randomization process on primary outcome measures (Chapter 6).

The description and results of the main studies in this thesis are given in section C. We performed a randomized trial in a 2:1 ratio during which 36 RSD patients were treated with SCS and physical therapy (SCS+PT), and 18 patients received solely physical therapy (PT). SCS+PT patients were given a permanent SCS-system only after successful test stimulation, which occurred in 24 cases; the remaining twelve patients received no permanent SCS-system. Patients were examined before randomization, before implantation and one, three, six and twelve months thereafter. Patients without an implant were examined in the same periods. The statistical analysis was carried out according to the 'intention to treat' principle: all patients remained in the group to which they were assigned by randomization.

Chapter 7, based on results at six months, reports improvements in the SCS+PT group as compared with the PT group concerning pain intensity and global perceived effect. As compared with the PT group, patients with a SCS-system showed improvements with regard to pain intensity, global perceived effect, and HRQL. SCS did not result in any clinically important improvement of functional status. Hence, after careful selection and successful test stimulation, SCS reduces pain and improves HRQL in chronic RSD.

Chapter 8 evaluates the economic aspects of treatment of chronic RSD with SCS. During the 12 month follow-up, costs (e.g. conventional treatment, SCS-treatment, out-of-pocket expenses) and effects (e.g. pain relief, HRQL improvement) were assessed in both groups. Analyses were carried out (1) up to one year and (2) up to the expected time of death. SCS was found to be both more effective and less costly—i.e. successful cases stop seeking expensive alternatives—than the standard treatment protocol. As a result of high initial costs of SCS, the treatment is more expensive in the first year than control therapy (mean cost per patient: NLG 22,000 vs NLG 13,000). However, in the lifetime analysis the reverse is true (NLG 377,000 vs NLG 506,000). Furthermore, at 12 months SCS had resulted in pain relief and improved HRQL, whereas control therapy values remained constant. The finding that SCS is both more effective, and less expensive, as compared with the standard treatment protocol for chronic RSD, renders SCS a grade A technology, meaning that there is compelling evidence for its adoption and appropriate utilization.

Chapter 9 assesses the effect of SCS on sensory abnormalities in patients with chronic RSD and is based on the 12 month results. SCS showed no effect on detection thresholds for warmth and cold, or on pain thresholds for any sensation. The pressure detection threshold initially increased by SCS, but, after three months, pressure detection thresholds returned to normal. Hence, although SCS has previously been shown to cause a significant pain reduction in RSD, the treatment has no long-term effect on detection and pain thresholds for pressure, warmth or cold.

Chapter 10 assessed whether pain relief in RSD after SCS is in fact dependent on vasodilation and, in addition, tried to determine which mechanisms may cause the vasodilatory effect that is generally found after SCS. Twenty-two patients successfully treated by SCS, who had undergone previous sympathectomy, were included

in the study. In addition, 20 control subjects were studied. By means of laser Doppler flowmetry, the skin microcirculation of the patients was measured bilaterally (1) while the SCS-system was switched off and (2) while it was activated. Baseline investigation indicated that patients had a decreased sympathetic tone as compared to controls. Applying SCS resulted in pain relief, but not in any microcirculatory change as compared to baseline or to the contralateral clinically unaffected side. Hence, it may be concluded that pain relief in RSD due to SCS is possible without vasodilation. Because sympathetic activity was greatly decreased in our patients, these results support the hypothesis that the vasodilation that is normally found with SCS is due to an inhibitory effect on sympathetically maintained vasoconstriction.

Chapter 11 describes in detail two cases in which unexpected complications developed after SCS and, finally, Chapter 12 elaborates on the lack of knowledge regarding RSD, the interpretation of the trial results and strategies for the future.

Samenvatting (Summary in Dutch)

De huidige inzichten met betrekking tot post-traumatische dystrofie (PTD) en ruggenmerg stimulatie (RS) worden besproken in Hoofdstuk 1. PTD is een aandoening van onbekende pathofysiologie, gekenmerkt door pijn en functiestoornissen in een ledemaat, optredend na trauma of een operatie. Hoewel de pathofysiologie nog onbegrepen is, lijkt het waarschijnlijk dat de kern van de oorzaak van PTD ligt in foutieve compensatoire veranderingen in het perifere en centrale zenuwstelsel na beschadiging van perifere zenuwen. Recente studies hebben uitgewezen dat specifieke HLA-allelen geassocieerd zijn met PTD; een indicatie dat bepaalde individuen een verhoogd risico hebben om de aandoening te ontwikkelen. Anderzijds is gebleken dat vitamine C suppletie na een trauma de incidentie van PTD kan verlagen. Op dit moment is de behandeling zuiver symptomatisch, bestaande uit fysiotherapie en pijnbestrijding met medicatie of elektrische zenuwstimulatie (transcutane of directe stimulatie van perifere zenuwen of het ruggenmerg). Bij de meeste patiënten is blokkade van sympatische zenuwen ineffectief.

RS houdt in dat met behulp van een elektrode ter hoogte van de zenuwwortels die het aangedane lichaamsdeel innervieren het ruggenmerg met elektrische stroom wordt geprikkeld. De patiënt neemt de elektrische stroom waar als tintelingen die een pijn dempend effect hebben. RS vloeide voort uit de 'Poort Theorie' die stelt dat stimulatie in het ruggenmerg van aanrakingsgevoel-geleidende *dikke* zenuwvezels, de werking remt van pijngeleidende *dunne* vezels (wrijven na stoten geeft pijnstilling). Bij RS worden alleen de dikke zenuwvezels geprikkeld, wat zou leiden tot pijnstilling. Toen experimenteel onderzoek liet zien dat ook dikke zenuwvezels pijn kunnen geleiden, en zo de Poort Theorie werd ontkracht, bleek dat de exacte werkingswijze van RS in feite onbekend was. Ook tegenwoordig zijn er enkel hypothesen over het werkingsmechanisme van RS. Voorafgaand aan dit onderzoek waren slechts een paar studies verricht naar het effect van RS op PTD. De uitkomsten waren in deze kleine projecten gunstig.

Dit proefschrift had tot doel te bepalen wat het effect is van RS bij patiënten met chronische PTD. De volgende vragen moesten worden beantwoord:

- Welk effect heeft het aanbieden van RS bij deze patiënten op pijn, globaal effect, functie en kwaliteit van leven?
 - Is RS behandeling bij deze patiënten kosten-effectief?
 - Welk effect heeft RS bij deze patiënten op sensibiliteitsafwijkingen?
 - Is pijn vermindering door RS bij deze patiënten afhankelijk van vaatverwijding?
- Zoals beschreven in sectie B moesten voor aanvang van de studie verschillende onderzoeken worden uitgevoerd om meer inzicht te verkrijgen in (I) het geschatte succes percentage van proef RS en definitieve RS (Hoofdstuk 2); (II) de bepalingswijze en de uitgangswaarden van kwaliteit van leven (Hoofdstuk 3), voetfunctie (Hoofdstuk 4), en warmte en koude waarnemingsdrempels (Hoofdstuk 5); en

(III) de invloed van ongeblindeerde loting op de primaire uitkomstmaten (Hoofdstuk 6).

De beschrijving en de resultaten van de belangrijkste studies van dit proefschrift worden gegeven in sectie C. Er werd een gerandomiseerde studie verricht waarbij 36 PTD patiënten werden behandeld met RS en fysiotherapie (RS+FT) en 18 patiënten met alleen fysiotherapie (FT). Patiënten in de RS+FT groep ondergingen alleen implantatie van een RS systeem wanneer proef RS succesvol verliep (24 patiënten). De overige 12 patiënten werden verder behandeld met alleen fysiotherapie. Beoordeling vond plaats voor de randomisatie, voor implantatie en 1, 3, 6 en 12 maanden na implantatie. Patiënten zonder implantaat werden in de zelfde periodes onderzocht. De statistische analyse was gebaseerd op het “intention-to-treat” principe: alle patiënten bleven in de groep waaraan zij waren toegewezen door randomisatie.

Hoofdstuk 7, gebaseerd op de resultaten na 6 maanden, beschrijft verbeteringen in de RS+FT groep ten opzichte van de FT groep wat betreft pijn intensiteit en globaal effect. Patiënten die een RS systeem kregen geïmplantéerd, hadden minder pijn, meer globaal effect en een betere kwaliteit van leven dan patiënten in de FT groep. RS had geen invloed op functiebeperking. Samengevat toonde de studie dat RS na nauwkeurige selectie en een succesvolle proefperiode leidt tot minder pijn en een betere kwaliteit van leven bij chronische PTD patiënten.

In hoofdstuk 8, gebaseerd op de resultaten na 12 maanden, worden de economische aspecten geëvalueerd van RS behandeling bij PTD. Gedurende 12 maanden werden in beide groepen de kosten (standaard therapie, RS behandeling, eigen bijdragen van patiënt) en effecten (pijnvermindering, kwaliteit van leven verbetering) gemeten. Er werd een analyse verricht tot 1 jaar en een analyse tot het geschatte tijdstip van overlijden. RS bleek effectiever en minder kostbaar—succesvol behandelde patiënten stoppen met het zoeken van dure alternatieven—dan standaard therapie. Door de hoge aanvangskosten van RS bleek de behandeling in het eerste jaar duurder te zijn dan controle therapie (gemiddelde kosten per patiënt: f22.000,— vs. f13.000,—). In de analyse tot het levenseinde is de situatie omgekeerd (f377.000,— vs. f506.000,—). Verder bleek dat RS na 12 maanden had geleid tot pijnvermindering en kwaliteit van leven verbetering, terwijl de waarden na controle therapie constant bleven. Doordat RS zowel effectiever als goedkoper is dan controle therapie, wordt de behandeling geklasseerd als een A technologie. Dit betekent dat er dwingende aanwijzingen zijn om de therapie bij PTD te gaan toepassen.

Hoofdstuk 9 bepaalt het effect van RS op sensibiliteitsafwijkingen bij patiënten met PTD en is gebaseerd op de resultaten na 12 maanden. RS had geen effect op waarnemingsdrempels voor koude en warmte, of op pijndrempels voor koude, warmte en druk. De waarnemingsdrempel voor druk was verhoogd na 1 maand RS, maar normaliseerde zich na 3 maanden. Hoewel eerder werd aangetoond dat RS bij PTD tot significante pijnvermindering leidt, lijkt de behandeling geen lange-termijn effect te hebben op waarnemings- en pijndrempels voor warmte, koude en druk.

In hoofdstuk 10 werd gekeken of pijnvermindering bij PTD ten gevolge van RS kon worden toegeschreven aan vaatverwijding. Daarnaast werd getracht te bepalen

via welke mechanismen de vaatverwijding tot stand komt die normaal gesproken optreedt tijdens RS. De studie onderzocht 20 controle personen en 22 PTD patiënten die succesvol werden behandeld met RS en in het verleden een sympathectomie hadden ondergaan. Met behulp van laser Doppler werd bilateraal de microcirculatie van de huid gemeten (1) terwijl het RS systeem was uitgeschakeld en (2) terwijl het was geactiveerd. De metingen vooraf gaven aanwijzingen dat bij patiënten sprake was van een verlaagde sympatische activiteit. Toepassing van RS resulteerde in pijnvermindering, maar niet in veranderingen van de microcirculatie ten opzichte van de uitgangswaarden of ten opzichte van de contralaterale, klinisch gezonde extremiteit. Dit betekent dat pijnvermindering door RS bij PTD patiënten mogelijk is zonder vaatverwijding. Omdat bij deze patiënten sprake is van een verlaagde sympatische activiteit, steunen de resultaten de hypothese dat de vaatverwijding, die normaal gesproken optreedt tijdens RS, het gevolg is van een remmend effect op sympatisch afhankelijke vasoconstrictie.

In hoofdstuk 11 worden twee patiënten gepresenteerd die opmerkelijke complicaties ontwikkelden door RS en in hoofdstuk 12, ten slotte, wordt ingegaan op de ontbrekende kennis omtrent PTD, de interpretatie van de resultaten van dit proefschrift en er worden strategieën voorgesteld voor onderzoek in de toekomst.