

FANTOMSMERTER ET LITTERATURSTUDIE OVER BEHANDLINGSMULIGHEDER

Adam E.M. Jørgensen, stud.med. Københavns Universitet, august 2014

INTRODUKTION

Definitioner Fornemmelser og smerter hos amputerede har været beskrevet af Paré tilbage i det 16. århundrede, og selve begrebet fantomsmerter stammer fra år 1871 af Mitchell (Nikolajsen & Jensen, 2001). Flere begreber knytter sig til amputationer, og det er vigtigt at holde disse adskilt, da de har forskellig ætiologi og behandling:

Fantomsmarter er følelsen af smerte i den amputerede og dermed manglende legemsdel. Det er en såkaldt neurogen eller neuropatisk smerte, som typisk er jagende, stikkende, sviende og brændende (Lund, Klamer, Garfelt, & Holmsen) eller en knugende/klemmende fornemmelse af en fod eller hånd i en fastlåst og ubehagelig stilling (Weeks, Anderson-Barnes, & Tsao, 2010).

Fantomfornemmelser er alle fornemmelser fraset smerte i den amputerede legemsdel, som derved giver en fornemmelse af fortsat tilstedeværelse af pågældende legemsdel (lægehåndbog). Det er fx varme- og kuldefornemmelser, en prikken eller kløe (Weeks et al., 2010).

Stumpsmerter er smerter i selve den tilbageblivende stump, der kan have flere årsager: arvæv og forkalkninger, knogleudvækster (eksostoser), kronisk regionalt smertesyndrom (CRPS, tidligere betegnet refleksdystrofi), smerte fra nærliggende regioner (referred pain) eller overbelastningssmerter i bevægeapparatet (Lund et al.).

Praktisk talt alle amputerede oplever fantomfornemmelser, mens 60-80 % får fantomsmerter, som oftest fremkommer inden for de første få dage. Vedvarende stumpsmerter ses hos 5-10 %. Stump- og fantomsmerter er sammenhængende, og der er en øget tendens til fantomsmerter hos amputerede med stumpsmerter. Således kan begge smertetilstande være tilstede og svære at skille ad (Nikolajsen & Jensen, 2001).

Forekomst I Danmark er årsagerne til benamputation langt overvejende en dårlig blodforsyning som følge af forkalkninger og indsnævring af pulsårer fx grundet diabetes, som ultimativt fører til arteriosclerotisk gangræn. Ca. halvdelen af armamputationer skyldes traumatiske begivenheder (ulykker) hos ellers raske. Andre årsager til amputationer skyldes kirurgisk behandling af kræft/cancer og infektioner. Desuden ses medfødte amputationer (Lund et al.).

Ætiologi Der er højst sandsynligt flere årsager til fantomsmerter, men en endelig kendes endnu ikke. Den mest fremherskende teori består også af flere komponenter, som kort skal gennemgås her – til de særligt interesserede henvises til anden litteratur (Weeks et al., 2010) og et dansk doktordisputats (Nikolajsen, 2012). Der er generel enighed om, at der findes en perifer-, en central- samt en modulerende kognitiv komponent:

Perifert, altså uden for hjernen eller rygmarven, sker der en komplet overskæring ved en amputation. Når en nerve overskæres, vokser de enkelte nervefibre ud igen for at komme tilbage til deres oprindelige væv fx muskler eller hud. Dog vokser de ikke pænt på række som en enkelt samlet nerve, men mere som en plantes rodnet. Det bliver derfor mere tilfældigt, hvor de ender, og således er det funktionelle resultat af nervehealingen dårligere ved en komplet læsion (Paulson, Gjerris, & Sørensen, 2010). Man får derfor fx et sted på huden, hvor følesansen er nedsat/ændret. Nogle gange dannes der et såkaldt **neurom**, som er en løg- eller kugleformet filtret masse af nervefibre, som ikke har nået frem til det rigtige væv. Disse knuder har desuden en abnorm sammensætning af natriumkanaler, (disse tillader den elektriske ledning af et nervesignal), som muligvis er ansvarlige for den medfølgende hyperexcitabilitet (øget tendens til elektrisk aktivitet) og spontan elektriske udladning, som giver en neuropatisk smerte, der er svær at behandle. Denne smerte kan være både som fantom- og som stumpsmerter (Nikolajsen, Black, Kroner, Jensen, & Waxman, 2010).

I de såkaldte **spinalganglier** (dorsal root ganglion, DRG), kan der også ses sporadisk elektrisk aktivitet. Det autonome nervesystems sympatiske del ("fight or flight") kan ligeledes udløse aktivitet både i neuromer og i DRG. Dette kan muligvis forklare den forværring af fantomsmerterne, som oftest ses ved emotionelt ubehag. Den mulige **sympatiske involvering** støttes af observationen af, at hæmmende medicin (fx betablokker) nogle gange kan dæmpe smerterne, mens injektion af adrenalin i et neurom giver en smerteforøgelse (Flor, Nikolajsen, & Staehelin Jensen, 2006). Således består den perifere komponent af både skadede nerver med ændret aktivitet, dannelse af neuromer samt en ændret aktivitet i DRG.

Centralt i rygmarven sker der også ændringer. Det er den samme slags som i neuromet med flere natriumkanaler, som desuden skifter type. Det giver en øget sensitivitet og spontanaktivitet, som

kan føre til fantomsmerter (Nikolajsen & Jensen, 2001).

Der ses desuden en øget aktivitet af de celler i baghornet udstyret med de fremmede N-methyl-D-aspartat-receptorer (NMDA), og samtidigt med dette mindskes aktiviteten af de hæmmende interneuroner med receptorer for gamma-aminosmørsyre (GABA) – interneuroner er nerveceller, som regulerer og ændrer nervecellers aktivitet. Hvad mere er, så ses en nedregulering af de smertestillende opioid-receptorer, samtidigt med at cholecystokinin, der hæmmer netop disse, opreguleres i skadet væv og dermed forværrer effekten (Flor et al., 2006).

I hjernen sker der også ændringer. I hjernebar-ken, i områderne for følesans og bevægelse (somasensorisk og motorisk cortex), sker der en reorganisation. De områder, som tidligere fik input fra en legemsdel, får det nu ikke længere, og der sker derfor dette, at de overtages af naboområderne fx overtages en hånds område af underarmens eller mundvigens. Dette kan til dels forklare, at en smerte i den resterende stump og naboområder giver en smerte i den manglende legemsdel. Der er fundet en sammenhæng mellem graden af cortical reorganisation og intensiteten af fantomsmerter vha. hjerneskaninger med funktionel MR teknik, fMRI (Subedi & Grossberg, 2011).

Intensiteten og forekomsten af fantomsmerterne kan desuden moduleres **kognitivt**, altså af et psykisk aspekt, som dog ikke i sig selv er årsag til smerterne. Depression, angst, træthed og søvnløshed kan udløse og forværre fantomsmerter (Niraj & Niraj, 2014). Desuden er der vist en sammenhæng mellem fantomsmerter og begrebet "pain catastrophizing", som er karakteriseret af en øget smerteforventning, en større opmærksomhed mod smerte og fremkomsten af ustabile følelser fx hjælpeløshed i relation til smerten (Vase et al., 2011). Billeddannende studier (fMRI-skanninger) har vist øget aktivitet i hjerneområder associeret med hhv. forventning, opmærksomhed og følelsesmæssige aspekter, mens der er en nedsat aktivitet af områder, som dæmper smerten (Vase et al., 2011).

Formål: Denne artikel har til formål at belyse evidensen for effekten af forskellige behandlingsmodaliteter – både de medicinske vha. farmakologiske lægemidler, de kirurgiske (operationer) og andre ikke-invasive terapier.

MEDICINSK BEHANDLING

Medicinsk smertebehandling består af de såkaldte primære analgetika (smertestillende): enten opioider, altså morfika, eller ikke-opioider som paracetamol og NSAID (fx ibuprofen og acetylsalicylsyre). Den farmakologiske behandling af fantomsmerter er hovedsageligt den samme som for de andre neuropatiske smertetilstande: polyneuropatier (nervebetændelse) fx som følge af diabetes, trigeminus neuralgi, rygmarvs- og nerverodslæsioner, blodpropper i hjernen (apoplexi), CRPS og post-herpetisk neuralgi (ses efter herpes zoster/helvedes ild). Alle behandles med de sekundære analgetika, som inkluderer antidepressiv og antiepileptisk medicin. Nedenfor gennemgås de enkelte præparaters effekt og evidens.

Anvendte **antiepileptika** mod neuropatiske smerter er lægemidlerne gabapentin, pregabalin, lamotrigin og carbamazepin. Disse virker hovedsageligt ved at påvirke natriumkanaler og på den måde ændre den elektriske aktivitet i nervesystemet for derved at dæmpe fantomsmerterne.

Gabapentin har vist forskellige resultater mht. smertestillende effekt. Den samlede (form for "vægtet gennemsnit") vurdering viser dog en trend/tendens til at have en effekt. Det skal derfor fortolkes med forsigtighed, og de fleste studier er lavet på diabetisk neuropati og postherpetisk neuralgi. Der var ikke signifikant flere bivirkninger end hos placebogrupperne (Alviar, Hale, & Dungca, 2011; Fang, Lian, Xie, & Cai, 2013), men disse er sløvhed, svimmelhed og vægtøgning på sigt (Handberg, Jensen, & Maagaard). **Pregabalin** har samme effekt som gabapentin (Fang et al., 2013).

Lamotrigin har vist at have en effekt, men kun i case-reports (Fang et al., 2013). Det er kun anbefalet ved centrale smerter fx rygmarvslæsion eller apoplexi (Bach et al.).

Carbamazepin er et gammel lægemiddel, men der er kun case-reports, som har vist en begrænset effekt (Fang et al., 2013). Det anbefales udelukkende ved trigeminusneuralgi (Bach et al.).

Antidepressiv medicin som bruges mod neuropatiske smerter findes i tre grupper: de såkaldte tri-cykliske antidepressiva TCA, de selektive serotonin reuptake inhibitors SSRI og serotonin noradrenalin reuptake inhibitors SNRI. Alle hæmmer de i varierende grad genoptagelse af neurotransmitterne serotonin og noradrenalin. **Amitriptylin** (en TCA) har ikke vist en klar fantomsmerstillende effekt, som er forskellig fra placebo (Alviar et al., 2011; Fang et al., 2013). Det har dog en klar effekt imod andre neuropatiske smertetilstande – problemet er dog oftest bivirkninger i form af mund-

tørhed, forstoppelse, urinretention og overledningsforstyrrelser i hjertet (Handberg et al.). SSRI og SNRI har formentlig også en rolle på sigt indenfor behandlingen af neuropatiske smerter, men der er begrænset forskning på det område (Fang et al., 2013; Subedi & Grossberg, 2011). **SSRI** anbefales ikke generelt til neuropatiske smerter grundet ringe effekt, dog kan de to **SNRI**'er venlafaxin og duloxetin anvendes som alternativ til TCA om end med en mindre effekt (Bach et al.).

Opioiderne som bruges til behandling mod fantomsmerter er morfin og tramadol. De binder sig begge til my/u-receptorer og giver derved smertelindring, tramadol har desuden en hæmmende virkning på genoptagelsen af både serotonin og noradrenalin. De kan muligvis også nedsætte graden af cortical reorganisation. **Morfin** har vist en god effekt, desværre har dette stof en ikke ubetydelig tendens til toleranceudvikling og afhængighed. Desuden er der bivirkninger i form af eufori, forstoppelse, urinretention, mundtørhed, svimmelhed, kvalme, træthed og sløvhed (Alviar et al., 2011; Fang et al., 2013).

Tramadol er et svagere opioid, som også har vist sig at være effektiv mod fantomsmerter (Fang et al., 2013). Det har samme bivirkningsprofil, dog med en meget lav tendens til udvikling af afhængighed og hallucinationer.

N-methyl-D-aspartat (**NMDA**) -receptor antagonisterne er ketamin, dextromethorphan og memantin. De virker ved at hæmme den centrale (spinale) hyperexcitabilitet ved at blokkere NMDA-receptorerne (Alviar et al., 2011).

Ketamin er et bedøvelsesmiddel, som har vist en smertestillende effekt, dog har det betydelige bivirkninger, som kraftigt taler imod anvendelse. Disse er bevidstløshed, sløvhed, visuelle hallucinationer, hørenedsættelse, balancebesvær og øget stemningsleje (Alviar et al., 2011). **Dextromethorphan** er et syntetisk opioid mod hoste, men har vist en effekt mod fantomsmerter. Det er dog på studier med for få patienter, som oven i købet fik betydelig supplerende smertestillende medicin, idet amputationerne skyldes behandling for cancer. Der blev ikke rapporteret nogen bivirkninger. Større studier er nødvendigt for at afklare effekten af dextromethorphan (Alviar et al., 2011; Fang et al., 2013).

Memantin er Alzheimermedicin, men har vist sig ikke at have en fantomsmerterstillende effekt (Alviar et al., 2011; Fang et al., 2013).

De **svage analgetika** er paracetamol og NSAID'erne, som alle virker ved at hæmme cyklooxygenase enzymene COX1 og COX2, der omdanner arachidonsyre til de inflammatoriske og smertefremkaldende prostaglandiner. De er ikke undersøgt som en behandling for fantomsmerter

alene, da de har vist sig at have en dårlig effekt på neuropatiske smerter generelt (Fang et al., 2013).

Der er desuden forsøgt med andre former for lægemidler, disse gennemgås i det følgende:

Capsaisin findes i chiliplanten og giver en brændende fornemmelse, da den aktiverer varmereceptorer. Plastre anbefales kun til neuropatiske smerter i et velafgrænset hudområde, da evidensen er sparsom og i bedste fald beskednen (Bach et al.). Det er derfor ikke egnet til behandling af fantomsmerter, men muligvis til stump smerter.

Calcitonin er et hormon fra skjoldbruskkirtlen, som er med til at regulere knogleomsætningen. Det er uvist, hvorfor der er en tilsyneladende effekt på fantomsmerter. Denne effekt er dog kun fundet tidligt – altså i det umiddelbare forløb efter operationen. Der er ikke fundet effekt i den kroniske tilstand af fantomsmerter (Alviar et al., 2011; Fang et al., 2013), hvilket begrænser brugen.

Betablokkere hæmmer den sympatiske del af det autonome nervesystem, som muligvis spiller ind på fantomsmerterne. De nedsætter hjertets rytme og dermed pulsen og bruges ved forhøjet blodtryk og hjertelidelser. De har desuden en hæmmende effekt på karsammentrækning og deraf følgende smerter. Der er dog blandede resultater for deres effekt mod fantomsmerter (Fang et al., 2013; Subedi & Grossberg, 2011), hvor kun case-reporter har vist en god effekt (McCormick, Chang-Chien, Marshall, Huang, & Harden, 2014). Om ikke andet kan betablokkere dog forsøges anvendt ifølge Lund et al.

Lokalbedøvelse virker ved at blokere natriumkanaler, som derved forhindrer ledningen af et nervesignal. **Lidocain** givet intravenøst har vist en god effekt mod stump smerter (Alviar et al., 2011; Fang et al., 2013) og kan muligvis bruges som plaster ved postherpetisk neuropati (Bach et al.). **Mexiletin** har vist sig ikke at nedsætte fantomsmerter (Fang et al., 2013). Der er derfor intet, som taler for at anvende lokalbedøvelse mod fantomsmerter.

Metaanalysen fra Cochrane Centeret (Alviar et al., 2011) konkluderer samlet, at der ikke er tilstrækkelig (god) forskning inden for området til at afklare effekten og sikkerheden og dermed anbefale en behandling. En anden metaanalyse (Fang et al., 2013) fremhæver dog TCA, gabapentin, tramadol, morfin, lokalbedøvelse og NMDA-receptor antagonist. Amitriptylin, gabapentin, tramadol og morfin anbefales ligeledes af (Knotkova, Cruciani,

Tronnier, & Rasche, 2012), mens (McCormick et al., 2014) anbefaler morfin og gabapentin.

Samlet set er der derfor ikke et veldokumenteret førstevalg eller en vejledning til behandling af fantomsmerter specifikt. De lægemidler, som nævnes forsøgsværdige, er således TCA, gabapentin, pregabalin, morfin og tramadol, uden at der foreligger sufficient evidens for deres effektivitet over for fantomsmerter – for andre neuropatiske smerter har de vist deres værd, og det er denne viden, der tages udgangspunkt i, når der skal anvendes farmakologisk behandling.

KIRURGISK BEHANDLING

Neurokirurgiske behandlinger af smerter er enten destruktive eller ikke-destruktive. Operationer af ødelæggende karakter giver en irreversibel nerveskade og en hurtig smertelindring. Desværre er der stor tendens til tilbagefald indenfor et års tid, og de anvendes derfor hos patienter med en forventet kort levetid – således typisk ved smerter pga. en invasiv cancer (Knotkova et al., 2012; Paulson et al., 2010). Nerveblokader er en afbrydelse af nerveledningen, således at et signal ikke kan videregives, og disse har tidligere været brugt mod fantomsmerter (Knotkova et al., 2012). Irreversible nerveblokader gives ved injektion af alkohol eller phenol og anvendes til cancerpatienter, mens en reversibel blokade gives ved injektion af lokalbedøvelse ved akutte smerter (Paulson et al., 2010). De kirurgiske behandlinger, som anvendes til behandling af fantomsmerter, er såkaldt invasiv neuromodulering og fjernelse af neuromer.

Invasiv neuromodulering eller funktionel elektrisk stimulation dækker over flere forskellige indgreb, som alle indebærer en indoperation af en elektrode i centralnervesystemet, dvs. hjerne og rygmarv. Denne elektrode synes at virke ved aktivering af hæmmende interneuroner, som dermed giver en smertelindring (Paulson et al., 2010). Ved **deep brain stimulation** (DBS) og **motor cortex stimulation** (MCS) opereres elektroden hhv. ind i hjernens dybe strukturer fx thalamus og basalganglierne eller epiduralt over motorcortex. Der er udført et begrænset antal med blandede resultater for behandling af fantomsmerter (Knotkova et al., 2012; Viswanathan, Phan, & Burton, 2010), og det udføres endnu ikke i Danmark (Paulson et al., 2010).

Ved **spinal cord stimulation** (SCS) sidder elektroden igen epiduralt, men i rygmarven i det niveau, hvor smerterne formodes at stamme fra. Der er typisk en prøveperiode med en midlertidig elektrode for at vurdere effekten af behandlingen (Knotkova et al., 2012; Paulson et al., 2010). Der er bedre resultater for SCS, men det er case-reporter, og derfor kun nok til, at man kan forsøge SCS som sidste udvej, hvis ikke-invasive behandlinger har vist sig værende utilstrækkelige (Knotkova et al., 2012; Paulson et al., 2010; Viswanathan et al., 2010).

Neuromer eller nerveknuder kan behandles kirurgisk ved forskellige teknikker. Neuromet er følsomt ved berøring og tryk, og man vil derfor flytte det til et mindre udsat sted og samtidig pakke det ind i væv – enten muskel, vene eller kunstmateriale (Nikolajsen et al., 2010). Desuden kan man udføre en ablation (destruktion) vha. injektion med alkohol eller phenol eller vha. frysning (Moesker, Karl, & Trescot, 2014). Et dansk studie (Nikolajsen et al., 2010) har vist, at der ikke var god effekt af en operation. Ud af seks patienter fik to nedsat smerte indenfor 6 måneder, og de anbefaler, at neuromfjernelse forbeholdes patienter med smerter, som ikke responderer på andre behandlinger.

Generelt gælder således, at kirurgi for fantomsmerter er sidste udvej og forbeholdt en selektiv gruppe af patienter med fantomsmerter. Der er ikke særlig stor evidens på området, og effekten af kirurgi er ikke god nok – kirurgi anbefales således som den sidste behandlingsform ved smerter, som har været forsøgt behandlet på anden vis uden tilfredsstillende resultat (Lund et al.).

IKKE-INVASIV BEHANDLING

Grundet den manglende effektivitet af medicinske og kirurgiske behandlinger findes der mange andre forskellige former for terapi. Fælles for dem alle er, at de er uden bivirkninger – dog er evidensen for deres effektivitet generelt lav. Her følger en gennemgang.

Visuelle illusionsbehandlinger som spejilterapien og de beslægtede nyere tiltag ”graded motor imagery” og virtuel illusion tager alle udgangspunkt i at modvirke den cortikale reorganisation. De såkaldte spejlneuroner er aktive både når en bevægelse udføres, og når en bevægelse ses udført. Visuelle behandlinger er således baseret på

perceptioner eller en fornemmelse, som dannes af hjernen selv – altså en mental repræsentation af en faktisk fornemmelse eller bevægelse (Knotkova et al., 2012).

Spejlterapien blev først rapportet som en behandling til fantomsmerter af Ramachandran i midt halvfemserne (Plumbe, Peters, Bennett, Vicenzino, & Coppieters, 2013; Weeks et al., 2010). Et spejl placeres langs den amputeredes midtlinje, således at den manglende legemsdel er gemt bag dette, mens den intakte betragtes i spejlet. Der skabes derved den illusion, at der besiddes to intakte legemsdele. **Graded motor imagery** er en udvidelse af spejlterapien, hvor der er to indledende manøvrer kaldet højre-venstre-genkendelse og motor imagery, som begge går forud for den efterfølgende normale spejlterapi. **Virtuel illusion** anvender computerteknologi (virtual reality) for at skabe mere komplekse og realistiske illusioner uden spejlets begrænsninger (Plumbe et al., 2013).

Cochrane databasen har lavet en protokol på en metaanalyse omhandlende de netop omtalte visuelle terapier, da disse anvendes i dag, uden at deres effektivitet er kendt (Plumbe et al., 2013). Denne metaanalyse vil hjælpe med at belyse evidensen for den fantomsmerthenedsættende effekt af visuelle illusioner. Ind til da har et review fra 2009 (Seidel, Kasprian, Sycha, & Auff, 2009) fundet tre randomiserede kontrollerede studier, men disse var ikke af høj kvalitet og umuliggjorde at drage faste anbefalinger og konklusioner. En andet review er dog mere optimistisk og kalder spejlterapien for "en af de mest lovende behandlinger" (Weeks et al., 2010). Der er således ikke bevis for spejlterapiens virkning mod fantomsmerter, men om ikke andet så er behandlingen billig og ufarlig.

Ved transkutan elektrisk nervestimulation (TENS) og akupunktur, som begge er **lokale smertebehandlinger**, søges smerteopfattelsen ændret ved en aktivering af smertemodulerende systemer (Paulson et al., 2010). **TENS** er en billig, sikker og let anvendelig smertelindrende teknik, som består af en batteridrevet bærbar enhed, som genererer en elektrisk strøm, der passerer hen over huden og aktiverer underliggende nerver. Der sker dermed en hæmning af smerteledende nerveceller, en øget blodgennemstrømning og en nedsættelse af muskelkrampe – alle kan være medvirkende til at reducere smerte (Mulvey, Bagnall, Johnson, & Marchant, 2010). Den smertestillende (både fantom- og stumpsmerte) effekt af TENS har været undersøgt i en metaanalyse fra Cochrane Centret (Mulvey et al., 2010), som konkluderer, at der ikke er nogle randomiserede kontrollerede studier at drage en fast konklusion ud fra. Effekten af TENS imod akutte smerter kan ligeledes heller ikke med

sikkerhed fastslås, og imod kroniske smerter er konklusionen den samme (Mulvey et al., 2010). Dog er der en tendens til, at TENS har en smertestillende effekt – denne er fundet i case-reporter og kontrollerede kliniske studier – alle studier som mangler mere kvalitet. Der anbefales derfor et randomiseret kontrolleret studie på et multicenter for at kunne tage højde for disse mangler (Mulvey et al., 2010).

Konklusionen er således, at den endelige effekt af TENS for behandling af fantom- og stumpsmarter ikke kan fastslås med sikkerhed ud fra den nuværende forskning. Dog anbefales TENS stadig, da det er billigt, ufarligt og muligvis kan have en effekt (Mulvey et al., 2010). **Akupunktur** har vist sig effektiv i mange, men langt fra alle case-reporter, og behandlingens effekt er derfor ukendt (Weeks et al., 2010).

Kognitive terapiformer tager udgangspunkt i det mentale aspekt af smerte. Der er vist en sammenhæng mellem uhensigtsmæssige mestringsstrategier (coping) og fantomsmerter (Vase et al., 2011), og terapi kan således forsøge at ændre disse strategier ved at flytte fokus fra smerten som noget udefrakommende og uhåndterbart til værende overskuelig og påvirkelig (Niraj & Niraj, 2014).

Adfærdsmæssige terapier søger at ændre den cortikale reorganisation vha. forskellige teknikker, der til dels virker som spejlterapien. Behandlinger anvendt mod fantomsmerter har ind til videre vist lovende effekt, dog mangler der stadig randomiserede kontrollerede studier for at afklare langtidseffekten (Diers & Flor, 2013). **EMG (elektromyografi) biofeedback** og afslapningsteknikker har vist en nedsættelse af fantomsmerter, dog er data ikke fra velkontrollerede studier og kræver derfor bekræftelse (Niraj & Niraj, 2014). **Diskriminationstræning** har vist et potentiale mod fantomsmerter. Elektroder placeres på stumpen for at stimulere nerverne, som tidligere havde deres innervering i den amputerede legemsdel. Disse stimuleres med forskellig intensitet og sted, og den amputerede skal prøve at skelne imellem dem. Denne stimulering kan modvirke den cortikale reorganisation (Diers & Flor, 2013). Anvendelse af forskellige proteser kan have en gavnlig effekt på fantomsmerter. De såkaldte **myoelektriske proteser**, som kan bevæges vha. elektriske signaler gennem musklerne i stumpen, modvirker også den cortikale reorganisation ved at forhindre, at naboområderne i hjernebarken overtager (Diers & Flor, 2013; Knotkova et al., 2012).

Hypnose har været brugt i behandlingen af fantomsmerter, og to forskellige metaanalyser har

konkluderet en smertestillende effekt (Niraj & Niraj, 2014). Der er ikke udført nogle randomiserede kontrollerede studier på hypnose for fantomsmerter, men de forskellige case-reporter viser en tendens til smertenedsættelse (Niraj & Niraj, 2014). Case-reporterne mangler systematik og er derfor ikke egnet til at danne baggrund for en endelig konklusion for hypnosens effektivitet mod fantomsmerter. Hypnose virker desuden forskelligt fra person til person, og et mål for "hypnositetsmulighed" kunne være relevant for at udvælge patienter med særlig tilbøjelighed til denne behandling, da de vil få et bedre resultat (Niraj & Niraj, 2014).

Transkraniel magnetisk stimulation (**TMS**) virker ved at skabe et magnetisk felt, som inducerer en elektrisk påvirkning af hjernestrukturer. Det findes som enkeltimpuls eller som et sæt af impulser (rTMS). Viden om virkningen på fantomsmerter er begrænset til case-reporter, og effekten er desuden rapporteret som værende kortvarig (Knotkova et al., 2012).

Nylonstrømper med indvævede metalliske tråde fx Farabloc og mediproLiner RELAX er forsøgt som behandling mod fantomsmerter. Deres foreslåede virkningsmekanisme består i at beskytte stumpen mod højfrekvente elektromagnetiske felter, som muligvis kan give celleskader og udløse fantomsmerter (Hsiao et al., 2012). **MediproLiners** effekt mod fantomsmerter er undersøgt i et tysk studie, som fandt en klar smertereducering (Kern, Altkemper, & Kohl, 2006). Dog havde dette studie en lille deltagergruppe (22 ud af 30 gennemførte) og en kort undersøgelsestid på to perioder af hver to uger, hvor de to grupper var deres egne kontroller. Desuden var studiet uspecificeret støttet af det producerende firma, som desuden havde en af forfatterne ansat. I modsætning til dette resultat kunne et andet randomiseret kontrolleret studie på effekten af **Farabloc** (Hsiao et al., 2012) dog ikke finde en forskel i fantomsmerter i op til 12 uger. Dette studie havde en større deltagergruppe (n=57), som var delt i en hhv. interventionsgruppe og en placebokontrolgruppe gennem hele studiet, og var kun støttet af det producerende firma med levering af strømperne. De konkluderer således, at Farabloc ikke ser ud til at virke mod fantomsmerter (Hsiao et al., 2012).

DISKUSSION

Fantomsmerter ses som anført hos 60-80 % af amputerede, og det er ønskværdigt med en sufficient og sikker behandling. Evidensen fra randomiserede kontrollerede studier er generelt sparsom, ydermere lider de fleste studier omhandlende fantomsmerter under metodiske fejl: antallet af inkluderede patienter er småt, randomiseringen og blindingen er enten ikke udført eller også udført utilstrækkeligt, der er oftest manglende kontrolgrupper og follow-up perioden er kort (Nikolajsen, 2012).

Den danske nationalvejledning til **medicinsk behandling** af neuropatiske smerter fra Institut for Rationel Farmakoterapi (Bach et al.), som også pro.medicin.dk (Handberg et al.) lægger sig op ad, er kort og klar: antidepressiv medicin enten i form af TCA (amitriptylin, nortriptylin, imipramin eller klomipramin) eller SNRI (venlafaxin eller duloxetin), den antiepileptiske medicin gabapentin og pregabalin eller den svage opioid tramadol (Bach et al.). IRF's nationalvejledning er lavet til neuropatiske smerter overordnet, men bruges således overført til fantomsmerter – der er derfor ingen specifik vejledning for fantomsmerter. Selvom flere metaanalyser har vist en effekt af ketamin og morfin, er de ikke anbefalelsesværdige i IRF's vejledning pga. bivirkninger – der anbefales i stedet tramadol. Dextromethophan anbefales heller ikke på trods af en mulig effekt, som dog er fundet på et spinkelt grundlag. Til sidst anbefales både amitriptylin og gabapentin, selvom der ikke er en klar effekt på fantomsmerter – her vægtes den dokumenterede effekt på andre neuropatiske smerter.

Kirurgi kan give smertelindring, denne oftest kortsigtet idet smerten fremkommer igen. SCS kan anvendes, såfremt anden behandling ikke har frembragt tilstrækkelig smertestillende effekt. Kirurgi er invasivt, dyrt og forbundet med risici, derfor er det sidste udvej og kun indiceret for en særlig patientgruppe (Nikolajsen, 2012).

Ikke-invasive behandlinger har den umiddelbare fordel, at de er fri for bivirkninger og komplikationer, desuden er de billige og kan nemt gentages efter behov. Disse behandlinger anbefales derfor forsøgt, om end evidensen på området dog primært stammer fra case-reporter (Nikolajsen, 2012) – en Cochrane metaanalyse (Mulvey et al., 2010) var ikke i stand til at vise nogen signifikant effekt af TENS, ydermere er der lavet en protokol omhandlende spejlterapi mv. (Plumbe et al., 2013), som vil kunne belyse evidensen endnu mere.

KONKLUSION

Ind til videre er der meget, som ikke vides med sikkerhed, når det kommer til fantomsmerter. Man ved ikke, hvem der udvikler fantomsmerter, og hvem der ikke gør. Desuden kender man heller ikke årsagen til smerterne, eller hvordan de opstår. Dertil er der mange teorier og generel bred enighed om, at de skyldes en kombination af flere årsager. Når det kommer til selve behandlingen af fantomsmerterne, er der foreslået mange forskellige, men disse er typisk baseret på små studier med metodiske fejl eller ikke udført på fantomsmerter, men neuropatiske- eller blot smerter generelt. Så længe der ikke er sufficente kliniske data, er de farmakologiske behandlingsvejledninger for de andre neuropatiske smerter udgangspunktet. Dette suppleret med andre ikke-invasive behandlinger som TENS og visuelle illusioner, som er sikre behandlinger, mens egentlig invasiv kirurgi er sidste udvej og forbeholdt en særlig patientgruppe grundet den risikofyldte natur af kirurgien. Det står således klart, at hvis behandlingen for fantomsmerter skal blive bedre, kræver det mere forskning inden for området. Der er brug for større og videnskabsteoretisk bedre studier på nuværende behandlinger for at belyse deres sande effekt. Desuden vil en yderligere (og endelig) forståelse af fantomsmerternes opståen og udvikling kunne give ophav til specifikke, målrettede og dermed bedre behandlinger.

LITTERATUR

- Alviar, M. J., Hale, T., & Dungca, M. (2011). Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. *Cochrane Database Syst Rev*(12), Cd006380. doi: 10.1002/14651858.CD006380.pub2
- Bach, F., Lunddorf, L., Metz, M., Kamp-Jensen, M., Jensen, M., & Wernberg, M. (27.10.2011). Neuropatiske smerter. *National rekommandationsliste*. Retrieved 02.08., 2014, from http://www.irf.dk/dk/rekommandationsliste/baggrundsnotater/nervesystemet_analgetika_og_psykofarmaka/atc-gruppe_n02a_n03a_og_n06a_-_neuropati.htm
- Diers, M., & Flor, H. (2013). [Phantom limb pain. Psychological treatment strategies]. *Schmerz*, 27(2), 205-211; quiz 212-203. doi: 10.1007/s00482-012-1290-x
- Fang, J., Lian, Y. H., Xie, K. J., & Cai, S. N. (2013). Pharmacological interventions for phantom limb pain. *Chin Med J (Engl)*, 126(3), 542-549.
- Flor, H., Nikolajsen, L., & Staehelin Jensen, T. (2006). Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci*, 7(11), 873-881. doi: 10.1038/nrn1991
- Handberg, G., Jensen, N., & Maagaard, R. (04.12.2013). Kroniske smertetilstande. *Sygdomme*. Retrieved 02.08., 2014, from <http://pro.medicin.dk/Sygdomme/Sygdom/318162>
- Hsiao, A. F., York, R., Hsiao, I., Hansen, E., Hays, R. D., Ives, J., & Coulter, I. D. (2012). A randomized controlled study to evaluate the efficacy of noninvasive limb cover for chronic phantom limb pain among veteran amputees. *Arch Phys Med Rehabil*, 93(4), 617-622. doi: 10.1016/j.apmr.2011.11.021
- Kern, U., Altkemper, B., & Kohl, M. (2006). Management of phantom pain with a textile, electromagnetically-acting stump liner: a randomized, double-blind, crossover study. *J Pain Symptom Manage*, 32(4), 352-360. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2006.04.006
- Knotkova, H., Cruciani, R. A., Tronnier, V. M., & Rasche, D. (2012). Current and future options for the management of phantom-limb pain. *J Pain Res*, 5, 39-49. doi: 10.2147/jpr.s16733
- Lund, B., Klamer, F., Garfelt, B., & Holmsen, H. (28.04.2010). Amputationer. *Lægehåndbogen*. Retrieved 02.08., 2014, from <http://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/fysmed-og-rehab/tilstande-og-sygdomme/rehabilitering/amputationer/>
- McCormick, Z., Chang-Chien, G., Marshall, B., Huang, M., & Harden, R. N. (2014). Phantom limb pain: a systematic neuroanatomical-based review of pharmacologic treatment. *Pain Med*, 15(2), 292-305. doi: 10.1111/pme.12283
- Moesker, A. A., Karl, H. W., & Trescot, A. M. (2014). Treatment of phantom limb pain by cryoneurolysis of the amputated nerve. *Pain Pract*, 14(1), 52-56. doi: 10.1111/papr.12020
- Mulvey, M. R., Bagnall, A. M., Johnson, M. I., & Marchant, P. R. (2010). Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for phantom pain and stump pain following amputation in adults. *Cochrane Database Syst Rev*(5), Cd007264. doi: 10.1002/14651858.CD007264.pub2

Nikolajsen, L. (2012). Postamputation pain: studies on mechanisms. *Dan Med J*, 59(10), B4527.

Nikolajsen, L., Black, J. A., Kroner, K., Jensen, T. S., & Waxman, S. G. (2010). Neuroma removal for neuropathic pain: efficacy and predictive value of lidocaine infusion. *Clin J Pain*, 26(9), 788-793.

Nikolajsen, L., & Jensen, T. S. (2001). Phantom limb pain. *Br J Anaesth*, 87(1), 107-116.

Niraj, S., & Niraj, G. (2014). Phantom limb pain and its psychologic management: a critical review. *Pain Manag Nurs*, 15(1), 349-364. doi: 10.1016/j.pmn.2012.04.001

Paulson, O., Gjerris, F., & Sørensen, P. (2010). *Klinisk neurologi og neurokirurgi* (5 ed.): FADL's forlag.

Plumbe, L., Peters, S., Bennett, S., Vicenzino, B., & Coppieters, M. (2013). Mirror therapy, graded motor imagery and virtual illusion for the management of chronic pain (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013(1). doi: 10.1002/14651858.CD010329

Seidel, S., Kasprian, G., Sycha, T., & Auff, E. (2009). [Mirror therapy for phantom limb pain--a systematic review]. *Wien Klin Wochenschr*, 121(13-14), 440-444. doi: 10.1007/s00508-009-1212-9

Subedi, B., & Grossberg, G. T. (2011). Phantom limb pain: mechanisms and treatment approaches. *Pain Res Treat*, 2011, 864605. doi: 10.1155/2011/864605

Vase, L., Nikolajsen, L., Christensen, B., Egsgaard, L. L., Arendt-Nielsen, L., Svensson, P., & Staehelin Jensen, T. (2011). Cognitive-emotional sensitization contributes to wind-up-like pain in phantom limb pain patients. *Pain*, 152(1), 157-162. doi: 10.1016/j.pain.2010.10.013

Viswanathan, A., Phan, P. C., & Burton, A. W. (2010). Use of spinal cord stimulation in the treatment of phantom limb pain: case series and review of the literature. *Pain Pract*, 10(5), 479-484. doi: 10.1111/j.1533-2500.2010.00374.x

Weeks, S. R., Anderson-Barnes, V. C., & Tsao, J. W. (2010). Phantom limb pain: theories and therapies. *Neurologist*, 16(5), 277-286. doi: 10.1097/NRL.0b013e3181edf128