

NEVROMODULACIJA PRI LAJŠANJU KRONIČNE BOLEČINE – PREGLED LITERATURE *NEUROMODULATION IN CHRONIC PAIN CONTROL – LITERATURE REVIEW*

asist. dr. Zala Kuret, dr. med., Nika Bolle, dipl. psih., spec. klin. psih., Ostap Zaremba, dr. med.,
Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije Soča, Ljubljana

Povzetek

Izhodišča:

Nevromodulacijske metode zajemajo različne, tako invazivne kot neinvazivne pristope, katerih skupna značilnost je spodbujanje nevroplastičnosti in potencialno vplivanje na zaznavanje bolečinskih dražljajev.

Metode:

V iskalniku PubMed smo iskali gesla »neuromodulation«, »spinal cord stimulation« in »chronic pain«. Iskanje smo omejili na randomizirane kontrolirane raziskave, metaanalize, sistematične preglede in pregledne članke v zadnjih desetih letih (obdobje 2013 – 2023).

Rezultati:

V podroben pregled smo vključili 66 preglednih člankov in randomiziranih kontroliranih raziskav, objavljenih v obdobju 2013 - 2023. Pregled smo razdelili na invazivne in neinvazivne metode, opisali način delovanja ter navedli dokaze o učinkovitosti za obvladovanje kronične bolečine.

Zaključki:

Kljub velikemu porastu uporabe nevromodulacijskih pristopov v zadnjih 20 letih je za njihov razvoj v prihodnosti ključno dokumentiranje učinkovitosti v visoko kakovostnih raziskavah.

Ključne besede:

stimulacija zadnjih stebričkov hrbtenjače; stimulacija dorzalnih ganglijev; rTMS; tCDS; kronična bolečina

Abstract

Background:

Neuromodulation methods include several different invasive and non-invasive procedures. They all share a common feature - to stimulate neuroplasticity and potentially affect the perception of pain stimuli.

Methods:

We searched the PubMed database using the "neuromodulation", "spinal cord stimulation" and "chronic pain" keywords. We limited our search to randomised controlled trials, meta-analyses and systematic reviews published in the past 10 years (from 2013 to 2023).

Results:

We included 66 review articles and randomised controlled trials published in the past 10 years into further evaluation. We divided our literature review into invasive and non-invasive neuromodulation procedures, described their mechanisms of action and the efficacy to manage chronic pain.

Conclusions:

Despite a large increase in the use of neuromodulation approaches over the past 20 years, documenting efficiency in high-quality research is key for further development of neuromodulation methods.

Key words:

spinal cord stimulation; dorsal ganglion stimulation; transcranial magnetic stimulation; rTMS; tCDS; chronic pain

UVOD

Nevromodulacijske metode zajemajo različne, tako invazivne kot neinvazivne pristope. Človeški živčni sistem je ob določnem dražljaju zmožen funkcionalnih in strukturnih sprememb. Ta fenomen imenujemo nevroplastičnost. Nevromodulacijske metode so sicer raznolike, a imajo skupno značilnost spodbujanja nevroplastičnosti (1). Nevroplastični fenomeni so lahko naslednji:

- na celični ravni pride do spremembe električnega statusa nevrona,
- na ravni nevrohumoralne signalizacije se spodbudi aktivnost določenih živčnih prenašalcev,
- na ravni živčnega omrežja se spremenijo živčni tokokrogi,
- na vedenjski ravni dražljaji pripeljejo do zmanjšanja bolečine in izboljšanja funkcije (2).

Nevromodulacija je povezana z močnim placebo učinkom, ki je pri kirurških posegih bolj izražen kot pri uporabi zdravil (3). Pacientova pričakovanja do učinkov napredne tehnologije ter očitni znaki nevromodulacijskega zdravljenja (parestezije), poleg tega pa tudi več obiskov in intenziven odnos zdravnik – bolnik, prispevajo k učinku placeba (4). Placebo učinek povzroči neurofiziološke spremembe, pri katerih v možganih pride do sproščanja dopamina in endogenih opiatnih molekul, kar vodi do spremembe zaznavanja bolečine (5).

Kronična bolečina je kompleksno stanje, ki ga obravnavamo s pomočjo različnih metod (6). Izbor terapij se večinoma opravi na podlagi simptomov ali diagnoze, za mnoge paciente pa bi bilo bolj smotno terapijo usmeriti v izboljšavo kakovosti življenja, kar je tudi bolj realen cilj kot samo zmanjševanje intenzitete bolečine (7). Pri nastanku bolečine imajo vlogo biološki, psihološki in socialni dejavniki, zaradi česar smernice narekujejo interdisciplinarno obravnavo, z individualiziranim pristopom (8).

Med nevromodulacijske metode sodijo draženje zadnjih stebričkov hrbtenjače, draženje globokih možganskih jeder in draženje možganske skorje (9). Za lajšanje bolečin se uporablja tudi sisteme za intratekalno dovajanje zdravil v primerih neuspešnih kirurških posegov na hrbtenici (*angl.* failed back surgery syndrome, FBSS), kompleksnega regionalnega bolečinskega sindroma in bolečini pri onkoloških boleznih. Zdravila se uporabljajo samostojno ali v kombinaciji: opiatni analgetiki, lokalni anestetiki (bupivakain), klonidin in zikonotid (10).

V preglednem članku iz leta 2022 (11) so raziskovalci opisali porast števila raziskav v zadnjih letih, kar kaže ne samo na povečano zanimanje za to področje, temveč je tudi pokazatelj tehnološkega napredka pri proizvodnji nevrostimulacijskih naprav in razvoja slikovnih preiskav.

METODE

V bazi PubMed smo iskali gesla »neuromodulation«, »spinal cord stimulation« in »chronic pain«. Iskali smo randomizirane kontrolirane raziskave, metaanalize, sistematične preglede in

pregledne članke v obdobju 2013 – 2023 (zadnjih 10 let). Izključili smo članke, ki so obravnavali bolečino v medenici, angino pektoris in glavobole.

REZULTATI

V končni pregled smo vključili 167 člankov. V podrobnejši pregled smo vključili 66 preglednih člankov in randomiziranih kontroliranih raziskav, ki so nastali v obdobju zadnjih desetih let (obdobje 2013 – 2023). Dodatno smo zaradi boljšega vpogleda v preučevano tematiko v pregled vključili tudi nekaj člankov, citiranih v teh preglednih raziskavah. Pregled smo razdelili na invazivne in neinvazivne metode, opisali način delovanja ter navedli dokaze o učinkovitosti za obvladovanje kronične bolečine s temi metodami.

RAZPRAVA

Invazivna nevromodulacija

Draženje zadnjih stebričkov hrbtenjače (SCS)

SCS je najbolj uporabljena metoda nevromodulacije in njena uporaba še raste (12). Zaradi hitrega razvoja novih SCS načinov nevrostimulacije se za SCS sedaj že uporablja poimenovanje »tradicionalni SCS«. Prvič so to metodo uporabili že leta 1967 (13). Ocenjujejo, da je letno vstavljenih 50.000 stimulatorjev. Večina objavljenih raziskav podpira uporabo (14).

SCS deluje na principu modulacije bolečinskih poti v zadnjih stebričkih hrbtenjače. Elektrodo se namesti v epiduralni prostor. Vpliva na descendente poti antinociceptivnega sistema in lokalno preko GABAergičnih, holinergičnih in serotonergičnih nevronov, ki vplivajo na segmentno, supraspinalno in centralno zaznavo, kot tudi na periferno vnetno dogajanje v živčevju (15).

Ameriški vladni urad za zdravila in prehrano (FDA) je uporabo SCS odobril za:

- kronično nevropatsko bolečino v predelu trupa, zgornjih in spodnjih udov,
- sindrom neuspešnega kirurškega posega na hrbtenici (FBSS),
- kompleksni regionalni bolečinski sindrom (KRBS),
- radikulopatije,
- refraktarno angino pektoris,
- ishemično bolečino v udih,
- sindrom vzdražljivega črevesja (16).

V pregledni raziskavi Deer in sodelavci zaključujejo, da je pri pacientih s FBSS tradicionalni SCS učinkovitejši od ponovne operacije. Tradicionalni SCS se je izkazal za učinkovitega pri kroničnih-bolečinskih sindromih tudi v raziskavah novih tehnologij. Nove oblike signalov in frekvenc pri SCS metodi so v primerjavi s konvencionalnimi metodami obetavna rešitev in bi lahko izboljšale uspešnost zdravljenja pri pacientih z aksialno

bolečino v križu z ali brez radikularne bolečine. Zmanjšanje bolečine brez občutka mravljinčenja je lahko prednost za določene paciente (17). Za obravnavo pacientov s FBSS imamo nizko do srednje visoko raven dokazov o učinkovitosti SCS pri zmanjšanju bolečine v primerjavi z običajnimi metodami ali reoperacijo ter nizko raven dokazov o vplivu na izboljšanje kakovosti življenja za vsaj dve leti. Rezultati primerjave vpliva lažnega draženja na bolečino in kakovost življenja niso povsem enoznačni (18, 19).

Uporaba SCS je povezana z določenimi tveganji. Poznamo naslednje možne zaplete:

- v zvezi z napravo: težave z baterijo, premiki ali zlomi elektrod,
- biološki zapleti: okužbe, krvavitve, poškodbe živcev,
- zapleti v povezavi s programiranjem naprave (19).

Ključnega pomena za uspešnost SCS postopka je izbor pacienta. Priporoča se natančna ocena kandidatov. Nezdravljena depresija ali drugo neurejeno psihiatrično stanje ter nerealna pričakovanja pacienta so lahko razlog za neuspešno zdravljenje. Dejavniki tveganja za zgodnje prenehanje učinkovitosti zdravljenja z SCS so tudi debelost, moški spol in nižja starost (21, 22).

V začetku zdravljenja z SCS lahko določen učinek pripišemo placebo, s trajanjem zdravljenja pa prične učinkovitost padati (10, 23). Do odstranitve SCS večinoma pride zaradi prenehanja učinkovanja, sledijo okužbe, nedelovanje ali neudobje zaradi nameščenega sistema. Pri starejših SCS sistemih je bila odstranitev potrebna zaradi opravljanja magnetno-rezonančnih preiskav. Glede na pregledno raziskavo pa so ugotovili, da se v večjem deležu odstranjuje polnilne in visokofrekvenčne stimulatorje. Večina odstranitve se opravi eno leto po vstavitvi. Da bi bolje razumeli razloge za to, so potrebne dodatne raziskave (24). Informacije o sinergičnih učinkih SCS in zdravil so trenutno skope, na podlagi do sedaj objavljenih raziskav zaključki niso možni.

Razvoj tehnologije SCS

Tradicionalno je bilo frekvenčno območje SCS aparatur med 50 in 100 Hz, kar je povzročilo nastanek parestezij na območju, kjer je bila sicer prisotna bolečina. Z razvojem visokofrekvenčnega draženja in draženja s povečano aktivnostjo (*angl.* burst stimulation) so uspeli zmanjšati občutenje parestezij, medtem ko je protibolečinski učinek ostal podoben ali boljši kot pri tradicionalnem SCS. Od leta 2015 dalje je v uporabi visokofrekvenčno draženje, ki vpliva predvsem na tanjša živčna vlakna in omogoča lajšanje bolečin brez hkratnih parestezij (25). Postopoma prihaja v klinično uporabo podpražno (DTM) draženje, pri katerem prav tako ni pojava parestezij.

Visokofrekvenčna SCS

Ta vrsta SCS zdravljenja draži zadnje stebričke hrbtenjače s kratkimi impulzi (30 μ s), z visoko frekvenco (10 kHz) in nizko amplitudo (1-5 mA) (23). Raziskave, ki primerjajo novejšo

tehnologije SCS, zaenkrat večinoma sponzorirajo proizvajalci, rezultati pa niso enoznačni (26 - 30).

SCS s povečano aktivnostjo

Ta vrsta draženja je nizko energijska modaliteta, pri kateri stimulator pošilja kaskado petih daljših impulzov (1.000 μ s) s frekvenco 500 Hz, s ponovitvami na frekvenci 40 Hz. Kljub temu, da so amplitude precej nižje kot pri tradicionalnem SCS, pa SCS s povečano aktivnostjo sproža več električnega toka na sekundo kot tradicionalni SCS. Večino raziskav sponzorira industrija; ugotavljajo, da tehnologija omogoča zmanjšanje bolečine (30, 31), ne pa tudi izboljšanja kakovosti življenja (30).

DTM draženje

Vallejo s sod. (32) je razvil nov način uporabe SCS. Ugotovili so, da konvencionalni SCS modulira izražanje genov v hrbtenjači na mestu draženja in v dorzalnem gangliju (na živalskem modelu nevropatske bolečine). Pri DTM pristopu se uporablja večje število električnih signalov, ki vplivajo na celice glije ter nevrone in vzpostavijo novo ravnovesje med njihovimi interakcijami (32, 33). Na živalskem modelu so potrdili zmanjšanje bolečinskega vedenja in tudi spremembe v bioloških procesih, ki so vpleteni v zaznavo bolečine. V prospektivni randomizirani kontrolirani raziskavi Fishmana s sod. so tudi klinično potrdili večjo učinkovitost uporabe DTM SCS v primerjavi s tradicionalnim SCS pri pacientih s kronično bolečino v križu (34).

Draženje dorzalnih ganglijev

Stimulatorji dorzalnih ganglijev (DRGS) so naprave, podobne SCS, delujejo pa na ravni senzoričnih nevronov v dorzalnem gangliju.

Sistematični pregled literature iz leta 2019 kaže, da ima ta vrsta stimulacije pomemben vpliv na KRBS tipa I in II v predelu spodnjih udov (10, 35). Prospektivna raziskava pri pacientih po neuspešnem posegu na hrbtenici, KRBS ali s periferno okvaro živca je pokazala, da je prišlo do 50 % zmanjšanja bolečine pri 49 % pacientov, kot tudi do zmanjšanja področja bolečine (36). V primerjavi z SCS slednji ostaja v prednosti zaradi same postavitve elektrod, ki je običajno nad ravnijo prejšnje operacije, kar pa ne drži za DRGS (37).

Raziskava Accurate (38) je primerjala učinkovitost in varnost uporabe DRGS in SCS. Izkazalo se je, da je DRGS bolj učinkovit glede bolečine, posturalne stabilnosti, natančnosti določanja območja parestezij in izboljšanja razpoloženja pri pacientih s KRBS. Vendar gre za nizko raven dokazov, temelječo na eni raziskavi, ki jo je sponzoriral proizvajalec stimulatorja (39).

Draženje globokih možganskih jeder (DBS)

DBS so primarno razvili za zdravljenje kronične bolečine, pri čemer pa multicentrične raziskave niso potrdile učinkovitosti. Uporaba v ZDA ni bila nikoli odobrena, v določenih državah pa

se uporablja izjemoma (*angl.* off label) (39). V sistematičnem pregledu raziskav so ugotovili manjšo učinkovitost ob slabi kakovosti dokazov (40). Za paciente po kapi s centralno bolečino v randomizirani raziskavi niso ugotovili pomembnih sprememb v primerjavi z lažnim DBS (41).

Draženje motorične možganske skorje (MCS)

MCS je metoda, pri kateri se elektrode namestijo na površino možganov nad motorično skorjo, ki igra pomembno vlogo pri zaznavi bolečine. Opravljenih je bilo več raziskav, a učinki na centralno in periferno bolečino niso bili natančno opredeljeni. Narejenih je bilo nekaj manjših randomiziranih raziskav. Rezultati so za nevropatsko bolečino mešani – tri raziskave so pokazale učinke (42 - 44), dve pa ne (45, 46). Postopek ima določene zaplete: okužbe, hematome in težave, ki so vezane na stimulator; do 12 % pacientov pa razvije samoomejujoče epileptične napade (47).

Intratekalno zdravljenje z zdravili

Intratekalno zdravljenje se uspešno uporablja za obvladovanje bolečine pri onkoloških pacientih. Pri pacientih, ki imajo kronično nerakavo bolečino, klinična in stroškovna učinkovitost še nista bili opredeljeni (48). Glavna prednost vgrajene in programirljive črpalke je možnost, da lokalno in ciljano dovede zdravilo s stalnim dotokom in tako zmanjša sistemski vpliv ter s tem povežane stranske učinke in poveča učinkovitost terapije (49). V preglednem članku iz leta 2023 avtorji zaključujejo, da je intratekalno zdravljenje primerno za obvladovanje kronične bolečine pri izbranih pacientih. Zapleti so vezani predvsem na zdravila in so prehodni (50).

Neinvazivno draženje

Neinvazivne tehnike ne potrebujejo kirurškega posega ali poskusne dobe zdravljenja in se lahko uporabijo prej v procesu obravnave pacienta s kronično bolečino, najpogosteje kot del interdisciplinarne obravnave. Pomanjkljivosti teh tehnik so ponavljajoče se obravnave in heterogenost protokolov stimulacije (39).

Ponavljajoče se transkranijsko magnetno draženje (rTMS)

rTMS temelji na močnem magnetnem polju, ki ga proizvede elektromagnetna zanka. Magnetno polje povzroči nastanek električnih tokov, ki spreminjajo vzdraženost nevronov v možganih (51). Učinki so odvisni od več dejavnikov: od vrste in položaja zanke, anatomske strukture, na katero želimo vplivati, frekvence draženja in skupnega števila obravnav (52). V Evropi se rTMS uporablja za zdravljenje depresije, shizofrenije in kronične bolečine (39).

Metaanaliza 27 raziskav, v katerih so preverjali učinke rTMS v primerjavi z navideznim draženjem pri 655 preiskovancih s kronično bolečino, ni dokazala klinično pomembnih sprememb vpliva na bolečino (53). De Olivera s sod. je ugotovil, da desetdnevno zdravljenje z 10 Hz rTMS na premotorični možganski skorji / dorzolateralni prefrontalni skorji ni imelo pomembnejšega

učinka na bolečino pri pacientih s centralno bolečino po kapi (54). Nasprotno so v metaanalizi Jiang in sod. ugotovili, da je mogoče z visokofrekvenčno rTMS vplivati na bolečino, povezano z okvaro hrbtnjače, diabetično polinevropatijo ter poherpetično nevralgijo (55); nizkofrekvenčna stimulacija pa se ni izkazala za uspešno (56). Glede na močne dokaze o spremembah motoričnega sistema po amputaciji (57) pride rTMS v poštev tudi pri obravnavi pacientov s fantomsko bolečino, a še ni dovolj raziskav, ki bi to potrjevale. Za oceno dolgoročne učinkovitosti bo potrebno tudi opredeliti parametre draženja, število obravnav in zagotoviti sledenje (58).

Smernice za nevromodulacijo pri pacientih s kronično bolečino, ki sta jih izdala Evropska akademija za nevrologijo in Evropska zveza nevroloških združenj, dajejo šibko priporočilo za uporabo rTMS pri nevropatski bolečini in fibromialgiji (59). Novejše smernice iz leta 2020 ugotavljajo zanesljivo učinkovitost visokofrekvenčne rTMS nad primarno motorično skorjo (M1) za nevropatsko bolečino in verjetno za fibromialgijo (52). V pregled je bilo vključenih malo raziskav, zato zaključki niso zanesljivi. Mnenje strokovnjakov iz leta 2020 priporoča uporabo rTMS za nevropatsko bolečino, popoškodbeni glavobol, za preprečevanje migren in pooperativno bolečino. Za sočasno depresijo priporočajo poleg M1 še draženje nad dorzolateralno prefrontalno skorjo (60).

Draženje s transkranijskim neposrednim tokom (tDCS)

Ta vrsta draženja uporablja napravo, ki prenaša nizko intenziven električni tok na površino glave (61), v primerjavi z rTMS je cenejša in se lažje vzdržuje. Draženje povzroči spremembe v delovanju več živčnih prenašalcev, kot so GABA, serotonin, dopamin in acetilholin (62).

Rezultati pregledne raziskave kažejo na omejene in nasprotujoče dokaze o učinkovitosti tDCS za nevropatsko bolečino po poškodbi hrbtnjače. Odločujočih je več dejavnikov – trajanje od poškodbe, raznolikost poškodb, centralna nevropatska bolečina. Pomembni so tehnični dejavniki (jakost in trajanje draženja, število obravnav), vlogo igra tudi zasnova raziskave (randomizacija, število preiskovancev) (63). Evropski strokovni odbor je izdal priporočilo ravni C (možna učinkovitost) za paciente s kronično nevropatsko bolečino po poškodbi hrbtnjače (64).

Nizko raven dokazov o učinkovitosti za obravnavo pacientov s kronično bolečino ugotavljajo v več randomiziranih raziskavah, nasprotujoči so dokazi za učinkovitost pri nevropatski bolečini in glavobolih, imamo dokaze o neučinkovitosti za bolečino v križu (53, 65, 66).

Nevromodulacija v kombinaciji z drugimi metodami

SCS in zdravila

Na živalskih modelih kronične bolečine se je izkazalo, da SCS deluje kot stabilizator membran v čezmerno vzdražljivih nevro-

nih zadnjih stebričkov hrbtenjače (67). Zaradi tega se postavlja hipoteza, ali bi dodatek gabapentinoide zaradi svojih značilnosti stabilizatorja membran lahko dodatno prispevala k zmanjšanju bolečine. Tega vprašanja so se v pregledni raziskavi lotili Naderhny in sod. (68). Izkazalo se je, da je število raziskav o uporabi gabapentinoide v kombinaciji z SCS omejeno in ni zadostno, da bi lahko podali kakršne koli zaključke.

Multimodalni pristop

Za obravnavo pacientov s kronično bolečino se priporoča multimodalni pristop, ki vključuje terapevtsko vadbo, fizikalne načine zdravljenja, poučevanje o bolečini, tradicionalno vedenjsko kognitivno terapijo (VKT) oz. VKT terapijo tretjega vala, kot je terapija sprejemanja in predanosti (ACT) (69 - 71). V pregledni raziskavi iz leta 2023 so avtorji ugotovili, da trenutno ni raziskav, v katerih bi preverjali učinkovitost fizioterapevtskih metod na populaciji pacientov po vstavitvi SCS (72).

ZAKLJUČKI

Kljub velikemu porastu uporabe nevromodulacijskih pristopov v zadnjih dvajsetih letih je za usmeritev razvoja metod v prihodnosti ključno dokumentiranje učinkovitosti v visoko kakovostnih raziskavah (73). Pri nevromodulaciji je problematična in težavna izvedba slepih raziskav, problematična je tudi uporaba placeba v teh raziskavah (6).

V naši ustanovi od leta 2015 uporabljamo metodo zdravljenja SCS. Zdravljenje z SCS pride v poštev pri pacientih z omejeno bolečino, pri katerih s konservativnimi pristopi nismo bili uspešni, pacienti pa so bili pozorno izbrani na podlagi uspešne poskusne dobe (več kot 50 % zmanjšanje bolečine), klinično psihološke ocene in jasnih pričakovanj (39).

Za vse tipe nevromodulacij, posebno pa za invazivne pristope, je ključna dobra izbira pacientov, vključujoč klinično psihološko oceno, genetsko testiranje in slikovno diagnostiko živčevja. V bodoče je pomemben predvsem razvoj možnosti za preprečevanje izgube učinka – nove oblike kombiniranega draženja ter farmakološke strategije. Trenutno literatura o nevromodulaciji temelji na bioloških modelih, v prihodnje pa je pomemben razvoj razumevanja nevromodulacijskih učinkov iz perspektive biopsihosocialnega modela obravnave pacientov s kronično bolečino (39).

Literatura:

1. Knotkova H, Borekardt JJ, Riggs A, DaSilva AF. Transcranial direct current stimulation potential for pain management. In: Knotkova H, Nitsche MA, Bikson M, Woods AJ, eds. Practical guide to transcranial direct current stimulation. Cham: Springer; 2019:541-67.
2. Stock VM, Knotkova H, Nitsche MA. Principles of neuro-modulation. In: Knotkova H, Rasche D, eds. Textbook of neuromodulation. New York: Springer; 2015:3-6.
3. Kaptchuk TJ, Stason WB, Davis RB, Legedza AR, Schnyer RN, Kerr CE, et al. Sham device v inert pill: randomised controlled trial of two placebo treatments. *BMJ*. 2006;332:391-7.
4. Turner JA, Deyo RA, Loeser JD, Von Korff M, Fordyce WE. The importance of placebo effects in pain treatment and research. *JAMA*. 1994;271:1609-14.
5. Colloca L, Benedetti F. Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Nat Rev Neurosci*. 2005;6:545-52.
6. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021;397(10289):2082-97.
7. Pain management best practices inter-agency task force report: updates, gaps, inconsistencies, and recommendations: draft final report; May 2019. Dostopno na: <https://www.hhs.gov/sites/default/files/pain-mgmt-best-practices-draft-final-report-05062019.pdf> (citirano 15. 3. 2023).
8. Gatchel RJ, McGeary DD, McGeary CA, Lippe B. Interdisciplinary chronic pain management: past, present, and future. *Am Psychol*. 2014;69:119-30.
9. Huntoon M. Neuromodulation for pain. *Lancet*. 2021;397:2111-24.
10. Deer TR, Pope JE, Hayek SM, Bux A, Buchser E, Eldabe S, et al. The polyanalgesic consensus conference (PACC): recommendations on intrathecal drug infusion systems best practices and guidelines. *Neuromodulation*. 2017;20:96-132.
11. Yamamoto K, Elias GJB, Beyn ME, Zemmar A, Loh A, Sarica C, et al. Neuromodulation for pain: a comprehensive survey and systematic review of clinical trials and connectomic analysis of brain targets. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2022;100(1):14-25.
12. Hayek SM, Veizi E, Hanes M. Treatment-limiting complications of percutaneous spinal cord stimulator implants: a review of eight years of experience from an academic center database. *Neuromodulation*. 2015;18:603-09.
13. Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg*. 1967;46:489-91.
14. Sitzman BT, Provenzano DA. Best practices in spinal cord stimulation. *Spine*. 2017;42:S67-S71.
15. Caylor J, Reddy R, Yin S, Cui C, Huang M, Huang C, et al. Spinal cord stimulation in chronic pain: evidence and theory for mechanisms of action. *Bioelectron Med*. 2019;5:1.
16. Deer TR, Krames E, Mekhail N, Pope J, Leong M, Stanton-Hicks M, et al. The appropriate use of neurostimulation: new and evolving neurostimulation therapies and applicable treatment for chronic pain and selected disease states. *Neuromodulation*. 2014;17(6):599-615.
17. Deer TR, Grider JS, Lamer TJ, Pope JE, Falowski S, Hunter CW, et al. A systematic literature review of spine neurostimulation therapies for the treatment of pain. *Pain Med*. 2020;21(7):1421-32.
18. Al-Kaisy A, Palmisani S, Pang D, Sanderson K, Wesley S, Tan Y, et al. Prospective, randomized, sham-control, double blind, crossover trial of subthreshold spinal cord stimulation at various kilohertz frequencies in subjects suffering from failed back surgery syndrome (SCS frequency study). *Neuromodulation*. 2018;21:457-65.
19. Schu S, Sloty PJ, Bara G, von Knop M, Edgar D, Vesper J. A prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study to examine the effectiveness of burst spinal cord stimulation patterns for the treatment of failed back surgery syndrome. *Neuromodulation*. 2014;17:443-50.

20. Eldabe S, Buchser E, Duarte RV. Complications of spinal cord stimulation and peripheral nerve stimulation techniques: a review of the literature. *Pain Med.* 2016;17:325-36.
21. La Cruz De P, Fama C, Roth S, Haller J, Wilock M, Lange S, et al. Predictors of spinal cord stimulation success. *Neuromodulation.* 2015;18(7):599-602.
22. Bir SC, Konar S, Maiti T, Nanda A, Guthikonda B. Neuro-modulation in intractable pain management: outcomes and predictors of revisions of spinal cord stimulators. *Neurosurg Focus.* 2016;40(5):E4.
23. Kapural L, Yu C, Doust MW, Gliner BE, Vallejo R, Sitzman BT, et al. Comparison of 10-khz high-frequency and traditional low-frequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back and leg pain: 24-month results from a multicenter, randomized, controlled pivotal trial. *Neurosurgery.* 2016;79:667-77.
24. Reddy RD, Moheimani R, Yu GG, Chakravarthy KV. A review of clinical data on salvage therapy in spinal cord stimulation. *Neuromodulation.* 2020;23(5):562-71.
25. Duy PQ, Anderson WS. Two surgeries do not always make a right: spinal cord stimulation for failed back surgery syndrome. *Yale J Biol Med.* 2018;91(3):323-31.
26. Kapural L, Yu C, Doust MW, Gliner BE, Vallejo R, Sitzman BT, et al. Novel 10-khz high-frequency therapy (hf10 therapy) is superior to traditional low-frequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back and leg pain: the SENZA-RCT randomized controlled trial. *Anesthesiology.* 2015;123:851-60.
27. Kriek N, Groeneweg JG, Stronks DL, de Ridder D, Huygen FJ. Preferred frequencies and waveforms for spinal cord stimulation in patients with complex regional pain syndrome: a multicentre, double-blind, randomized and placebo-controlled crossover trial. *Eur J Pain.* 2017;21:507-19.
28. De Andres J, Monsalve-Dolz V, Fabregat-Cid G, Villanueva-Perez V, Harutyunyan A, Asensio-Samper JM, et al. Prospective, randomized blind effect-on-outcome study of conventional vs high-frequency spinal cord stimulation in patients with pain and disability due to failed back surgery syndrome. *Pain Med.* 2017;18:2401-21.
29. Mekhail N, Levy RM, Deer TR, Kapural L, Li S, Amirdelfan K, et al. Long-term safety and efficacy of closed-loop spinal cord stimulation to treat chronic back and leg pain (Evoke): a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020;19:123-34.
30. Deer T, Slavin KV, Amirdelfan K, North RB, Burton AW, Yearwood TL, et al. Success using neuromodulation with BURST (SUNBURST) study: results from a prospective, randomized controlled trial using a novel burst waveform. *Neuromodulation.* 2018;21:56-66.
31. Maher C, Littlewood C. Unanswered questions from the Evoke trial. *Lancet Neurol.* 2020;19:380.
32. Vallejo R, Tilley DM, Cedeño DL, Kelley CA, DeMaegd M, Benyamin R. Genomics of the effect of spinal cord stimulation on an animal model of neuropathic pain. *Neuromodulation.* 2016;19(6):576-86.
33. Vallejo R, Kelley CA, Gupta A, Smith WJ, Vallejo A, Cedeño DL. Modulation of neuroglial interactions using differential target multiplexed spinal cord stimulation in an animal model of neuropathic pain. *Mol Pain.* 2020;16:1744806920918057.
34. Fishman M, Cordner H, Justiz R, Provenzano D, Merrell C, Shah B, et al. Twelve-Month results from multicenter, open-label, randomized controlled clinical trial comparing differential target multiplexed spinal cord stimulation and traditional spinal cord stimulation in subjects with chronic intractable back pain and leg pain. *Pain Pract.* 2021;21(8):912-23.
35. Deer TR, Pope JE, Lamer TJ, Grider JS, Provenzano D, Lubenow TR, et al. The neuromodulation appropriateness consensus committee on best practices for dorsal root ganglion stimulation. *Neuromodulation.* 2019;22(1):1-35.
36. Huygen FJPM, Liem L, Nijhuis H, Cusack W, Kramer J. Evaluating dorsal root ganglion stimulation in a prospective Dutch cohort. *Neuromodulation.* 2019;22(1):80-6.
37. Harrison C, Epton S, Bojanic S, Green AL, FitzGerald JJ. The efficacy and safety of dorsal root ganglion stimulation as a treatment for neuropathic pain: a literature review. *Neuromodulation.* 2018;21(3):225-33.
38. Deer TR, Levy RM, Kramer J, Poree L, Amirdelfan K, Grigsby E, et al. Dorsal root ganglion stimulation yielded higher treatment success rate for CRPS and causalgia at 3 and 12 months: a randomized comparative trial. *Pain.* 2017;158:669-81.
39. Knotkova H, Hamani C, Sivanesan E, Le Beuffe MFE, Moon JY, Cohen SP, et al. Neuromodulation for chronic pain. *Lancet.* 2021;397(10289):2111-24.
40. Galafassi GZ, Simm Pires de Aguiar PH, Simm RF, Franceschini PR, Filho MP, Pagura JR, et al. Neuromodulation for medically refractory neuropathic pain: spinal cord stimulation, deep brain stimulation, motor cortex stimulation, and posterior insula stimulation. *World Neurosurg.* 2021;146:246-60.
41. Lempka SF, Malone DA Jr, Hu B, Baker KB, Wyant A, Ozinga JG 4th, et al. Randomized clinical trial of deep brain stimulation for poststroke pain. *Ann Neurol.* 2017;81(5):653-63.
42. Nguyen JP, Velasco F, Brugières P, Velasco M, Keravel Y, Boleaga B, et al. Treatment of chronic neuropathic pain by motor cortex stimulation: results of a bicentric controlled crossover trial. *Brain Stimul.* 2008;1:89-96.
43. Lefaucheur JP, Keravel Y, Nguyen J-P. Treatment of poststroke pain by epidural motor cortex stimulation with a new octopolar lead. *Neurosurgery.* 2011;68 Suppl 1:180-7.
44. Velasco F, Argüelles C, Carrillo-Ruiz JD, Castro G, Velasco AL, Jiménez F, et al. Efficacy of motor cortex stimulation in the treatment of neuropathic pain: a randomized double-blind trial. *J Neurosurg.* 2008;108:698-706.
45. Lefaucheur JP, Drouot X, Cunin P, Bruckert R, Lepetit H, Créange A, et al. Motor cortex stimulation for the treatment of refractory peripheral neuropathic pain. *Brain.* 2009;132:1463-71.
46. Radic JA, Beauprie I, Chiasson P, Kiss ZH, Brownstone RM. Motor cortex stimulation for neuropathic pain: a randomized cross-over trial. *Can J Neurol Sci.* 2015;42:401-9.
47. Fontaine D, Hamani C, Lozano A. Efficacy and safety of motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: critical review of the literature. *J Neurosurg.* 2009;110:251-6.
48. Kumar K, Rizvi S, Bishop S. Cost effectiveness of intrathecal drug therapy in management of chronic nonmalignant pain. *Clin J Pain.* 2013;29(2):138-45.
49. Naumann C, Erdine S, Koulousakis A, van Buyten JP, Schuchard M. Drug adverse events and system complications of intrathecal opioid delivery for pain: origins, detection, manifestations, and management. *Neuromodulation.* 1999;2(2):92-107.
50. Lo Bianco G, Tinnirello A, Papa A, Marchesini M, Day M, Palumbo GJ, et al. Interventional pain procedures: a narrative review focusing on safety and complications. Part 2: Interventional procedures for back pain. *J Pain Res.* 2023;16:761-72.
51. Caruso AP, Perez MA. Physiological basis of transcranial magnetic stimulation. In: Knotkova H, Rasche D, eds. *Textbook of neuromodulation.* New York: Springer; 2015:87-99.

52. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014–2018). *Clin Neurophysiol.* 2020;131:474-528.
53. O'Connell NE, Marston L, Spencer S, DeSouza LH, Wand BM. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3:CD008208.
54. de Oliveira RA, de Andrade DC, Mendonça M, Barros R, Luvisoto T, Myczkowski ML, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the left premotor/dorsolateral prefrontal cortex does not have analgesic effect on central poststroke pain. *J Pain.* 2014;15:1271-81.
55. Jiang X, Yan W, Wan R, Lin Y, Zhu X, Song G, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022;132:130-41.
56. Tsai YY, Wu WT, Han DS, Mezian K, Ricci V, Özçakar L, et al. Application of repetitive transcranial magnetic stimulation in neuropathic pain: a narrative review. *Life (Basel).* 2023;13(2):258.
57. Chen A, Yao J, Kuiken T, Dewald JP. Cortical motor activity and reorganization following upper-limb amputation and subsequent targeted reinnervation. *Neuroimage Clin.* 2013;3:498-506.
58. Nardone R, Versace V, Sebastianelli L, Brigo F, Christova M, Scarano GI, et al. Transcranial magnetic stimulation in subjects with phantom pain and non-painful phantom sensations: a systematic review. *Brain Res Bull.* 2019;148:1-9.
59. Cruccu G, Garcia-Larrea L, Hansson P, Keindl M, Lefaucheur JP, Paulus W, et al. EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *Eur J Neurol.* 2016;23:1489-99.
60. Leung A, Shirvalkar P, Chen R, Kuluva J, Vaninetti M, Bermudes R, et al. Transcranial magnetic stimulation for pain, headache, and comorbid depression: INS-NANS Expert Consensus panel review and recommendation. *Neuromodulation.* 2020;23:267-90.
61. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol.* 2000;527:633-9.
62. Knotkova H, Woods A, Bikson M, Nitsche M. Transcranial direct current stimulation (tDCS): what pain practitioners need to know. *Pract Pain Manag.* 2015;2:58-65.
63. Li C, Jirachapitak S, Wrigley P, Xu H, Ewasobhon P. Transcranial direct current stimulation for spinal cord injury-associated neuropathic pain. *Korean J Pain.* 2021;34(2):156-64.
64. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol.* 2017;128:56-92.
65. Alwardat M, Pisani A, Etoom M, Carpenedo R, Chinè E, Dauri M, et al. Is transcranial direct current stimulation (tDCS) effective for chronic low back pain? A systematic review and meta-analysis. *J Neural Transm (Vienna).* 2020;127:1257-70.
66. Stilling JM, Monchi O, Amoozegar F, Debert CT. Transcranial magnetic and direct current stimulation (TMS/tDCS) for the treatment of headache: a systematic review. *Headache.* 2019;59:339-57.
67. Yakhnitsa V, Linderroth B, Meyerson BA. Spinal cord stimulation attenuates dorsal horn neuronal hyperexcitability in a rat model of mononeuropathy. *Pain.* 1999;79:223-33.
68. Nadherny WC, Fiala K, Urits I, Viswanath O, Abd-Elsayed A. Efficacy of electrical spinal cord stimulation with neuromodulating medications: a systematic review. *Psychopharmacol Bull.* 2020;50 4 Suppl 1:67-73.
69. Shipton EA. Physical therapy approaches in the treatment of low back pain. *Pain Ther.* 2018;7:127-37.
70. Malfliet A, Ickmans K, Huysmans E, Coppieters I, Willaert W, Bogaert WV, et al. Best evidence rehabilitation for chronic pain part 3: low back pain. *J Clin Med.* 2019;8(7):1063.
71. Sterling M, de Zoete RMJ, Coppieters I, Farrell SF. Best evidence rehabilitation for chronic pain part 4: neck pain. *J Clin Med.* 2019;8(8):1219.
72. Tekmyster G, Jonely H, Lee DW, Myerson J, Avery M, Moradian M, et al. Physical therapy considerations and recommendations for patients following spinal cord stimulator implant surgery. *Neuromodulation.* 2023;26(1):260-9.
73. Mekhail N, Wentzel DL, Freeman R, Quadri H. Counting the costs: case management implications of spinal cord stimulation treatment for failed back surgery syndrome. *Prof Case Manag.* 2011;16:27-36.