

# Neuromodulation ved rehabilitering af rygmarsvsskade

Søren Bruno Elmgreen<sup>1</sup>, Søren Krogh<sup>1</sup>, Uffe Schou Løve<sup>2</sup>, Axel Forman<sup>3</sup> & Helge Kasch<sup>1</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Vestdansk Center for Rygmarsvsskade, Neurologisk Afdeling, Regionshospitalet Viborg

2) Mave-, Tarm- og Brystkirurgisk Afdeling, Regionshospitalet Viborg

3) Kvindesygdomme og Fødsler, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2019;181:V02190104

Antallet af nye tilfælde af rygmarsvsskade har i Danmark ligget stabilt på 130-160 årligt i en længere år-række; et nøjagtigt tal for prævalensen af rygmarsvsskade i Danmark kendes ikke med sikkerhed, men det anslås, at mindst 3.000 patienter lever med følgerne af rygmarsvsskade [1].

Langtidsoverlevelsen efter rygmarsvsskade er over de seneste 50 år bedret betydeligt, formodentlig som følge af bedre håndtering og behandling af dels akutte skader, og dels de mange komplikationer og følgesygdomme i forbindelse med kroniske rygmarsvsskader – i Danmark er påvist en tilsvarende udvikling i perioden 1953-1992, mens overlevelsen ikke er ændret signifikant herefter [2, 3].

Rygmarsvsskader klassificeres efter sværhedsgrad i komplette og inkomplette skader og afhængigt af skadens beliggende i tetraplegi ved skader på halshvirvelsøjlen og paraplegi ved skader på bryst- eller lændehvirvelsøjlen. Ved beskrivelse af rygmarsvsskader anvendes helt overvejende International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury indbefattet American Spinal Cord Injury Association Impairment Scale (AIS) (Tabel 1).

Foruden lammelse og reduceret følesans risikerer de ramte at få talrige sekundære komplikationer og følgesygdomme som direkte resultat af skaden [4]. Flere end 70% vil få forstyrrelse af blære- og tarmfunktionen, herunder detrusor-sfinkter-dyssynergi med risiko for vesikouretral refluks og påvirkning af nyrefunktionen. Kroniske smerter, spasticitet og ufrivillige muskelspasmer rammer desuden omkring 70% [5]. Næppe overraskende falder livskvaliteten drastisk efter en rygmarsvsskade – særligt smerter prædikerer ringe livstilfredshed, og 20-40% af de rygmarsvsskadede ud-

TABEL 1

American Spinal Cord Injury Association Impairment Scale-klassifikation.

Sværhedsgrad	Beskrivelse
Komplet	Ingen motorisk eller sensorisk funktion bevaret i nederste sakrale segment
Sensorisk inkomplet	Sensorisk funktion bevaret men ingen motorisk funktion under læsionsniveauet
Motorisk inkomplet	Nogen motorisk funktion under læsionsstedet bevaret men muskelstyrken ikke tilstrækkelig til at overvinde tyngden
Motorisk inkomplet	Nogen motorisk funktion under læsionsstedet bevaret Mindst halvdelen af nærmere udvalgte nøglemuskler kan overvinde tyngden
Normal	Normal motorisk og sensorisk funktion

vikler depression inden for 4-6 måneder efter skaden [6].

Muskellammelse og muskelatrofi efter rygmarsvsskade er dramatisk. Foruden den makroskopiske forandring sker der en omfattende ændring af musklernes kontraktile egenskaber som følge af ændring af deres fibersammensætning; op imod 90-95% af alle type I-fibre under skadens niveau omdannes til type IIa-/IIx-fibre [7, 8]. Fibertypeskiftet forårsages af ændringer i muskelfibrenes myosinfilamenter og har konsekvenser for genoptræningen, idet træningsintensitet og -mængde må tilpasses og i reglen reduceres, hvorved træningens gavnlige effekt nedsættes.

Sideløbende med muskelatrofien reduceres basalstofskiftet, og gradvist nedsættes kroppens fedtfrie masse hos rygmarsvsskadede [7]. Forandringerne disponerer til udvikling af fedme og fedtaflejring omkring de indre organer; ændringerne indebærer desuden, at op mod halvdelen af patienterne med paraplegi og to tredjedele af patienterne med tetraplegi udvikler nedsat glukosetolerans og insulinresistens, hvilket disponerer til sukkersyge. Samtidig ses der ofte forstyrrelser i fedtstofskiftet med reduceret niveau af højdensitetslipoprotein-kolesterol, forhøjet niveau af lavdensitetslipoprotein-kolesterol og accelereret åreforkalkning [9, 10].

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Patienter med rygmarsvsskade risikerer at få talrige komplikationer og følgesygdomme som direkte resultat af rygmarsvsskaden.
- ▶ Mange komplikationer og følgesygdomme kan helt eller delvist forhindres ved anvendelse af neuromodulation, herunder neuromuskulær elektrisk stimulation.
- ▶ Konventionelle strategier for rehabilitering af rygmarsvsskadede kan med fordel kombineres med neuromodulation.

Samlet set medfører de fysiologiske ændringer efter rygmarsvsskade, at morbiditet og mortalitet forårsaget af hjerte-kar-sygdom øges betydeligt hos patienterne, hvorfor der er behov for effektive behandlinger til reducere af omfanget af følgesygdomme efter rygmarsvsskade [11].

### REHABILITERING AF RYGMARVSSKADE

Rehabilitering af rygmarsvsskade tager afsæt i den internationale klassifikation af funktionsevne International Classification of Functioning, Disability, and Health (Figur 1), som anvendes dels til vurdering og beskrivelse af funktionsevnen hos den enkelte rygmarsvsskadede, og dels til udarbejdelse af individuelle rehabiliteringsplaner med henblik på at maksimere funktionsniveauet. Ændringer i kroppens normale funktion og anatomi som følge af rygmarsvsskade vil i større eller mindre omfang medføre begrænsninger i de ramtes aktiviteter. Medicinsk behandling, fysisk genoptræning, personlige faktorer og tilpasning af omgivelserne kan i et vist omfang kompensere for skaden.

Rehabiliteringsindsatsen beror overvejende på repetitiv træning af specifikke funktioner, f.eks. forflytninger og anvendelse af hjælpemidler eller progressiv styrketræning af svækket muskulatur [12]. Uagtet intensiv genoptræning viser de mest optimistiske opgørelser, at konverteringsraten for rygmarsvsskader klassificeret som AIS A i bedste fald er omkring 30% og sædvanligvis er lavere; konverteringen kan desuden sjældent overføres direkte til f.eks. genetablering af gangfunktionen [13].

### NEUROMODULATION VED REHABILITERING EFTER RYGMARVSSKADE

International Neuromodulation Society har defineret neuromodulation som ændring af nerveaktivitet via målrettet levering af stimuli, herunder elektrisk eller kemisk stimulering, til en udvalgt del af nervesystemet [14]. Umiddelbart er det klart, at definitionen også omfatter f.eks. implantation af baclofenpumper; vi behandler dog her alene elektrisk neuromodulation efter rygmarsvsskade.

Historisk har de smertelindrende egenskaber ved elektricitet været kendt allerede i oldtidens Egypten og Grækenland; den første egentlige beskrivelse stammer dog fra kejser Claudius' livlæge, Scribonius Largus, der i år 47 udgav en medicinsk håndbog *Compositiones*, hvor han bl.a. berettede om, hvordan stød fra en elektrisk rokke kunne lindre gigtsmerter og hovedpine.

Anvendelse af elektrisk strøm til behandling af kroniske smerter accelererede i 1960'erne, efter at Melzack & Wall offentliggjorde deres teori om smertemodulation i rygmarsven (Figur 2) [15]. Smerteteorien kom til at danne grundlaget for elektrisk stimulering af rygmarsvens bagstreng og senere dorsalrodsganglier samt

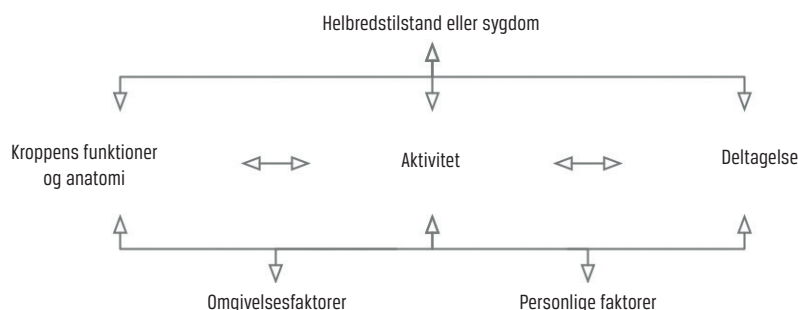
transkutan elektrisk nervestimulation, der siden er vel-etablerede og veldokumenterede metoder til lindring af ellers behandlingsrefraktære kroniske smerter [16, 17].

Elektrisk stimulation er i årtier blevet rutinemæssigt anvendt i behandling af sensomotorisk funktionsnedsættelse efter rygmarsvsskade, både som rygmarsvssstimulation og transkutan elektrisk nervestimulation. Helt overvejende har man dog benyttet neuromuskulær elektrisk stimulation, hvor muskelkontraktion fremkaldes kunstigt via overfladeelektroder, der aktiverer motoriske nervefibre.

Anvendt i træningsøjemed kan neuromuskulær elektrisk stimulation både vedligeholde og opbygge muskelmasse samt øge muskelfibrenes udholdenhed efter rygmarsvsskade; herved forebygges eller reduceres omfanget af mange af de u hensigtsmæssige muskel- og knogleforandringer, der opstår efter rygmarsvsskade [18, 19].

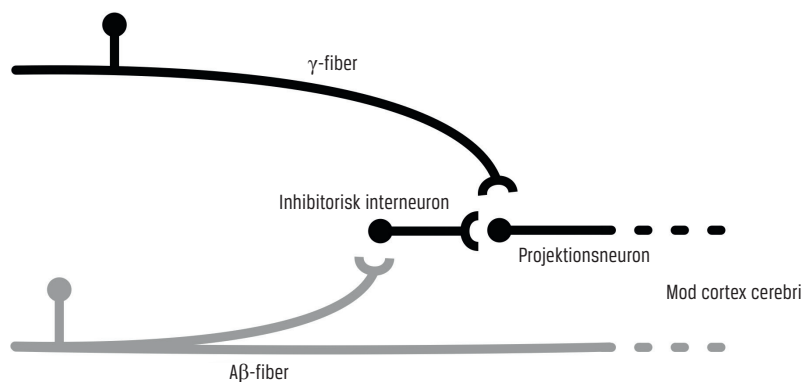
**FIGUR 1**

International Classification of Functioning, Disability, and Health, som anvendes til vurdering og beskrivelse af funktionsevnen hos den enkelte rygmarsvsskadede og udarbejdelse af individuelle rehabiliteringsplaner.



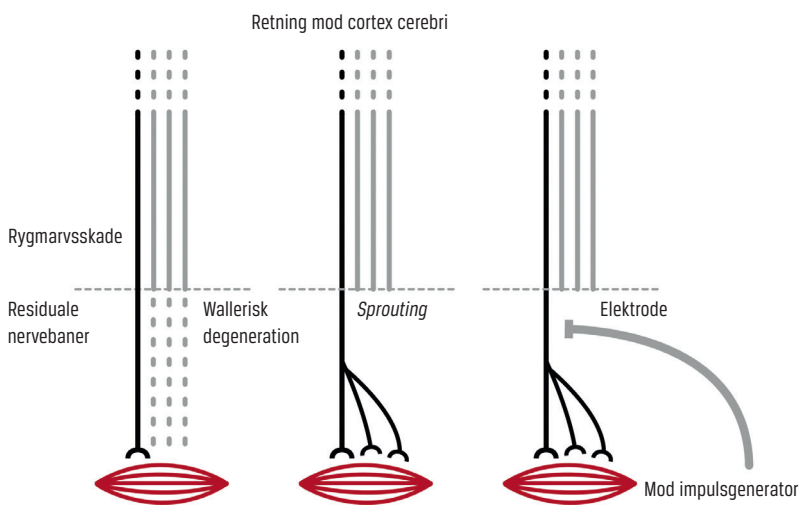
**FIGUR 2**

Melzack & Walls *gate control*-teori. Information fra tynde myeliniserede C-fibre (nociception) og store myeliniserede A $\beta$ -fibre (mekanoception) konvergerer på et enkelt projektiionsneuron i rygmarsven. Ved samtidig aktivering af C- og A $\beta$ -fibre inhiberes projektiionsneuronet via inhibitoriske interneuroner – porten lukkes for smerteimpulser.



FIGUR 3

Mulig mekanisme ved rygmarvsstimulation og *laparoscopic implantation of neuroprosthesis* ved rygmarvsskade. Læsioner af rygmarvens ascenderende og descenderende nervebaner afstedkommer wallerisk degeneration. Tilbageværende intakte nervebaner kan »sproute« og overtage innervationen af denerveret muskulatur, hvilket er grundlaget for fysisk genoptræning – omfanget er dog ikke nødvendigvis i en grad, så musklen opnår funktion. Elektrisk stimulation af disse hvilende nervebaner kan muligvis øge excitabiliteten af rygmarvens forhornsceller, så supraspinale signaler igen kan kontrollere musklen.



Neuromuskulær elektrisk stimulation kan desuden anvendes til opnåelse af funktionelle bevægelser, f.eks. sekventiel aktivering af lår- og hasemusklers som led i kredsløbstræning på en ergometercykel eller aktivering af underarms- eller skinnedemusklaturen ved støtte af gang- og gribefunktion – i reglen benævnes metoden da funktionel elektrisk stimulation [18]. Funktionel elektrisk stimulation kan ligeledes anvendes til kontrol af specifikke organforstyrrelser ved rygmarvsskade, f.eks. diafragmapacing ved vejrtrækningsbesvær, sakralnervestimulation ved overaktiv blæreforstyrrelse eller elektroejakulation.

#### FREMTIDIG NEUROMODULATION EFTER RYGMARVSSKADE

Hvor nuværende metoder til neuromodulation i det væsentligste sigter mod at kompensere for tabte funktioner, er det tillige muligt at anvende neuromodulation til at udnytte plasticiteten i nervesystemet. Transkraniell magnetisk stimulation (TMS) er en metode, hvor et afgrænset område af hjernebarken stimuleres med elektrisk strøm via et magnetfelt udløst af en kobberspole; repetitiv TMS kan fremkalde plastiske ændringer i hjerne og rygmarv, hvorved langvarige funktionelle ændringer kan induceres.

Undersøgelser har bl.a. vist, at TMS kan reducere ikkesmertende fantomsensationer og centrale neuropatiske smerter hos personer med rygmarvsskade,

mens repetitiv TMS over den motoriske hjernebark kan reducere spasticitet hos rygmarvsskadede [20, 21]. Ligeledes kan effekten af konventionelle træningsmodaliteter augmenteres ved samtidig anvendelse af TMS [20, 21].

Analog til TMS er transkraniell elektrisk stimulation, hvor en svag jævn- eller vekselstrøm via overfladeelektroder fokuseres over bestemte områder af hjernebarken, herved kan excitabiliteten af de pågældende nerveceller moduleres. Metoden er mere sparsomt undersøgt end TMS, men syntes at have en tilsvarende effekt på neuropatiske smerter – anvendt både selvstændigt og i kombination med anden smertelindring [22].

Herudover har man i en mindre pilotundersøgelse kunnet påvise, at transkraniell elektrisk stimulation i kombination med robotassisteret gangtræning hos rygmarvsskadede var bedre end gangtræning alene; ydermere syntes transkraniell elektrisk stimulation at kunne øge træningsudholdenhed hos både raske og rygmarvsskadede [23, 24].

Implantation af pulsgenerator og stimulationskathetre til enten perifer nervestimulation eller rygmarvsstimulation har ligeledes været forsøgt med bemærkelsesværdige resultater.

Forskningsgrupper i USA og Schweiz har efter åben implantation af pladeelektroder over rygmarvens lumbale del kunnet inducere bevægelser af underekstremiteterne ved hjælp af elektrisk stimulation af bagstregene hos personer med rygmarvsskade; metoden synes ikke overraskende at afhænge af rygmarvsskadens sværhedsgrad, men er i lettere tilfælde (AIS C og D) kan man etablere stand- og gangfunktion samt viljestyret bevægelse [25, 26].

Lignende resultater er opnået ved *laparoscopic implantation of neuroprosthesis*-proceduren, hvor stimulationskathetre implanteres laparoskopisk langs dele af nn. femoralis og ischiadici i bækkenet hos rygmarvsskadede. I en retrospektiv serie med 18 patienter fandt forfatteren, at standfunktion kunne opnås hos 12 rygmarvsskadede patienter og yderligere seks opnåede selvstændig gangfunktion op til 18 år efter skaden [27].

Virkningsmekanismerne er ingenlunde klarlagt. Rekruttering af tilbageværende intakte hvilende nervebaner har været foreslået (Figur 3), mens man i andre teorier peger på, at tilstedeværelsen af automatiserede rygmarvskredsløb kan skabe koordineret motorisk aktivitet i fravær af supraspinal kontrol [28, 29]. Grundantagelsen er, at elektrisk stimulation af rygmarven lokalt eller via ortodrom afferent- eller antidrom efferent-nervestimulation segmentalt øger excitabiliteten af rygmarven, og derved sænker tærsklen for motorisk output fra motoriske forhornsceller.

## KONKLUSION

Neuromodulation kan forbedre funktionsniveauet hos rygmærskadede væsentligt. Når konventionel genoptræning kombineres med neuromuskulær elektrisk stimulation kan effekten af rehabiliteringsindsatsen øgtes, hvorved byrden af komplikationer og følgesygdomme reduceres. Kliniske og forskningsbaserede teknikker til modulering af aktiviteten i perifere nerver, rygmær og hjerne synes endvidere at give anledning til spirende optimisme for genoprettelse af funktionstab efter rygmærskade – selv mange år efter, at skaden er opstået.

## SUMMARY

Søren Bruno Elmgreen, Søren Krogh, Uffe Schou Løve, Axel Forman & Helge Kasch:

Neuromodulation in spinal cord injury rehabilitation  
Ugeskr Læger 2019;181:Vo21910104

Suffering a spinal cord injury is a devastating event often entailing a significant and demanding inpatient rehabilitation regime to improve the level of functioning post-injury. Neuromodulation has been applied in spinal cord injury rehabilitation for decades and carries promise for ameliorating the chronic complications associated with lesions of the spinal cord. Conventional methods of rehabilitation may be augmented by different modes of neuromodulation offering better rehabilitation outcomes, and combining techniques not currently in clinical use may convey additional benefits.

**KORRESPONDANCE:** Søren Bruno Elmgreen. E-mail: soerje@rm.dk

**ANTAGET:** 8. maj 2019

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 24. juni 2019

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen

## LITTERATUR

- Noe BB, Mikkelsen EM, Hansen RM et al. Incidence of traumatic spinal cord injury in Denmark, 1990-2012: a hospital-based study. *Spinal Cord* 2015;53:436-40.
- Noe BB, Stapelfeldt CM, Parner ET et al. Survival after traumatic spinal cord injury in Denmark: a hospital-based study among patients injured in 1990-2012. *Spinal Cord* 2017;55:373-7.
- Frankel HL, Coll JR, Charlifue SW et al. Long-term survival in spinal cord injury: a fifty year investigation. *Spinal Cord* 1998;36:266-74.
- Lundberg AS, Andersen MK, Kasch H et al. Patienter med rygmærskade har mange følgetilstande. *Ugeskr Læger* 2015;177:V06150476.
- Andresen SR, Biering-Sørensen F, Hagen EM et al. Pain, spasticity and quality of life in individuals with traumatic spinal cord injury in Denmark. *Spinal Cord* 2016;54:973-9.
- Craig A, Tran Y, Middleton J. Psychological morbidity and spinal cord injury: a systematic review. *Spinal Cord* 2009;47:108-14.
- Gorgey AS, Dolbow DR, Dolbow JD et al. Effects of spinal cord injury on body composition and metabolic profile – part I. *J Spinal Cord Med* 2014;37:693-702.
- Biering-Sørensen B, Kristensen IB, Kjaer M et al. Muscle after spinal cord injury. *Muscle Nerve* 2009;40:499-519.
- Sezer N. Chronic complications of spinal cord injury. *WJO* 2015;6:24-11.
- Qin W, Bauman WA, Cardozo C. Bone and muscle loss after spinal cord injury: organ interactions. *Ann NY Acad Sci* 2010;1211:66-84.
- Hartkopp A, Brønnum-Hansen H, Seidenschner A-M et al. Survival and cause of death after traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord* 1997;35:76-85.
- Harvey LA. Physiotherapy rehabilitation for people with spinal cord injuries. *J Physiother* 2016;62:4-11.
- El Tecle NE, Dahdaleh NS, Bydon M et al. The natural history of complete spinal cord injury: a pooled analysis of 1162 patients and a meta-analysis of modern data. *J Neurosurg Spine* 2018;28:436-43.
- Thomson S, red. Neuromodulation defined. International Neuromodulation Society, 2013. <https://www.neuromodulation.com/neuromodulation-defined> (5. dec 2018).
- Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965;150:971-9.
- Bi X, LV H, Chen B-L, et al. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on pain in patients with spinal cord injury: a randomized controlled trial. *J Phys Ther Sci* 2015;27:23-5.
- Johnson M. Transcutaneous electrical nerve stimulation: mechanisms, clinical application and evidence. *Rev Pain* 2007;1:7-11.
- Ho CH, Triolo RJ, Elias AL et al. Functional electrical stimulation and spinal cord injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2014;25:631-54-ix.
- Gorgey AS, Dolbow DR, Dolbow JD et al. The effects of electrical stimulation on body composition and metabolic profile after spinal cord injury – Part II. *J Spinal Cord Med* 2015;38:23-37.
- Kumru H, Benito-Penalva J, Valls-Sole J et al. Placebo-controlled study of rTMS combined with Lokomat gait training for treatment in subjects with motor incomplete spinal cord injury. *Exp Brain Res* 2016;234:3447-55.
- Benito J, Kumru H, Murillo N et al. Motor and gait improvement in patients with incomplete spinal cord injury induced by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *Top Spinal Cord Inj Rehabil* 2012;18:106-12.
- Moreno-Duarte I, Morse LR, Alam M et al. Targeted therapies using electrical and magnetic neural stimulation for the treatment of chronic pain in spinal cord injury. *Neuroimage* 2014;85:1003-13.
- Raithatha R, Carrico C, Powell ES et al. Non-invasive brain stimulation and robot-assisted gait training after incomplete spinal cord injury: a randomized pilot study. *NeuroRehabilitation* 2016;38:15-25.
- Edwards DJ, Cortes M, Wortman-Jutt S et al. Transcranial direct current stimulation and sports performance. *Front Hum Neurosci* 2017;11:243.
- Angeli CA, Boakye M, Morton RA et al. Recovery of over-ground walking after chronic motor complete spinal cord injury. *N Engl J Med* 2018;379:1244-50.
- Wagner FB, Mignardot J-B, le Goff-Mignardot CG et al. Targeted neurotechnology restores walking in humans with spinal cord injury. *Nature* 2018;563:65-71.
- Possover M. The LION procedure to the pelvic nerves for recovery of locomotion in 18 spinal cord injured peoples – a case series. *Surg Technol Int* 2016;29:19-25.
- Kambi N, Halder P, Rajan R et al. Large-scale reorganization of the somatosensory cortex following spinal cord injuries is due to brainstem plasticity. *Nat Commun* 2014;5:3602.
- Kiehn O. Locomotor circuits in the mammalian spinal cord. *Annu Rev Neurosci* 2006;29:279-306.