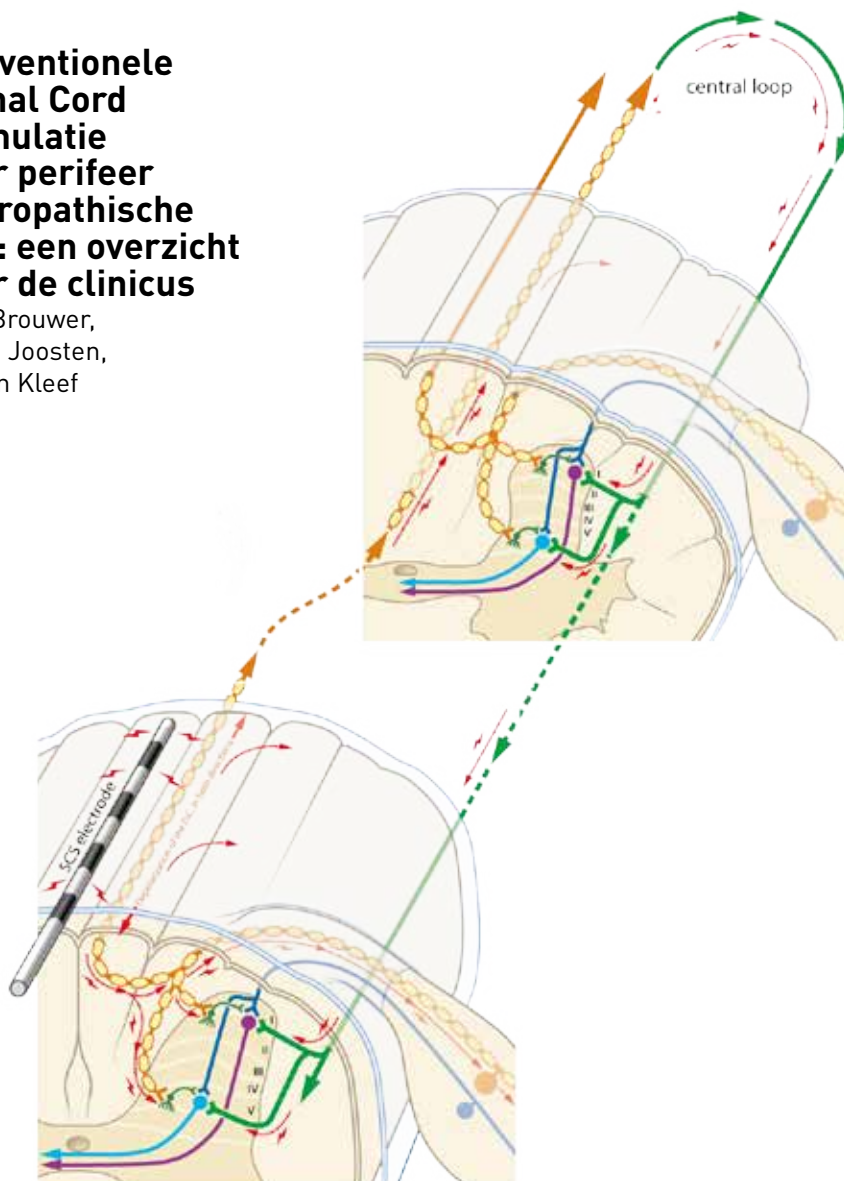


Nederlands tijdschrift voor

anesthesiologie

Conventionele Spinal Cord Stimulatie voor perifeer neuropathische pijn: een overzicht voor de clinicus

B.A. Brouwer,
E.A.J. Joosten,
M. van Kleef



volume 30,
juni 2017

3

- **Wij zouden u graag willen helpen, maar kunnen dat helaas niet...**
M. Klimek,
H.P.A. van Dongen
- **Postoperatieve pijn en functioneel herstel na gewrichtsvervangende chirurgie: No pain, no gain...**
R. van Beek, G.C. Huitema,
J.W. Hol, J.B. Bijker
- **Stress and pain in muscles and brain:**
R. Luijckx, R. Lousberg,
C.J. Vossen
- **The supraclavicular approach of the subclavian vein in children, a review of the literature. Is it a safe and feasible technique for central venous cannulation?**
K.B.M.S.L. Leong, R. Eijk,
C. Neeleman, J. Lemson
- **Epidural versus patient-controlled analgesia in colorectal surgery: a review**
A.W. Hindriks-Keegstra,
E. Stortelder, M. Rinia,
J. Geurts



Prof. Dr. E.A.J. Joosten, *hoofdredacteur*

Officiële uitgave van
de Nederlandse Vereniging
voor Anesthesiologie

inhoud

Nederlands tijdschrift voor

anesthesiologie

Schematische weergave van het Gate Control netwerk en de werking van Ruggenmergstimulatie in behandeling van neuropathische pijn. (bron: Figuur 3, overzichtsartikel Brouwer, NTvA 2017; 30: 86-94)

editorial**78****Een zwaluw maakt nog geen zomer**

E.A.J. Joosten

waan van de dag**79****Wij zouden u graag willen helpen, maar kunnen dat helaas niet...**

M. Klimek, H.P.A. van Dongen

onderzoek**81****Postoperatieve pijn en functioneel herstel na gewrichtsvervangende chirurgie: No pain, no gain...**

R. van Beek, G.C. Huitema, J.W. Hol, J.B. Bijker

overzichtsartikel**85****Conventionele Spinal Cord Stimulatie voor perifeer neuropathische pijn: een overzicht voor de clinicus**

B.A. Brouwer, E.A.J. Joosten, M. van Kleef

samenvatting**94****Stress and pain in muscles and brain: developing psychophysiological paradigms to examine stress and pain interactions**

R. Luijckx, R. Lousberg, C.J. Vossen

onderzoek**100****The supraclavicular approach of the subclavian vein in children, a review of the literature. Is it a safe and feasible technique for central venous cannulation?**

K.B.M.S.L. Leong, R. Eijk, C. Neeleman, J. Lemson

overzichtsartikel**105****Epidural versus patient-controlled analgesia in colorectal surgery: a review**

A.W. Hindriks-Keegstra, E. Stortelder, M. Rinia, J. Geurts

colofon

Het Nederlands Tijdschrift voor Anesthesiologie is het officiële orgaan van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie. Het stelt zich ten doel om door middel van publicatie van overzichtsartikelen, klinische en laboratoriumstudies en casuïstiek, de verspreiding van kennis betreffende de anesthesiologie en gerelateerde vakgebieden te bevorderen.

REDACTIE

Hoofdredacteur: Prof. Dr. E.A.J. Joosten.
Redacteurs: Dr. P. van Beest, Dr. J. Bijker, Dr. A. Bouwman, Dr. P. Bruins, Prof. Dr. A. Dahan, Dr. H. van Dongen, Dr. L. van Eijk, Dr. J.P. Hering, Dr. S. Dieleman, Dr. J.S. Jainandunsing, Prof. Dr. M.W. Hollmann, Dr. R.V. Immink, Dr. M. Klimek, Dr. A. Koopman, Dr. F. Van Lier, Prof. Dr. S.A. Loer, Prof. Dr. B. Preckel, Prof. Dr. G.J. Scheffer, Dr. M.F. Stevens, Dr. B. in 't Veld, Dr. M. van Velzen, Prof. Dr. K. Vissers.

Voor informatie over adverteren en het reserveren van advertentieruimte in het Nederlands Tijdschrift voor Anesthesiologie: Congressbureau Breener. T 026 202 20 63 / Email sales@breener.nl

REDACTIE-ADRES

Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie
 Domus Medica, Mercatorlaan 1200, 3528 BL
 Utrecht; www.anesthesiologie.nl

INZENDEN VAN KOPIJ

Richtlijnen voor het inzenden van kopij vindt u op www.anesthesiologie.nl of kunt u opvragen bij de redactie of de uitgever: ntva@anesthesiologie.nl

OPLAGE

2.500 exemplaren, 5x per jaar

Het NTvA wordt uitsluitend toegezonden aan leden van de NVA. Adreswijzigingen: Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie, Postbus 20063, 3502 LB Utrecht, T 030-2823385, F 030-2823856, Email nva@anesthesiologie.nl

PRODUCTIE

Eldering Studios:
 Ontwerp: Dimitry de Bruin
 Eindredactie & bladcoördinatie:
 Monique de Mijntenaere

AUTEURSRECHT EN
AANSPRAKELIJKHEID

Nederlands Tijdschrift voor Anesthesiologie® is een wettig gedeponeerd woordmerk van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie. Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming.

editorial

E.A.J. Joosten, Prof. Dr.
 Hoofdredacteur NTvA
 Maastricht UMC+
bert.joosten@mumc.nl

Een zwaluw maakt nog geen zomer

Geachte lezer,
 Enkele maanden geleden kwam bij mij thuis de eerste zwaluw over vliegen. Het was mooi weer en dat belooft wat, dacht ik. Maar zoals het spreekwoord zegt: "Een zwaluw maakt nog geen zomer", en dus is voorzichtigheid geboden. Dit gaat ook op voor onderzoek. Binnen klinisch en translationeel onderzoek wordt de eerste aanzet meestal gevormd door een observatie. De clinicus merkt iets op en vraagt zich vervolgens af hoe dat nou kan. Is dit iets opvallends? Is dit iets waar extra aandacht aan geschonken moet worden? Goede vragen. Maar zo'n observatie betekent nog geen therapie. Er zijn dus meer zwaluwen nodig!!
 Vanuit die eerste observatie kan een grotere klinische studie worden opgezet maar er kan ook een terugkoppeling plaatsvinden naar de experimentele arena. Onderzoek naar het onderliggend mechanisme kan namelijk inzicht opleveren en daarmee een verklaring geven voor de oorspronkelijke observatie. Uiteindelijk zeggen we dan met zijn allen: "Onze zomer begint pas als we evidence hebben." Er dient dus meer te gebeuren: bijvoorbeeld ondersteuning van de initiele observatie door evidence op basis van randomized clinical trials (=de gouden standaard) in het pijnonderzoek. In het hoofdartikel van dit issue (Brouwer en collega's uit Maastricht) wordt een realistisch overzicht gegeven over de evidence die er is (en niet is!!) met betrekking tot de werking van ruggenmergstimulatie bij verschillende indicaties. Ofschoon ruggenmergstimulatie een veel gebruikte



therapie is, blijkt dat er nog steeds relatief weinig evidence - laat staan inzicht in het onderliggende mechanisme - is. Als onderzoekers moeten we ons verder altijd blijven afvragen wat de verzamelde evidence betekent en op basis van welke

criteria deze verzameld is. Welke vragenlijst of schaal hebben we gebruikt en is deze eigenlijk wel representatief? Of kan dit beter? Of moeten we een andere schaal gaan gebruiken? In de bijdrage van van Beek en collega's uit Hoorn, Amsterdam en Ede, wordt nog eens kritisch gekeken naar de methoden om pijn dan wel functioneel herstel te meten na gewrichtsvervangende operaties. Evidence kan daarnaast ook verzameld worden op basis van systematische reviews en meta-analyses en de zgn. 'Big Data Analyses'. Ook daarvan twee voorbeelden in dit issue: de bijdrages van Hindriks-Keegstra en collega's uit Utrecht en Arnhem over keuze voor pijnstillingsstrategie bij colorectale chirurgie, en de bijdrage van Leong en collega's uit Nijmegen over de veiligheid en feasibility van de supraclaviculaire benadering van de vena subclavia en centraal veneuze katheterisatie bij kinderen. Alle bijdrages in dit issue geven voorbeelden van het verzamelen of presenteren van evidence en ondertussen heb ik toch al heel wat zwaluwen geteld.

Al met al, hier mijn voorstel: lees dit issue op uw gemak en vraag u dan af: "Is de zomer nu echt begonnen?" Ik wens u, namens de gehele redactie, veel leesplezier,

Bert Joosten, hoofdredacteur

waan van de dag

¹ Dr., Erasmus MC, Rotterdam

² Dr., St. Antonius Ziekenhuis, afdeling Anesthesiologie, Nieuwegein

CONTACTINFORMATIE

St. Antonius Ziekenhuis

Postbus 2500

3430 EM Nieuwegein

Email h.dongen@antoniuziekenhuis.nl

Wij zouden u graag willen helpen, maar kunnen dat helaas niet...

M. Klimek ¹

H.P.A. van Dongen ²

“A fool with a tool is still a fool”- dit gezegde kennen wij. Maar hoe ziet het andersom eruit? Een specialist zonder tool... die kan eigenlijk ook niet meer zo veel! Wij hebben ons werktuig gewoon nodig. En dan bedoel ik in dit geval niet de laryngoscoop of het echo-apparaat maar gewoon onze medicijnen.

Reageert u nog verbaasd als er weer zo een mail van de apotheek komt, dat “voor nog onbepaalde tijd” het een of ander geneesmiddel niet leverbaar is en dat het met mogelijke alternatieven ook lastig is? Wij zijn er inmiddels helaas aan gewend geraakt - het hoort bij de waan van de dag.

Vijftien jaar terug werden wij nog met enig regelmaat bezocht door vertegenwoordigers van een aantal farmaceutische bedrijven, die ons de bijzonderheden van hun producten wilden uitleggen. Inmiddels is het aantal bezoeken drastisch afgenomen en daarnaast komen de vertegenwoordigers al lang niet meer alleen voor de producten: nagenoeg alle middelen die wij in de anesthesie gebruiken zijn al zo lang op de markt, dat er ook generica beschikbaar zijn. Hierdoor kennen wij de producten met hun bijzonderheden niet alleen best goed, maar zijn ook de prijzen dermate onder druk komen staan, waardoor de marge voor de producent vrij klein zijn. Waarschijnlijk daardoor werd de een na de andere vertegenwoordiger wegbezuinigd.

Geneesmiddelen in de anesthesie zijn voor de producent niet aantrekkelijk.



Als het goed is worden sedativum en spierverlappers eenmalig gebruikt en houdt de pijnstilling meestal niet later op dan op dag 5 postoperatief. Dit is heel anders dan bij een antihypertensivum, een cholesterolverlager of een hormoonsubstitutie-therapie, die patiënten regelmatig vanaf het eerste voorschrijven tot aan het einde van hun leven zullen innemen.

Het is bekend dat door de toegenomen vraag uit landen zoals Indië en China de druk op de markt en de

vraag naar grondstoffen is toegenomen. Soms berust het leveringsprobleem gewoon op grondstoffentekort. Een ander fenomeen is dat de farmaceutische industrie haar productiestraten voor een groot deel in landen heeft die een laag loonniveau kennen. Ondanks alle standaardisering van die productieprocessen en alle zorgvuldigheid die er toegepast wordt, gebeurt het alsnog met enig regelmaat, dat er verstoringen van het productieproces optreden. En als dan een farmaceutisch bedrijf moet kiezen welk middel

zij dan wel of niet produceren dan krijgen regelmatig middelen die meer winstperspectief bieden de voorkeur.

Voordat een stil gelegde productieketen weer draait zijn een heleboel kwaliteitscontroles verplicht. Dit laatste is begrijpelijk want wij hebben behoefte aan betrouwbare en veilige geneesmiddelen. Dit betekent in de praktijk wel dat tussen stoppen en officieel hervatten van de productie soms maanden kunnen liggen. Ook als de productie van het anesthesiemiddel dan weer op gang is gekomen moeten wij ons beseffen dat het om een wereldmarkt gaat. En ook hier is begrijpelijk dat een gemiddeld farmaceutisch bedrijf (die niet per se als liefdadigheidsinstelling bekend staat) eerst die markten belevt waar de winstmarge hoog is. In Nederland is door samenwerking tussen de ziekenhuizen, maar ook door invloed

van andere instanties, het prijsniveau voor veel geneesmiddelen lager dan in omliggende landen.

Gezien deze achtergronden is het niet echt verrassend dat wij regelmatig te horen krijgen dat een middel helaas niet leverbaar is. Op sociale forums op het internet verspreidt zich die informatie vlot en goede apotheken proberen hierdoor via een dynamisch voorraadsbeheer nog even op in te spelen. Gelukkig komen wij hier tot nu toe ergens nog altijd uit ("zo nodig gaan wij terug naar ether"), maar er is geen twijfel: deze toestand vraagt om verandering!

De FDA heeft een eigen website, waar men in ieder geval de actuele en recente tekorten kan traceren (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/default.cfm>). Verschillende artikelen in de afgelopen jaren zijn in de internationale journals over

dit onderwerp verschenen [1-3] De strekking blijft dezelfde: maak dit onderwerp bespreekbaar en wees helder over de impact op de (veiligheid van de) zorg! Bundel de krachten van apothekers, artsen, patiënten en overheid en probeer zo samen met (en niet tegen) de industrie voor een oplossing te zorgen. In Nederland is hierover nog niet zo veel te lezen of te horen, maar een ding is zeker: het volgende leveringsprobleem komt er zeker aan. Helaas.

REFERENTIES

1. Jensen V., Rappaport B.A.: The reality of drug shortages - The case of the injectable agent Propofol. *NEJM* 2010;363:806-7.
2. De Oliveira G.S., Theilken L.S., McCarthy R.J.: Shortage of perioperative drugs: Implications for anesthesia practice and patient safety. *Anesthesia&Analgesia* 2011;113:1429-35.
3. De Oliveira G.S., McCarthy R.J.: Drug shortages in perioperative medicine: Past, present or future? *Anesthesia&Analgesia* 2015;121:259-61.

onderzoek

- 1 Westfriesgasthuis, Hoorn
- 2 OLVG, Amsterdam
- 3 Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede

CONTACTINFORMATIE

R. van Beek, anesthesioloog
 Westfriesgasthuis
 Postbus 600
 1620 AR Hoorn
 Email R.vanBeek@westfriesgasthuis.nl
 T +31 (0)229 257257
 Belangenverstrengeling: geen
 Financiële ondersteuning: geen

Postoperatieve pijn en functioneel herstel na gewrichtsvervangende chirurgie: No pain, no gain...

R. van Beek, anesthesioloog¹

G.C. Huitema, orthopedisch chirurg¹

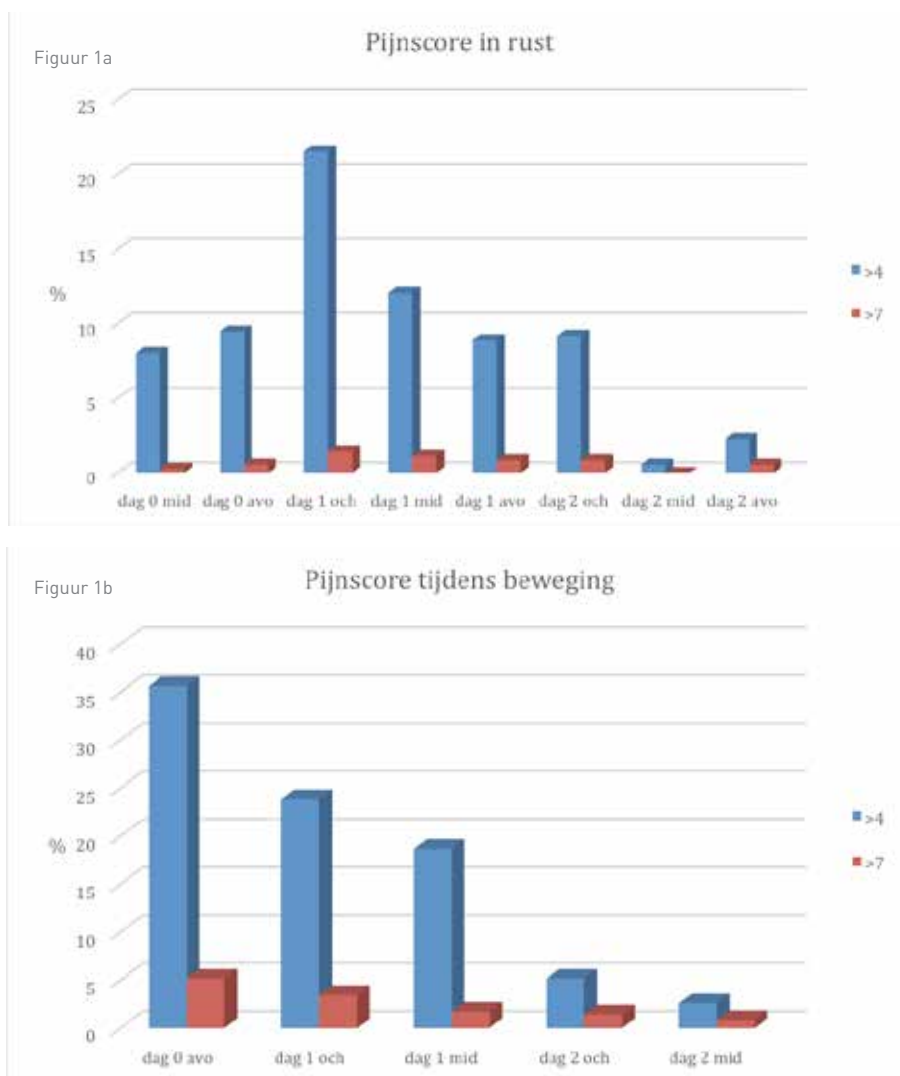
J.W. Hol, Dr., anesthesioloog²

J.B. Bijker, Dr., anesthesioloog³

SAMENVATTING Na plaatsing van een heup of knie prothese is pijnstilling een anesthesiologische uitdaging. Pijn meten is een kwaliteitsindicator voor de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), maar er is nog weinig aandacht voor het meten van functioneel herstel. In een Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocol is vroege mobilisatie van groot belang. Pijnstilling kan echter de mobilisatie in de weg staan. In de literatuur is een Numeric Rating Scale (NRS) score voor de pijn bij 4 het omslagpunt tussen draaglijke en ondraaglijke pijn. Als aan de patiënt zelf gevraagd wordt of de pijn draaglijk is wordt dit omslagpunt niet terug gevonden. Een NRS van 5 kan als draaglijk ervaren worden, en een NRS van 2 als ondraaglijk. Daarmee lijkt de NRS een ongeschikt instrument voor kwaliteitsmeting van pijnbestrijding. De aanvullende vraag of de pijn acceptabel is of dat meer pijnstilling gewenst is lijkt de pijnbestrijding doelmatiger te maken. Interactieve media kunnen hierbij een nuttige rol spelen. Zo is er positieve ervaring opgedaan met een pijn-app die de patiënt zelf op zijn mobiele telefoon kan installeren, en waarmee hij of zij kan aangeven wanneer pijn ondraaglijk is. De pijnverpleegkundige krijgt hiervan dan bericht en kan sneller en gerichtere actie ondernemen.

ABSTRACT Postoperative pain after a total hip or knee arthroplasty is challenging for the anaesthesiologist. Pain measurement is a quality indicator, which is enforced by the Dutch Health Care Inspectorate. In an Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocol, early mobilisation is crucial. Pain treatment may however reduce the ability to walk. Traditionally, a score of 4 on a Numerical Rating Scale (NRS) for pain is considered as the threshold of bearable pain. However, if the patient is asked to rate his pain on a NRS as bearable or unbearable this threshold is no longer found. The NRS seems to be an unsuitable instrument to measure the quality of pain treatment. The additional question whether the pain is bearable or unbearable seems to be more effective in pain treatment. Interactive media can play a part in this. There is mounting experience with a pain app that patients can install on their mobile phone. If the pain is unbearable a message is sent and the pain management nurse can take appropriate action.

Keywords: arthroplastie, enhanced recovery, mobilisatie, pijn, pijnmeting.



Figuur 1. Pijnscores is rust (a) en bij beweging (b) op verschillende tijdstippen na een totale heup of knieprothese (n=348)

Inleiding

Postoperatieve pijnstilling na het plaatsen van een totale knie of heupprothese is een dagelijks terugkerend dilemma voor de anesthesioloog. Enerzijds is het belangrijk om postoperatieve pijn zo goed mogelijk te bestrijden, anderzijds kan zowel invasieve als non-invasieve pijnbestrijding een negatief effect hebben op de mate waarin de patiënt in staat is om kort na de operatie te mobiliseren. In dit artikel wordt besproken waarom het belangrijk is om, naast postoperatieve pijn, ook aandacht te hebben voor functioneel herstel. Duidelijk wordt wat de huidige richtlijnen zijn in Nederland met betrekking tot postoperatieve pijnmeting en er wordt een voorstel gedaan voor een doelmatiger manier van pijnmeting.

IGZ indicator pijn

Kwaliteitsindicatoren worden gebruikt om te bepalen welke thema's in een ziekenhuis extra aandacht behoeven of nader onderzoek vragen. De Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA) heeft een richtlijn opgesteld, waarin zowel postoperatieve pijnmeting als medicatieadviezen aan de orde komen. De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) toetst in hoeverre onze richtlijn wordt nageleefd. De criteria zijn vastgelegd in de Basis-set Medisch Specialistische Zorg Kwaliteitsindicatoren 2017 en worden jaarlijks herzien. Deze stelt dat het structureel meten van pijnintensiteit (pijnscore) met een Visual Analogue Scale (VAS), Numerical Rating Scale (NRS) of Verbal Rating Scale (VRS) bijdraagt aan de effectiviteit van de

pijnbehandeling. Een pijnscore van minder dan 4 (op een schaal van 1 tot 10) geeft acceptabele pijn aan, een pijnscore van 4 tot en met 7 matig tot ernstige pijn en een pijnscore van boven de 7 ernstige pijn. Het beperken van het aantal patiënten met een pijnscore boven de 7 op enigerlei tijdstip na de ingreep is verlaten als indicator, maar wordt in veel ziekenhuizen nog steeds gebruikt voor het meten van de kwaliteit van zorg.

Kenmerken van Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)

Het ERAS protocol werd ontwikkeld in 2001 door een groep chirurgen [1]. Eerder was al fast-track chirurgie beschreven, maar de groep wilde de nadruk meer leggen op kwaliteit van herstel dan op snelheid. Hiervoor was

	Dag 0	POD1 en verder
Routine medicatie	Paracetamol 4dd 1000 mg Naproxen 2dd 500 mg Gabapentine 2dd 300 mg Dexamethason 0.15 mg/kg bij incisie Ondansetron 2dd 4 mg	Paracetamol 4dd 1000 mg Naproxen 2dd 500 mg Gabapentine 2dd 300 mg Ondansetron 2dd 4 mg
Rescue medicatie	Piritramide 4dd 15 mg s.c.	Oxycodon 6 dd 5 mg p.o.

Tabel 1. Een voorbeeld van een multimodaal analgetisch beleid. Routine en rescue medicatie op de operatiedag (dag 0) en postoperatieve dag 1 (POD1) en verder.

een multidisciplinaire en multimodale aanpak nodig van factoren die dit herstel en ontslag in de weg stonden. Zo probeert het ERAS protocol onder andere de toediening van parenterale pijnstilling, intraveneuze vloeistoffen en immobiliteit te beperken [2]. Het is juist de snelle mobilisatie en het hervatten van eten en drinken, waardoor achteruitgang in de algemene conditie van patiënten wordt voorkomen [3]. Vroege mobilisatie, gedefinieerd als het zo snel mogelijk na de operatie uit bed komen en eventueel lopen, kan complicaties als diep veneuze trombose, longembolie, pneumonie, obstipatie en urineretentie voorkomen [4, 5]. Vroege mobilisatie verbetert ook de indicatoren voor de functionele status en de cardiovasculaire uitkomsten [6]. Hoewel het initiële ERAS-protocol aanvankelijk voor colon resecties werd opgesteld, zijn inmiddels meerdere richtlijnen door de in 2010 opgerichte ERAS Society ontwikkeld. Een richtlijn voor heup- en knievervangende is op dit moment in ontwikkeling [2].

Overwegingen bij totale heup en knieprothesen

Een recente systematische review naar de effecten van vroege mobilisatie na totale heup of totale knie operatie laat zien dat vroege mobilisatie de opnameduur verkort en dat de beweeglijkheid van het gewricht, het looppatroon, het evenwicht en de spierkracht verbetert ten opzichte van een controle groep [7]. Uitkomstmaten die iets zeggen over activiteiten (Oxford Knee Score en de VAS) en kwaliteit van leven (EQ-5D) laten ook grotere winst zien van vroege mobilisatie ten opzichte van een controle groep [8-11]. Peroperatief heeft regionale anesthesie de voorkeur boven algehele anesthesie [10].

Ook bij patiënten die een heup of knieprothese krijgen is het belangrijk om een juiste balans te vinden tussen pijnstilling en mobilisatie. Paracetamol en NSAID's hebben hierin een gunstig bijwerkingsprofiel. Steroïden geven naast pijnstilling ook vermindering van orthostatische intolerantie. De effectiviteit van gabapentine is omstreden, zeker gezien het bijwerkingsprofiel met onder andere sedatie en duizeligheid [12, 13]. Opiaten geven analgesie, maar kunnen ook aanleiding geven tot misselijkheid, braken en sufheid, en daardoor vroege mobilisatie in de weg staan [14].

Bij knieprothesen is Lokaal Infiltratie Analgesie (LIA) effectief de eerste uren na de ingreep en stelt patiënten in staat om met een acceptabel pijnniveau te mobiliseren [15]. Een blokkade van de nervus femoralis geeft analgesie, maar hindert de vroege mobilisatie door zwakte van de quadriceps musculatuur. Als alternatief kan een adductor kanaalblok overwogen worden. Hierbij is een pijnreductie te verwachten met intact blijven van de functionaliteit van de quadriceps [16].

Een praktijkvoorbeeld

In het Westfriesgasthuis bestaat de pijnbehandeling van patiënten die een knie of heup vervangende operatie ondergaan uit paracetamol, naproxen en zo nodig opiaten (piritramide, danwel oxycodon). Ook wordt gebruikt gemaakt van gabapentine en dexamethason (zie Tabel 1). Bij patiënten die een knieprothese krijgen, wordt peroperatief LIA uitgevoerd met 140 ml ropivacaine 0,2%. Vier uur na de ingreep wordt de patiënt gemobiliseerd met behulp van een zogenaamde WalkerTM (een in hoogte verstelbaar loophulpmiddel).

Een retrospectieve analyse (zie Figuur 1a en b) van alle patiënten die een heup- of knieprothese kregen tussen juli 2015 en juli 2016 (n=348) laat zien dat 22% (n=75) matig ernstige pijn (NRS 4-7) in rust heeft de ochtend na de operatie, bij het mobiliseren op de dag van de ingreep heeft 36% (n=124) matig ernstige pijn. Op dat moment heeft 5% (n=18) ernstige pijn (NRS 8-10). In 86% van de gevallen lukt het om patiënten 4 uur na de operatie te mobiliseren.

De vraag rijst nu of we 'goede' zorg verlenen. Als we naar de pijnscores kijken is er ruimte voor verbetering. We hebben de patiënten echter niet gevraagd of ze de pijn acceptabel vonden en of ze ervoor behandeld wilden worden. Steekproefsgewijs wordt in ons ziekenhuis patiënttevredenheid gemeten. Op de vraag "Hoe tevreden bent u over de pijnbehandeling?" wordt een gemiddeld rapportcijfer 8,5 gegeven.

De waarde van de NRS score

Het is algemeen geaccepteerd dat een NRS van 4 het afkappunt is tussen draaglijke en ondraaglijke pijn [17]. Wel is het belangrijk te realiseren dat dit afkappunt bepaald is op basis van gemiddelden. De individuele patiënt houdt er wellicht een ander idee op na. In een prospectieve studie met 10.434 patiënten werd aangetoond dat een NRS van 4-6 door de meeste patiënten als draaglijk werd beschouwd. De auteurs concludeerden dat er verschillen zijn in hoe NRS-score geïnterpreteerd wordt tussen patiënten onderling, maar ook tussen verschillende zorgprofessionals [18].

Een onderzoek onder 2.674 ouderen die een operatie ondergingen laat zien dat de sensitiviteit van een NRS 4, als afkappunt voor ondraaglijke pijn, slechts 83% is. De auteurs benadrukken het risico van overbehandeling wanneer alleen de NRS leidend is bij de pijnbehandeling [19]. Ook blijkt bij navragen dat een groot deel van de patiënten met een NRS > 4 er niet voor kiest om additionele pijnstilling te ontvangen. Zeker niet wanneer opiaten werden aangeboden [20].

Voorstel voor doelmatiger pijnmeting

Het is naar onze mening belangrijker om patiënten te vragen welke waarde zij toekennen aan hun NRS-score dan alleen naar de score te vragen. Een optie is om patiënten allereerst te vragen of de pijn draaglijk of ondraaglijk is. De NRS score die daarbij wordt aangegeven is dan van ondergeschikt belang. Draaglijke pijn wordt dan een waarde toegekend van 0-4, ondraaglijke pijn krijgt een cijfer 5-10. Vervolgens wordt met patiënten overlegd welke behandelopties er zijn en wat de eventuele neveneffecten zijn van de pijnstilling. Het zou dan kunnen dat de patiënt er voor kiest minder of geen aanvullende pijnstilling te krijgen. Recent hebben de Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV), de Patiëntenfederatie Nederland en de Federatie Medisch Specialisten consultkaarten ontwikkeld voor artrose van de heup en knie. Arts en patiënt kunnen aan de hand van deze consultkaart behandel mogelijkheden vergelijken en samen kiezen voor een behandeloptie die het best bij de patiënt past (zie www.consultkaart.nl).

Naar analogie hiervan zou de NVA bijvoorbeeld het initiatief kunnen nemen om, in aanvulling hierop, een consultkaart pijnbestrijding te ontwikkelen waarbij de patiënt van tevoren goed geïnformeerd is over de te verwachte pijn en de mogelijkheden (en nadelen) van behandeling hiervan. Zo kunnen arts en patiënt samen beter beslissen wat de optimale pijnbehandeling is voor de patiënt.

Een ander voorbeeld van een meer doelmatige behandeling van pijn is het gebruik van interactieve media. In het OLVG is bijvoorbeeld een pijn app ontwikkeld waarmee de patiënt zelf kan aangeven of zijn pijn dragelijk is of niet. Hiermee zijn inmiddels gunstige resultaten geboekt. Het geeft de patiënt een instrument waarmee hij zelf controle kan uitoefenen over de pijnbehandeling. Als een patiënt bijvoorbeeld tevreden is terwijl hij een NRS van 5 heeft hoeft hij geen actie te ondernemen en loopt de pijnverpleegkundige bijvoorbeeld eens per dag langs. Als een andere patiënt niet tevreden is met een NRS van 3 dan kan hij dit via de pijn app aangeven en krijgt de pijnverpleegkundige een

bericht op een tablet. Deze pijnverpleegkundige kan dan gelijk langsgaan om aanvullende pijnbestrijding te bespreken. Dit maakt pijnbestrijding doelmatiger en kan snellere mobilisatie, ontslag en herstel bewerkstelligen. De NRS is naar onze mening dan ook een ongeschikt instrument voor metingen van kwaliteit van zorg rondom prothese-chirurgie.

Conclusie

Patiënt en arts moeten samen beslissen over postoperatieve pijnstilling bij prothesechirurgie van heup of knie. Strikte handhaving van een pijnprotocol, waarbij de NRS als belangrijkste maat wordt gebruikt, kan leiden tot overbehandeling bij patiënten die een heup- of knie-ervangende operatie ondergaan. Het verdient aanbeveling om te vragen naar draaglijkheid van de pijn en om de voor- en nadelen van de verschillende modaliteiten van pijnbehandeling, samen met de patiënt, tegen elkaar af te wegen. De patiënt zelf dient hierbij leidend, en niet lijdend, te zijn en kan zelf de regie voeren over zijn op maat gemaakte pijnbehandeling die optimaal bijdraagt aan een vlotte mobilisatie en snel herstel.

REFERENTIES

- Lassen K., Hannemann P., Ljungqvist O., Fearon K., Dejong C.H.C., von Meyenfeldt M.F., Hausel J., Nygren J., Andersen J., Revhaug A. Patterns in current perioperative practice: survey of colorectal surgeons in five northern European countries. *Enhanced Recovery After Surgery Group. BMJ.* 2005; 330 (7505): 1420-1.
- Ljungqvist O., Scott M., Fearon K.C. Enhanced Recovery After Surgery: A Review. *JAMA Surg* 2017.
- Khan S.K., Malviya A., Muller S.D., et al. Reduced short-term complications and mortality following Enhanced Recovery primary hip and knee arthroplasty: results from 6,000 consecutive procedures. *Acta Orthop* 2014;85:26-31.
- Renkawitz T., Rieder T., Handel M., et al. Comparison of two accelerated clinical pathways--after total knee replacement how fast can we really go? *Clin Rehabil* 2010;24:230-9.
- Pearse E.O., Caldwell B.F., Lockwood R.J., Hollard J. Early mobilisation after conventional knee replacement may reduce the risk of postoperative venous thromboembolism. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:316-22.
- Marshall JR, Hawrysiw A. Inpatient recovery following myocardial infarction and coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiovasc Nurs* 1988;2:1-12.
- Guerra M.L., Singh P.J., Taylor N.F. Early mobilization of patients who have had a hip or knee joint replacement reduces length of stay in hospital: a systematic review. *Clin Rehabil* 2015;29:844-54.
- Larsen K., Sorensen O.G., Hansen T.B., Thomsen P.B., Soballe K. Accelerated perioperative care and rehabilitation intervention for hip and knee replacement is effective: a randomized clinical trial involving 87 patients with 3 months of follow-up. *Acta Orthop* 2008;79:149-59.
- Labraca N.S., Castro-Sanchez A.M., Mataran-Penarocha G.A., Arroyo-Morales M., Sanchez-Joya Mdel M., Moreno-Lorenzo C. Benefits of starting rehabilitation within 24 hours of primary total knee arthroplasty: randomized clinical trial. *Clin Rehabil* 2011;25:557-66.
- Capdevila X., Barthelet Y., Biboulet P., Ryckwaert Y., Rubenovitch J., d'Athis F. Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery. *Anesthesiology* 1999;91:8-15.
- Reilly K.A., Beard D.J., Barker K.L., Dodd C.A., Price A.J., Murray D.W. Efficacy of an accelerated recovery protocol for Oxford unicompartmental knee arthroplasty--a randomised controlled trial. *Knee* 2005;12:351-7.
- Mao Y., Wu L., Ding W. The efficacy of preoperative administration of gabapentin/pregabalin in improving pain after total hip arthroplasty: a meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17:373-84.
- Hamilton T.W., Strickland L.H., Pandit H.G. A Meta-Analysis on the use of gabapentinoids for the treatment of acute postoperative pain following total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2016;98:1340-50.
- Kehlet H., Thienpont E. Fast-track knee arthroplasty -- status and future challenges. *Knee* 2013;20 Suppl 1:S29-33.
- Hu B., Lin T., Yan S.G., et al. Local Infiltration Analgesia Versus Regional Blockade for Postoperative Analgesia in Total Knee Arthroplasty: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician* 2016;19:205-14.
- Jiang X., Wang Q.Q., Wu C.A., Tian W. Analgesic Efficacy of Adductor Canal Block in Total Knee Arthroplasty: A Meta-analysis and Systematic Review. *Orthop Surg* 2016;8:294-300.
- Gerbershagen H.J., Rothaug J., Kalkman C.J., Meissner W. Determination of moderate-to-severe postoperative pain on the numeric rating scale: a cut-off point analysis applying four different methods. *Br J Anaesth* 2011;107:619-26.
- van Dijk J.F., van Wijck A.J., Kappen T.H., Peelen L.M., Kalman C.J., Schuurmans M.J. Postoperative pain assessment based on numeric ratings is not the same for patients and professionals: a cross-sectional study. *Int J Nurs Stud* 2012;49:65-71.
- van Dijk J.F., Kappen T.H., van Wijck A.J., Kalkman C.J., Schuurmans M.J. The diagnostic value of the numeric pain rating scale in older postoperative patients. *J Clin Nurs* 2012;21:3018-24.
- van Dijk J.F., Kappen T.H., Schuurmans M.J., van Wijck A.J. The Relation Between Patients' NRS Pain Scores and Their Desire for Additional Opioids after Surgery. *Pain Pract* 2015;15:604-9.

overzichtsartikel

Conventionele Spinal Cord Stimulatie voor perifeer neuropathische pijn: een overzicht voor de clinicus

B.A. Brouwer ¹, MD

E.A.J. Joosten ¹, PhD

M. van Kleef ¹, MD, PhD

¹ Department of Anesthesiology, Pain Management and Research Center, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands.

CONTACTINFORMATION

ba.brouwer@mumc.nl

b.joosten@maastrichtuniversity.nl

maarten.van.kleef@mumc.nl

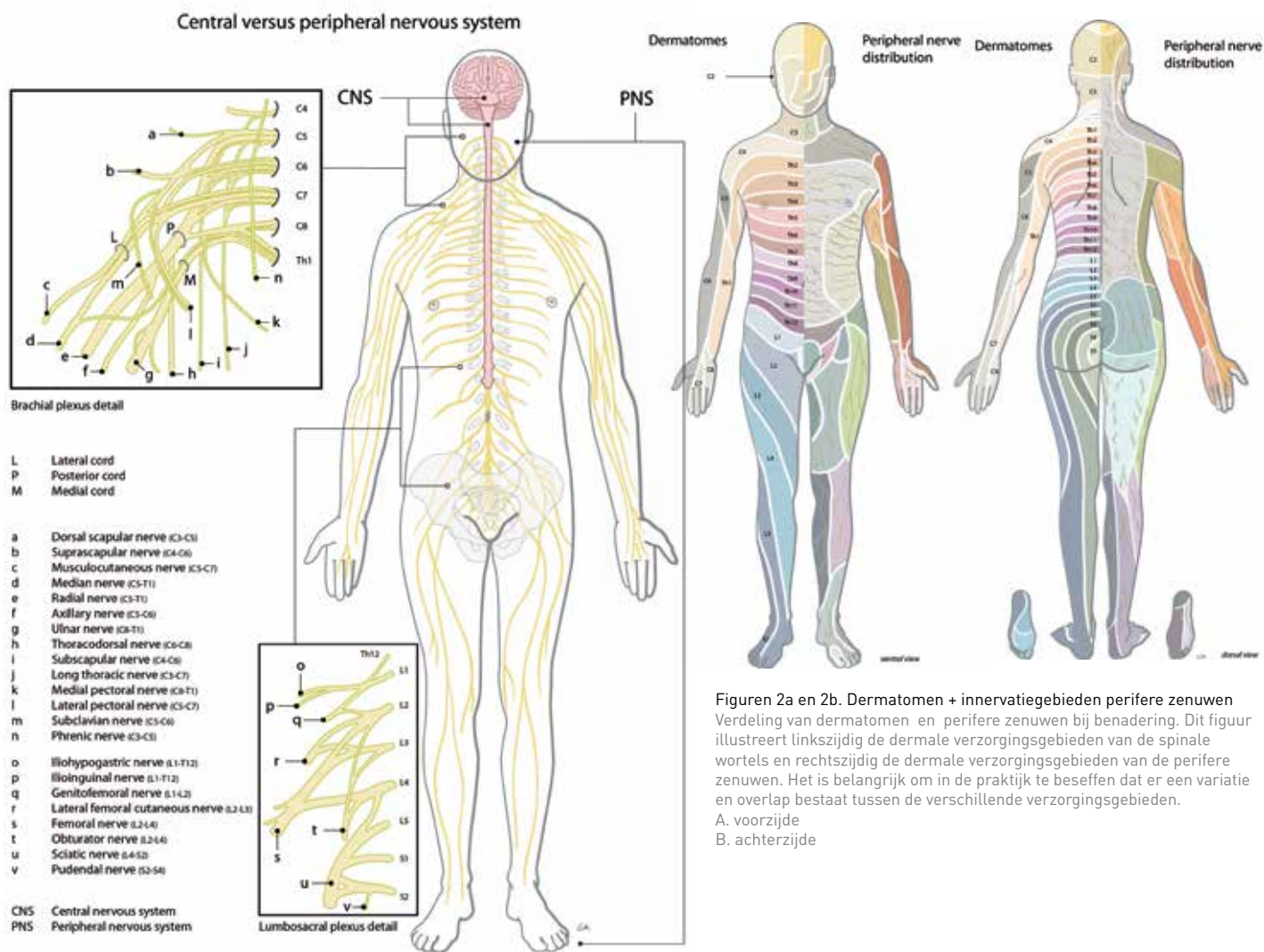
Brouwer reports no conflicts of interest

Van Kleef reports no conflicts of interest

Joosten reports no conflicts of interest

SAMENVATTING De mechanismen van persisterende neuropathische pijn en de werking van Conventionele Spinal Cord Stimulatie (Con-SCS) zijn complex. Het gebruik van translationele diermodellen heeft ertoe geleid dat dit steeds duidelijker wordt. Kijkend naar huidige literatuur kunnen we concluderen dat Con-SCS gebruikt kan worden voor indicaties als Failed Back Surgery Syndrome (FBSS) en pijnlijke diabetische polyneuropathie (PDP). Voor andere indicaties binnen de perifeer neuropathische pijn is te weinig bewijs. De diagnostische workup dient grondig te gebeuren, alvorens de beslissing tot implantatie genomen wordt.

ABSTRACT The mechanisms of persisting neuropathic pain and of Conventional Spinal Cord Stimulation (Con-SCS) are complex, however translational animal models have helped us in better understanding. Reviewing the literature we can conclude that Con-SCS can be used for indications as Failed Back Surgery Syndrome (FBSS), and Painful Diabetic Polyneuropathy (PDP) The evidence for other indications within the group of peripheral neuropathic pain patients is limited. The diagnostic workup has to be thoroughly before decision of implantation is made.



Figuren 2a en 2b. Dermatomen + innervatiegebieden perifere zenuwen
Verdeling van dermatomen en perifere zenuwen bij benadering. Dit figuur illustreert linkszijdig de dermale verzorgingsgebieden van de spinale wortels en rechtszijdig de dermale verzorgingsgebieden van de perifere zenuwen. Het is belangrijk om in de praktijk te beseffen dat er een variatie en overlap bestaat tussen de verschillende verzorgingsgebieden.

Figuur 1. Centraal versus perifeer zenuwstelsel

Roze: centraal zenuwstelsel, bestaande uit cerebrum en myelum
Geel: perifeer zenuwstelsel bestaande uit wortels, plexus en perifere zenuwen.

Overzicht

De laatste jaren worden er steeds meer patiënten met chronische neuropathische pijn behandeld met Spinal Cord Stimulatie (SCS). Hierbij gaan we er vanuit dat het ruggenmerg elektrisch gestimuleerd wordt via plaatsing (percutaan dan wel epiduraal) van elektrodes op de dorsale kolommen in het ruggenmerg. In relatie tot het gebruik van gedefinieerde stimulatieparameters (stimulatiefrequentie van 30-80Hz; pulsebreedte ongeveer 200usec) wordt gesproken van Conventionele SCS (Con-SCS)

Tot nu toe zijn de eerste stappen in de behandeling van perifere neuro-

pathische pijn meestal niet-invasieve en farmacologische interventies. De farmacologische behandeling bestaat voornamelijk uit antidepressiva, anti-epileptica en soms ook opioïden. Helaas hebben deze middelen vaak niet het gewenste effect in pijnreductie en worden er veel bijwerkingen gemeld [1-5]. Pas wanneer de farmacologische behandeling niet afdoende is kan neuromodulatie van het myelum overwogen worden als een tweede-lijnsbehandeling.

De klinische beoordeling/analyse van neuropathische pijn is daarbij van groot belang om zodoende tot de beste behandeling te komen. Echter dit proces kan moeilijk zijn. Voor

het stellen van de diagnose dient er een goede anamnese afgenomen te worden, tevens een neurologisch onderzoek en indien mogelijk objectieve, diagnostische testen [5].

In dit artikel zullen we de geschiedenis en het onderliggende mechanisme van Con-SCS bespreken. Hierna wordt Con-SCS kort besproken in relatie tot de huidige indicaties. De verschillende diagnoses/indicaties zijn ingedeeld naar neuro-anatomische lokalisatie (zie Figuren 1 en 2a,b).

Wij beschouwen dit artikel dan ook als een leidraad voor de clinicus die in de praktijk gebruik maakt van Con-SCS van het myelum.

GESCHIEDENIS

Mechanismen van spinal cord stimulatie

In het onderzoek naar de mechanismen van Conventionele SCS (Con-SCS) wordt er voornamelijk gebruik gemaakt van diermodellen. In de jaren 90 werden de eerste (translationele dier-) studies naar de pijn reducerende effecten van Con-SCS op cellulair en biochemisch niveau verricht [6-9] [10] [11] [12].

Het meten van pijn in dieren wordt indirect gedaan door te kijken naar het effect op de tactiele hypersensitiviteit. Het blijkt dat Con-SCS de tactiele hypersensitiviteit aanzienlijk kan verminderen (lees pijnstilling) en dat dit gedrag gecorreleerd kan worden met een verminderde hoeveelheid intracellulaire GABA en een verhoogde hoeveelheid extracellulaire GABA in de achterhoorn [13, 14]. Verder vermindert SCS de secretie van de belangrijke neurotransmitter glutamaat [15]. Bij non-responders op SCS is het effect van SCS op GABA afgifte veel minder dan bij de SCS responder, met andere woorden de concentratie extracellulaire GABA wordt niet verhoogd bij de non-responder. Deze bevindingen versterken de theorie dat SCS een belangrijke invloed heeft op de regulatie van de GABA afgifte in de achterhoorn. Dit is in lijn met de Gate Control Theory: GABA-erge modulatie door inhibitorische interneuronen op de glutamaatafgifte van de nociceptieve afferenten in de dorsale hoorn [13]. Intrathecale toediening van een subeffectieve dosis baclofen kan dus de werking van Con-SCS versterken [16]. Dit effect ontstaat doordat een selectieve GABA_B agonist een add on effect heeft door extra GABA afgifte te bewerkstelligen (naast de door SCS-geïnduceerde GABA afgifte) en daarmee de glutamaat afgifte van de nociceptieve afferent verder remt [17] [18]. Het belang van glutamaatafgifte door de nociceptieve afferent en de relatie met de glutamaat receptoren, die liggen op de Wide Dynamic Range Neuronen in de dorsale hoorn, werd nog duidelijker gemaakt in een experiment waarbij een NMDA glutamaatreceptor antagonist (ketamine) werd toegediend en daarmee non-respon-

ders voor Con-SCS konden worden omgezet in responders [19]. Dit was een belangrijke vondst aangezien de NMDA-receptor een grote rol speelt in centrale sensitatie (verhoogde gevoeligheid voor glutamaat transmissie) en dus ook in het werkingsmechanisme van SCS [20].

Het is momenteel nog steeds niet duidelijk of Con-SCS met name via segmentale (antidrome) of via supra-segmentale (orthodrome) mechanismen werkt.

In een ratmodel voor neuropathische pijn werd electrofysiologisch aangetoond dat Con-SCS langdurige depressie van hyper-excitabele Wide Dynamic Range (WDR) neuronen induceert door zowel de spontane als de opgewekte after-discharges te verminderen. Voorts vermindert bij Con-SCS de C-vezel geïnduceerde centrale sensitatie [21]. Deze resultaten wijzen erop dat de spinale segmentale modulatie van belang is in het onderliggende mechanisme van het pijnreducerende effect van SCS. De theorie van Melzack en Wall (Gate Control Theorie) uit 1965 lijkt nog steeds het fundament te vormen van de nociceptieve processing in het ruggenmerg. Hierbij is er spake van een balans tussen inhibitorische (GABA) en excitatoire (Glutamaat) cellen; het netwerk blijkt echter iets gecompliceerder te zijn dan wat men destijds dacht [22].

Het zogenoemde dorsale hoorn Gate Control netwerk [22] is een netwerk welke getriggerd kan worden via SCS van het myelum en waarbij er antidrome stimulatie ontstaat van de Ab vezels naar de dorsale hoorn. Uit studies blijkt dat wanneer er gekeken wordt naar de positionering van de leads van de SCS ten opzichte van de geactiveerde nociceptieve afferenten het optimale effect verkregen wordt via een segmentale mode of action [23].

Con-SCS werkt waarschijnlijk met name via antidrome activatie van ascenderende vezels in de dorsale kolommen. Dit leidt dan weer tot segmentale neurochemische veranderingen in de dorsale hoorn (zoals GABA-afgifte). Echter er zijn ook bewijzen dat er een orthodrome activatie plaatsvindt waarbij de supraspinale mechanismen

betrokken zijn en waarbij descenderende serotonerge en noradrenerge vezels in de dorsolaterale funiculus (DLF) een rol spelen in de modulatie van de neuropathische pijn [23, 24].

PERIFERE NEUROPATHISCHE PIJN EN CONVENTIONELE SPINAL CORD STIMULATIE

Neuroanatomische locatie: wortels

Failed Back surgery Syndroom (FBSS)

Het zogenaamde Failed Back Surgery Syndroom (FBSS) is een chronisch pijnsyndroom wat kan ontstaan na wervelkolom chirurgie. [25]. De oorzaak kan multifactorieel zijn zoals persistente wortelcompressie, recidief herniatië, littekenvorming, en tevens beschadiging van de wortel. Ook psychologische factoren kunnen een belangrijke rol spelen [26].

Anamnese

Patiënten klagen vaak over lage rugpijn en/of been pijn in het verzorgingsgebied van de aangedane wortel.

Neurologisch onderzoek

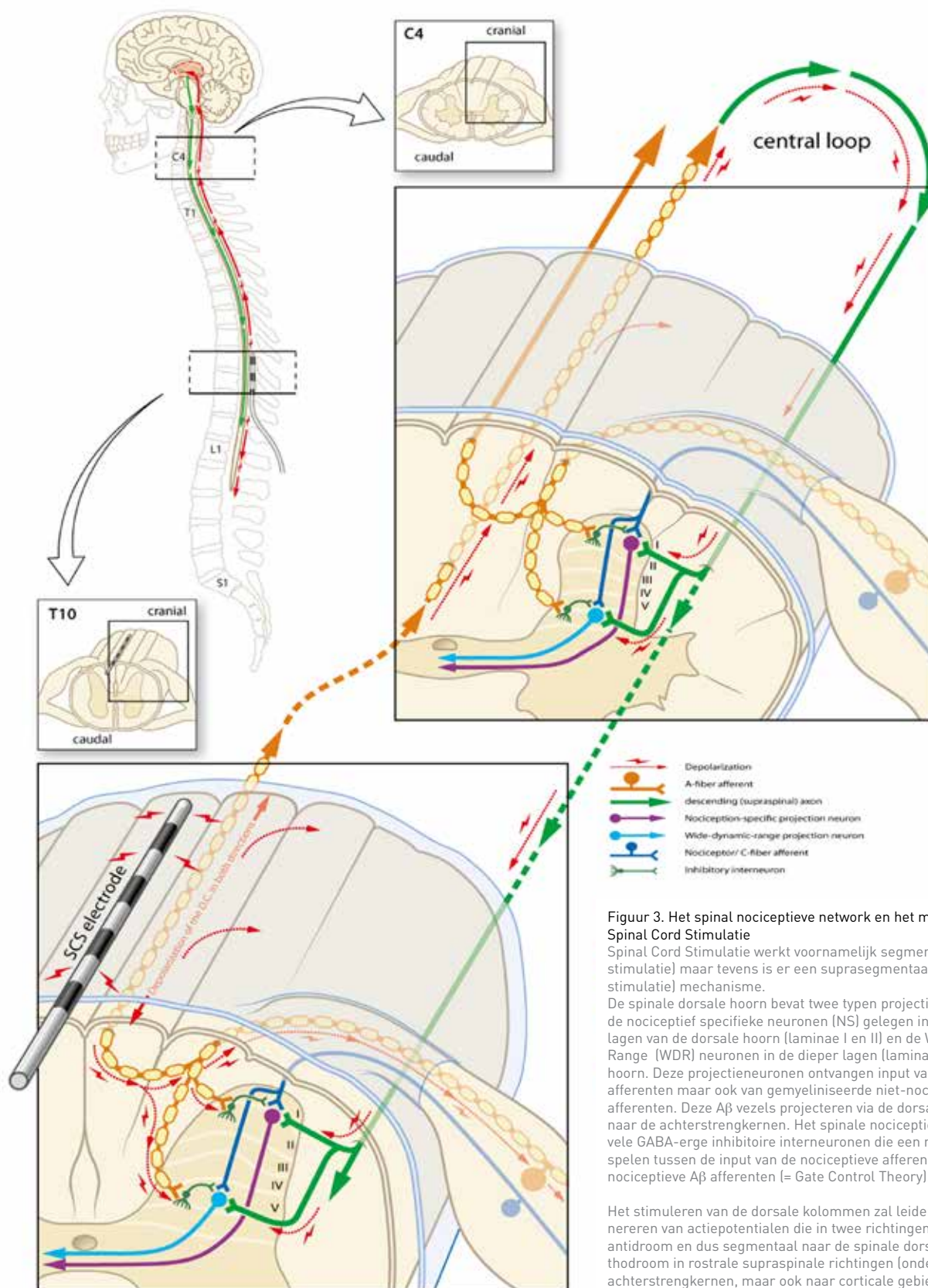
Het neurologisch onderzoek kan normaal zijn, maar er kunnen afwijkingen gevonden worden in kracht, sensibiliteit en reflexen in het verzorgingsgebied van de wortel.

Aanvullend onderzoek

Elektromyografie kan soms behulpzaam zijn, maar is meestal niet nodig. Een MRI kan gebruikt worden om compressie, door littekenweefsel of discus herniatië, van de wortel aan te tonen. Maar kan ook geen wortelcompressie laten zien.

Spinal cord stimulatie (SCS)

Con-SCS wordt aangeraden voor patiënten waarbij de beenpijn op de voorgrond staat en waarbij de conservatieve behandeling niet voor voldoende pijnvermindering heeft geleid. Wanneer er wordt vergeleken met het effect van een heroperatie is de behan-



Figur 3. Het spinale nociceptieve netwerk en het mechanisme van Spinal Cord Stimulatie

Spinal Cord Stimulatie werkt voornamelijk segmentaal (antidrome stimulatie) maar tevens is er een suprasegmentaal (orthodrome stimulatie) mechanisme.

De spinale dorsale hoorn bevat twee typen projectie-neuronen: de nociceptief specifieke neuronen (NS) gelegen in de superficiale lagen van de dorsale hoorn (laminae I en II) en de Wide Dynamic Range (WDR) neuronen in de dieper lagen (lamina V) van de dorsale hoorn. Deze projectie-neuronen ontvangen input van de nociceptieve afferenten maar ook van gemyeliniseerde niet-nociceptieve Aβ afferenten. Deze Aβ vezels projecteren via de dorsale kolommen naar de achterstrengkernen. Het spinale nociceptieve netwerk bevat vele GABA-erge inhibitorische interneuronen die een modulerende rol spelen tussen de input van de nociceptieve afferenten en de niet-nociceptieve Aβ afferenten (= Gate Control Theory).

Het stimuleren van de dorsale kolommen zal leiden tot het genereren van actiepotentialen die in twee richtingen kunnen gaan: antidroom en dus segmentaal naar de spinale dorsale hoorn en orthodroom in rostrale supraspinale richtingen (onder andere naar de achterstrengkernen, maar ook naar corticale gebieden). Dit laatste signaal zal na supraspinale en corticale integratie (dus daar waar de perceptie van pijn plaatsvindt) via een descenderende terugkoppeling van afdalende serotonerge en noradrenerge projecties het binnenkomend nociceptieve signaal op niet alleen lumbaal maar ook op cervicaal ruggenmergniveau kunnen moduleren.

deling met Con-SCS superieur ten op zichte van de heroperatie. [11, 27-29]. Uit een multicenter gerandomiseerde trial bleek dat bijna 50% meer dan 50% pijnverlichting aangaf in de Con-SCS en in de controle (conventionele) groep maar ongeveer 10% [11]. Met deze kennis blijft het bijzonder dat Con-SCS maar in 2,4% van de gevallen met FBSS gebruikt wordt. Dit is des te opmerkelijk gezien de kennis dat een langer uitstel van SCS-implantatie gerelateerd is aan hogere gezondheidskosten [25, 30].

Postherpetische neuralgie (PHN)

Gordelroos ontstaat door een reactivatie van een herpes zoster virus in het dorsale ganglion. Na een dergelijke reactivatie kan postherpetische pijn (PHN) ontstaan. De infectie zelf is vaak makkelijk te herkennen (een dermatomale, vrij scherp begrensde rash met vesikels). Over het algemeen wordt er gesproken over postherpetische pijn wanneer de pijn aanhoudt gedurende 1 tot 6 maanden nadat de rash is verdwenen. De kans op PHN is groter op oudere leeftijd en is dan vaker refractair [31-33].

Anamnese

Patiënten klagen over neuropathische (brandende/stekende) pijn in het dermatoom van de aangedane wortel. Deze pijn is vaak moeilijk te behandelen en kan langdurig zijn.

Neurologisch onderzoek

Neurologisch onderzoek kan normaal zijn, maar veranderingen in sensibiliteit in het verzorgingsgebied van de wortel kunnen voorkomen.

Aanvullende diagnostiek

Is over het algemeen niet nodig.

Neuromodulatie

Het bewijs voor Con-SCS in PHN is erg zwak. Er zijn maar een paar positieve case series gepubliceerd [34]. In een prospectief onderzoek van 28 patiënten met PHN had 82% vermindering van pijn als gevolg van de SCS [35]. Het advies is om behandeling middels SCS binnen een lopend onderzoek te doen.

Neuroanatomische locatie: plexus

Plexopathie (traumatisch)

Traumatische plexus lesies kunnen ontstaan als gevolg van iatrogene schade na een chirurgische ingreep maar ook als gevolg van ernstige ongevallen. Lesies van de plexus kunnen worden ingedeeld in preganglionaire, postganglionaire en gecombineerde lesies. De preganglionaire lesies zijn berucht voor de verschrikkelijke (de-afferentatie) pijn [36, 37]. Waarschijnlijk leiden wortelavulsies tot specifieke veranderingen in zowel het perifere als het centrale zenuwstelsel [38].

Anamnese/ Neurologisch onderzoek

Patiënten hebben meestal zwakte, verlaagde reflexen, atrofie, afwijkende sensibiliteit en vaak pijn. De combinatie van miosis, ptosis en anhidrosis (Horner sign) past bij een avulsie van de wortel C8 en T1.

Aanvullende diagnostiek

Electromyogram (EMG) en geleidingsonderzoek kunnen van waarde zijn in de diagnostiek, maar kan ook gebruikt worden voor de inschatting van de ernst en de mate van herstel. Wanneer er een wortel avulsie wordt overwogen kan een CT-myelografie meer duidelijkheid verschaffen [39]. Ook MRI technieken kunnen gebruikt worden bij bijvoorbeeld het aantonen van zwelling en tekenen van inflammatie van de plexus.

Neuromodulatie

Het is onduidelijk of Con-SCS een geschikte therapie is voor patiënten met een plexopathie. Er zijn alleen case series gepubliceerd [40]. Ook hier geldt dat Con-SCS het beste toegepast kan worden in studieverband. En Con-SCS mag alleen overwogen worden wanneer alle conservatieve behandelingen niet aangeslagen zijn en de patiënt persisterende onbehandelbare neuropathische pijn blijft houden.

Neuroanatomische locatie: Perifere zenuw

Pijnlijke Diabetische Polyneuropathie (PDP)

Diabetische neuropathie is een veelvoorkomende complicatie van diabetes mellitus (50%) en de meest voorkomende neuropathie in ontwikkelde landen. [41, 42]. Neuropathische pijn kan zelfs een van de eerste symptomen zijn. Deze pijn wordt veroorzaakt door schade van de dun gemyeliniseerde A-delta vezels en de ongemyeliniseerde C-vezels. Maar vaak zijn ook de dikker gemyeliniseerde A_β-vezels aangedaan en kunnen PDP-patiënten tevens spierzwakte ervaren en verminderde tastzin. Daarnaast komen autonome klachten voor.

Anamnese

Meestal is er een symmetrische lengteafhankelijke neuropathie waarbij patiënten klagen over sokvormige en handschoenvormige gevoelsstoornissen. Meestal zijn de voeten meer aangedaan dan de handen.

Neurologisch onderzoek

Bij het neurologisch onderzoek worden over het algemeen verlaagde of afwezige reflexen gevonden, meestal valt de achillespeesreflex als eerste uit. Voorts kan bij onderzoek een verminderde proprioceptie, verminderde vibratiezin, stomp-scherp onderscheid en temperatuurzin gevonden worden. Zwakte treedt vaak eerst op in de voetheffers, maar is niet obliagaat. Wanneer met name de dunne zenuwvezels zijn aangetast zijn vibratiezin, de reflexen en kracht normaal.

Aanvullende diagnostiek

Geleidingsonderzoek laat meestal afwijkingen zien (kenmerkend sensorimotore axonale schade), echter de diagnose kan al gesteld worden op basis van de klinische bevindingen. Daarbij kan een normaal geleidingsonderzoek een diabetische neuropathie niet uitsluiten en kan er nog gedacht worden aan een dunnevezelneuropathie. Bij verdenking op een dunnevezelneuropathie kan een huidbiopt

afgenomen worden ter analyse van het aantal intra-epidermale zenuwvezels en kan een temperaturoverdrempelonderzoek verricht worden [43-45].

Neuromodulatie

De eerste observationele studies waren zeer belovend maar onvoldoende om goede aanbevelingen te doen [46-50]. In 2014 werden twee multicenter RCTs gepubliceerd waaruit blijkt dat Con-SCS in PDP succesvol is in ongeveer 50% van de patiënten na 6 maanden [12, 51].

In de studie van de Vos en collega's hadden 37 van de 40 patiënten een succesvolle proefstimulatie (93%). In 60% (25 patiënten) van de interventiegroep werd er meer dan 50% pijnreductie gemeld na 6 maanden. Daarentegen werd er in de controle groep maar bij 1 patiënt (5%) pijnreductie vermeld (meer dan 50%).

Het behandelingsucces in het onderzoek van Slangen en collega's was 77%. (17 van 22 con-SCS patiënten). Hiervan rapporteerde 41% meer dan 50% pijnvermindering gedurende de dag en 36% gedurende de nacht. In de Best Medical treatment (BMT)-groep was dit 0% voor overdag en 7% voor de nacht.

Beide onderzoeken [12, 51] zijn goed uitgevoerd en zijn behoudens de Con-SCS apparatuur vergelijkbaar. De secundaire uitkomsten zijn ook positief. Er kan momenteel geen uitspraak gedaan worden over het effect van Con-SCS bij PDP patiënten en de kwaliteit van leven [12]. Het pijnreducerend effect van Con-SCS kon na 24 maanden nog steeds aangetoond worden in een follow up onderzoek [52]. Geadviseerd wordt om bij patiënten met PDP, waarbij de pijn in de voeten op de voorgrond staat en die onvoldoende reageren op conservatieve behandeling een behandeling met Con-SCS te overwegen.

Complex Regionaal Pijn Syndroom

Complex Regionaal Pijn Syndroom (CRPS) is een syndroom dat voor kan komen aansluitend aan een trauma of een chirurgische behandeling, maar

kan ook spontaan voorkomen. Een kenmerk is dat het aangedane deel vaak veel groter is dan de plek waar het oorspronkelijke trauma plaatsvond. CRPS kan ingedeeld worden in type 1 en type 2. CRPS Type 1 komt het meest voor en kenmerkt zich doordat er geen zenuw schade kan worden aangetoond. Bij type 2 kan er juist wel zenuw schade worden aangetoond [53]. De incidentie is ongeveer 26 op 100,000 persoonsjaren [54]. De oorzaak en pathofysiologie is complex en wordt nog steeds onderzocht. Het ziet er naar uit dat meerdere mechanismen hier een rol spelen zoals perifere en centrale sensitisatie, veranderde functie van het sympathische zenuwstelsel, maar ook veranderingen in inflammatoire responsen waarbij waarschijnlijk zowel genetische als psychologische factoren een rol spelen [55]. De diagnose CRPS wordt gebaseerd op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek en is meestal een diagnose per exclusionem. De Budapest criteria (sensitiviteit of 0,99 en specificiteit 0,68) worden hierbij aanbevolen [56].

Anamnese en Neurologisch onderzoek

Symptomen van CRPS kunnen bestaan uit

- 1) Pijn (hyperalgesie, mechanische allodynia)
- 2) Andere veranderingen in sensibiliteit zoals hypoalgesie en mechanische hypoesthesie)
- 3) Autonome dysfunctie (pilomotor, sudomotor and vasomotorische reflexen)
- 4) Trofische veranderingen (huid/nagels) en motore dysfunctie zoals dystonie.

Aanvullende diagnostiek

Er bestaan geen specifieke onderzoeken voor de diagnose CRPS type 1. Afhankelijk van de differentiaal diagnose kan aanvullende diagnostiek aangevraagd worden. Voor de diagnose CRPS-2 kan geleidingsonderzoek behulpzaam zijn.

Neuromodulatie

Er is weinig bewijs voor de behandeling van CRPS-1 patiënten met Con-SCS. In een gerandomiseerd

onderzoek van 54 patiënten werd er na 5 maanden, in vergelijking met patiënten die alleen fysiotherapie kregen een beter effect in pijnreductie gemeten, waarbij de positieve resultaten tot 2 jaar na implantatie aanhielden [57, 58]. CRPS Type 1 patiënten met een cervicale lead ervaren evenveel pijnreductie als patiënten met een lumbale lead [59]. Echter na vijf jaar waren de verschillen tussen de controle groep en de implantatiegroep kleiner geworden. Aan het einde van de studie gaf 95% van de SCS groep aan deze behandeling opnieuw te willen ondergaan [10, 57, 60]. Op lange termijn rapporteert 63% pijnvermindering [61].

Concluderend is er enig bewijs voor de werking van Con-SCS bij CRPS type 1, maar wordt het aangeraden dit alleen als een last resort behandeling te gebruiken [62].

Fantoompijn

Fantoompijn is pijn in een deel van lichaam dat geamputeerd is. In de workup moet er een differentiatie gemaakt worden in fantoomgevoelens en stomppijn. Net als bij CRPS is de pathofysiologie, achter de pijn, complex en spelen perifere en centrale mechanismen een rol. Ongeveer 60-80% van de post-amputatie patiënten ontwikkelt fantoompijn.

Anamnese

Patiënten rapporteren vaak intermitterende pijn aanvallen in het ledemaat dat geamputeerd is. Deze aanvallen kunnen seconden tot uren aan duren.

Neurologisch onderzoek/ Aanvullende diagnostiek

De diagnose is een klinische diagnose. Het aanvullende onderzoek is alleen nodig om andere oorzaken zoals een radiculopathie, neurinoom of infectie uit te sluiten.

Neuromodulatie

Er is te weinig bewijs om Con-SCS aan te bevelen. Om deze reden wordt geadviseerd om SCS alleen toe te passen in onderzoek verband [63-65].

HUIDIG ONDERZOEK EN TOEKOMSTIGE RICHTINGEN

(Mogelijke) indicatoren voor een betere uitkomst

Timing

Het zou kunnen zijn dat de timing van Con-SCS in relatie tot de duur van de neuropathische pijn van belang is, aangezien centrale sensitisatie (het proces dat zo'n belangrijke rol speelt in neuropathische pijn), kan leiden tot structurele en langdurige veranderingen van het zenuwstelsel. Wellicht is er zelfs een zogenaamde point of no return waarbij neuro-modulatie (in welke vorm dan ook) geen effect meer heeft. In dierexperimenteel onderzoek zijn hier zeker aanwijzingen voor: vroege applicatie van SCS bij beginnende neuropathie geeft een betere uitkomst dan een late applicatie in chronisch neuropathische stadia [8]. Klinische studies lijken deze hypothese ook te ondersteunen [66]. Echter als gevolg van de gestandaardiseerde niet-invasieve-behandeling-eerst protocollen is een dergelijk 'vroege' implantatie studie waarschijnlijk moeilijk door de medische ethische commissie te krijgen. Wellicht dat kosten-effectiviteitsstudies in SCS behandelde patiënten versus medicamenteus behandelde patiënten meer duidelijkheid kunnen verschaffen, en op den duur zou kunnen leiden tot implantaties van SCS vrij snel na de diagnosestelling van neuropathische pijn [67].

Allodynie

In lijn met de hierboven genoemde bevindingen met betrekking tot de timing van neuromodulatie zien we

dat dieren met een ernstige allodynie na perifere zenuw schade minder goed reageren op behandeling met SCS [7]. Al met al lijkt de ernst van de allodynie een mogelijke indicator te zijn voor de mate van het centrale sensitisatie proces en zou dit ook in de kliniek een mogelijke voorspeller kunnen zijn. Ook hier werden in een klinisch onderzoek bij CRPS-1 patiënten aanwijzingen voor gevonden [9].

Andere technieken dan conventionele neuromodulatie

Ondanks het succes van Con-SCS bij neuropathische pijn is er (net als bij de medicamenteuze behandeling) maar in 50% van de gevallen 50% of meer pijnreductie. Deze resultaten betreffen het gebruik van de conventionele SCS behandelingen (50Hz, 0,2msec, 1,4mA). Momenteel wordt er gezocht naar optimalisatie van deze techniek door het implementeren van andere stimulatie instellingen, zoals High Frequency (HF) (>500 Hz; maar vaak tot 10 kHz) tot 10.000 Hz [68] en HF-burst-SCS (40 Hz, 5 spikes van 500 Hz per burst, pulse width 1000 S, met 1 ms interspike interval [69]. Zowel HF- and HF-Burst SCS worden gekenmerkt door een relatieve lage Charge Per Pulse (CPP). Hierbij is er sprake van een subthreshold stimulatie van de Ab-vezels in de achterhoorn en voelt de patiënt niet de paresthesieën (die de patiënt wel ervaart bij Con-SCS).

Toekomstperspectieven

Toekomstig onderzoek bij gebruik van SCS van het myelum moet zich richten op de onderliggende mechanismen van werking van de nieuwe stimulatietechnieken op het nociceptieve netwerk van het achterhoorn. HF-SCS en HF-Burst SCS zouden

bijvoorbeeld mogelijk niet via de A_β-vezels het pijnnetwerk in de dorsale hoorn stimuleren (of onderdrukken) maar via een ander mechanisme het nociceptieve signaal beïnvloeden [70, 71].

Spinal cord stimulatie is tegenwoordig een geaccepteerde behandeling voor neuropathische pijn, maar tegelijkertijd moet er nog veel onderzocht worden.

Mogelijke (nieuwe) indicaties moeten goed onderzocht worden, maar ook de mogelijke indicatoren voor een goede uitkomst bij bekende indicaties moeten we verder exploreren om zodoende de patiënten selectie te verbeteren. Daarnaast kan er nog veel verbeterd worden in de technieken en de materialen. Het implanteren van een dergelijke device blijft een risico en kan leiden tot (zeer) ernstige complicaties. Het is vanzelfsprekend dat we ook hier aandacht aan moeten blijven geven, aangezien zich ook dodelijke complicaties kunnen voordoen [12].

Voorts zou er onderzoek moeten komen met als doel de pacemakers een stuk kleiner te maken met bijvoorbeeld een grootte van ongeveer 10% van de huidige pacemakers, waarbij de batterij duur verlengd is.

De take-home message van dit artikel is:

Bij neuropathische pijn is een zorgvuldige intake en workup van groot belang.

Denk aan gebruik van Conventionele SCS bij patiënten met een diabetische polyneuropathie als ook bij patiënten met een FBSS. In beide gevallen betreft het patiënten waarbij de pijn in de onderste extremiteiten op de voorgrond staat.

REFERENCES

- Attal, N., et al., EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*, 2010. 17(9): p. 1133-888.
- Haanpaa, M., et al., NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*, 2011. 152(1): p. 14-27.
- Finnerup, N.B. and N. Attal, Pharmacotherapy of neuropathic pain: time to rewrite the rulebook? *Pain Manag*, 2016. 6(1): p. 1-3.
- Finnerup, N.B., et al., Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 2015.
- Finnerup, N.B., et al., Neuropathic pain: An updated grading system for research and clinical practice. *Pain*, 2016.
- Meyerson, B.A., et al., Spinal cord stimulation in animal models of mononeuropathy: effects on the withdrawal response and the flexor reflex. *Pain*, 1995. 61(2): p. 229-43.
- Smits, H., et al., Effect of spinal cord stimulation in an animal model of neuropathic pain relates to degree of tactile "allodynia". *Neuroscience*, 2006. 143(2): p. 541-6.
- Truin, M., et al., Increased efficacy of early spinal cord stimulation in an animal model of neuropathic pain. *Eur J Pain*, 2011. 15(2): p. 111-7.
- van Eijs, F., et al., Brush-evoked allodynia predicts outcome of spinal cord stimulation in complex regional pain syndrome type 1. *Eur J Pain*, 2010. 14(2): p. 164-9.
- Kemler, M.A., et al., Pain relief in complex regional pain syndrome due to spinal cord stimulation does not depend on vasodilation. *Anesthesiology*, 2000. 92(6): p. 1653-60.
- Kumar, K., et al., Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain*, 2007. 132(1-2): p. 179-88.
- Slangen, R., et al., Spinal Cord Stimulation and Pain Relief in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Prospective Two-Center Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*, 2014.
- Janssen, S.P., et al., Decreased intracellular GABA levels contribute to spinal cord stimulation-induced analgesia in rats suffering from painful peripheral neuropathy: the role of KCC2 and GABA(A) receptor-mediated inhibition. *Neurochem Int*, 2012. 60(1): p. 21-30.
- Stiller, C.O., et al., Release of gamma-aminobutyric acid in the dorsal horn and suppression of tactile allodynia by spinal cord stimulation in mononeuropathic rats. *Neurosurgery*, 1996. 39(2): p. 367-74; discussion 374-5.
- Cui, J.G., et al., Spinal cord stimulation attenuates augmented dorsal horn release of excitatory amino acids in mononeuropathy via GABAergic mechanism. *Pain*, 1997. 73(1): p. 87-95.
- Lind, G., et al., Intrathecal baclofen as adjuvant therapy to enhance the effect of spinal cord stimulation in neuropathic pain: a pilot study. *Eur J Pain*, 2004. 8(4): p. 377-83.
- Melzack, R. and P.D. Wall, Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 1965. 150(3699): p. 971-9.
- Cui, J.G., et al., Effect of spinal cord stimulation on tactile hypersensitivity in mononeuropathic rats is potentiated by simultaneous GABA(B) and adenosine receptor activation. *Neurosci Lett*, 1998. 247(2-3): p. 183-6.
- Truin, M., et al., Successful pain relief in non-responders to spinal cord stimulation: the combined use of ketamine and spinal cord stimulation. *Eur J Pain*, 2011. 15(10): p. 1049 e1-9.
- Ji, R.R., et al., Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci*, 2003. 26(12): p. 696-705.
- Guan, Y., et al., Spinal cord stimulation-induced analgesia: electrical stimulation of dorsal column and dorsal roots attenuates dorsal horn neuronal excitability in neuropathic rats. *Anesthesiology*, 2010. 113(6): p. 1392-405.
- Smits, H., et al., Experimental spinal cord stimulation and neuropathic pain: mechanism of action, technical aspects, and effectiveness. *Pain Pract*, 2013. 13(2): p. 154-68.
- Smits, H., M. van Kleef, and E.A. Joosten, Spinal cord stimulation of dorsal columns in a rat model of neuropathic pain: evidence for a segmental spinal mechanism of pain relief. *Pain*, 2012. 153(1): p. 177-83.
- Song, Z., et al., The rostroventromedial medulla is engaged in the effects of spinal cord stimulation in a rodent model of neuropathic pain. *Neuroscience*, 2013. 247: p. 134-44.
- Lad, S.P., et al., Utilization of spinal cord stimulation in patients with failed back surgery syndrome. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2014. 39(12): p. E719-27.
- Fritsch, E.W., J. Heisel, and S. Rupp, The failed back surgery syndrome: reasons, intraoperative findings, and long-term results: a report of 182 operative treatments. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1996. 21(5): p. 626-33.
- Taylor, R.S., J.P. Van Buyten, and E. Buchser, Spinal cord stimulation for chronic back and leg pain and failed back surgery syndrome: a systematic review and analysis of prognostic factors. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2005. 30(1): p. 152-60.
- North, R.B., et al., Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain: a randomized, controlled trial. *Neurosurgery*, 2005. 56(1): p. 98-106; discussion 106-7.
- Itz, C.J., et al., Dutch Multidisciplinary Guideline for Invasive Treatment of Pain Syndromes of the Lumbosacral Spine. *Pain Pract*, 2016. 16(1): p. 90-110.
- Lad, S.P., et al., Longer Delay From Chronic Pain to Spinal Cord Stimulation Results in Higher Healthcare Resource Utilization. *Neuromodulation*, 2016. 19(5): p. 469-76.
- Rowbotham, M.C. and H.L. Fields, The relationship of pain, allodynia and thermal sensation in postherpetic neuralgia. *Brain*, 1996. 119 (Pt 2): p. 347-54.
- Kost, R.G. and S.E. Straus, Postherpetic neuralgia—pathogenesis, treatment, and prevention. *N Engl J Med*, 1996. 335(1): p. 32-42.
- Watson, C.P., et al., The prognosis with postherpetic neuralgia. *Pain*, 1991. 46(2): p. 195-9.
- Dworkin, R.H., et al., Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain*, 2013. 154(11): p. 2249-61.
- Harke, H., et al., Spinal cord stimulation in postherpetic neuralgia and in acute herpes zoster pain. *Anesth Analg*, 2002. 94(3): p. 694-700; table of contents.
- Sindou, M.P., et al., Microsurgical lesioning in the dorsal root entry zone for pain due to brachial plexus avulsion: a prospective series of 55 patients. *J Neurosurg*, 2005. 102(6): p. 1018-28.
- Ciaramitaro, P., et al., Traumatic peripheral nerve injuries: epidemiological findings, neuropathic pain and quality of life in 158 patients. *J Peripher Nerv Syst*, 2010. 15(2): p. 120-7.
- Teixeira, M.J., et al., Neuropathic pain after brachial plexus avulsion—central and peripheral mechanisms. *BMC Neurol*, 2015. 15: p. 73.
- Carvalho, G.A., et al., Diagnosis of root avulsions in traumatic brachial plexus injuries: value of computerized tomography myelography and magnetic resonance imaging. *J Neurosurg*, 1997. 86(1): p. 69-76.
- Brill, S. and I.G. Aryeh, Neuromodulation in the management of pain from brachial plexus injury. *Pain Physician*, 2008. 11(1): p. 81-5.
- Sadosky, A., et al., A review of the epidemiology of painful diabetic peripheral neuropathy, postherpetic neuralgia, and less commonly studied neuropathic pain conditions. *Pain Pract*, 2008. 8(1): p. 45-56.
- Ziegler, D., et al., Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb Clin Neurol*, 2014. 126: p. 3-22.
- Devigili, G., et al., The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain*, 2008. 131(Pt 7): p. 1912-25.
- Lauria, G., et al., Epidermal Nerve Fibers., in *Encyclopedia of the Neurological Sciences*, M.J. Aminoff and R.B. Daroff, Editors. 2014, Academic Press: Oxford. p. 76-79.
- Tesfaye, S., et al., Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*, 2010. 33(10): p. 2285-93.
- Kumar, K., C. Toth, and R.K. Nath, Spinal cord stimulation for chronic pain in peripheral neuropathy. *Surg Neurol*, 1996. 46(4): p. 363-9.
- Tesfaye, S., et al., Electrical spinal-cord stimulation for painful diabetic peripheral neuropathy. *Lancet*, 1996. 348(9043): p. 1698-701.
- Daoussi, C., S.J. Benbow, and I.A. MacFarlane, Electrical spinal cord stimulation in the long-term treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Diabet Med*, 2005. 22(4): p. 393-8.
- de Vos, C.C., et al., Effect and safety of spinal cord stimulation for treatment of chronic pain caused by diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications*, 2009. 23(1): p. 40-5.
- Pluijms, W.A., et al., Pain relief and quality-of-life improvement after spinal cord stimulation in painful diabetic polyneuropathy: a pilot study. *Br J Anaesth*, 2012. 109(4): p. 623-9.
- de Vos, C.C., et al., Spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy: a multicentre randomized clinical trial. *Pain*, 2014. 155(11): p. 2426-31.
- van Beek, M., et al., Sustained Treatment Effect of Spinal Cord Stimulation in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: 24-Month Follow-up of a Prospective Two-Center Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*, 2015. 38(9): p. e132-4.
- Harden, R.N., Objectification of the diagnostic criteria for CRPS. *Pain Med*, 2010. 11(8): p. 1212-5.
- de Mos, M., et al., The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain*, 2007. 129(1-2): p. 12-20.
- Bruehl, S., An update on the pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Anesthesiology*, 2010. 113(3): p. 713-25.
- Harden, R.N., et al., Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain*, 2010. 150(2): p. 268-74.
- Kemler, M.A., et al., Impact of spinal cord stimulation on sensory characteristics in complex regional pain syndrome type I: a randomized trial. *Anesthesiology*, 2001. 95(1): p. 72-80.
- Kemler, M.A., et al., The effect of spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy: two years' follow-up of the randomized controlled trial. *Ann Neurol*, 2004. 55(1): p. 13-8.

59. Forouzanfar, T., et al., Spinal cord stimulation in complex regional pain syndrome: cervical and lumbar devices are comparably effective. *Br J Anaesth*, 2004. 92(3): p. 348-53.
60. Kemler, M.A., et al., Effect of spinal cord stimulation for chronic complex regional pain syndrome Type I: five-year final follow-up of patients in a randomized controlled trial. *J Neurosurg*, 2008. 108(2): p. 292-8.
61. Geurts, J.W., et al., Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome type I: a prospective cohort study with long-term follow-up. *Neuromodulation*, 2013. 16(6): p. 523-9; discussion 529.
62. Cossins, L., et al., Treatment of complex regional pain syndrome in adults: a systematic review of randomized controlled trials published from June 2000 to February 2012. *Eur J Pain*, 2013. 17(2): p. 158-73.
63. Wolff, A., et al., 21. Phantom pain. *Pain Pract*, 2011. 11(4): p. 403-13.
64. Katayama, Y., et al., Motor cortex stimulation for phantom limb pain: comprehensive therapy with spinal cord and thalamic stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2001. 77(1-4): p. 159-62.
65. Enggaard, T.P., et al., [Long term effect of spinal cord stimulation in a patient with complex regional pain syndrome and phantom pain syndrome type 1 after amputation]. *Ugeskr Laeger*, 2008. 170(6): p. 460.
66. van Eijs, F., et al., Spinal cord stimulation in complex regional pain syndrome type I of less than 12-month duration. *Neuromodulation*, 2012. 15(2): p. 144-50; discussion 150.
67. Kumar, K. and S. Rizvi, Cost-effectiveness of spinal cord stimulation therapy in management of chronic pain. *Pain Med*, 2013. 14(11): p. 1631-49.
68. Kapural, L., 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(4): p. 851-60.
69. De Ridder, D., et al., Burst spinal cord stimulation: toward paresthesia-free pain suppression. *Neurosurgery*, 2010. 66(5): p. 986-90.
70. Song, Z., et al., Efficacy of kilohertz-frequency and conventional spinal cord stimulation in rat models of different pain conditions. *Neuromodulation*, 2014. 17(3): p. 226-34; discussion 234-5.
71. Miller, J.P., et al., Parameters of Spinal Cord Stimulation and Their Role in Electrical Charge Delivery: A Review. *Neuromodulation*, 2016. 19(4): p. 373-84.

samenvatting

Stress and pain in muscles and brain: Developing psychophysiological paradigms to examine stress and pain interactions

R. Luijcks, MD, PhD ¹

R. Lousberg, PhD ¹

C.J. Vossen, MD ^{1,2}

- 1 Department of Psychiatry & Psychology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands
- 2 Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands

CONTACT INFORMATION

Email rosanluijcks@gmail.com

CONFLICT OF INTEREST

There are no conflicts of interest to declare.

FUNDING

No specific funding was received.

SUMMARY Chronic pain and psychological stress are highly prevalent in our society. They can have negative consequences on a personal level, as well as on a social and economic level. These phenomena are accompanied by psychophysiological activity, both in anticipation and in reaction. That is why it is important to examine this psychophysiological activity related to stress and pain as ongoing processes and to map out their interaction with psychological behavior. Both a pain habituation experiment and a stress experiment were executed. The results have shown that early life adversity, perceived stress and hypervigilance all influence the psychophysiological activity provoked by pain and stress in an experimental setting. These results contribute to a better understanding of the underlying mechanisms of the complexity of pain and stress. Concerning therapeutic options, the results reinforce the idea that the complaints of patients suffering from stress or pain should be placed in a biopsychosocial context in order that they may be treated optimally.

SAMENVATTING Klachten van stress en pijn komen veel voor in onze samenleving en kunnen negatieve gevolgen hebben op zowel persoonlijk, als maatschappelijk en economisch vlak. Het is van belang om de spier- en hersenactiviteit die gepaard gaan met stress en pijn te onderzoeken en de invloed van psychologische factoren hierop in kaart te brengen. Er is een pijn- en een stressexperiment ontwikkeld om kwetsbaarheidsfactoren te detecteren. De data laten zien dat zowel traumatische gebeurtenissen op kinderleeftijd, de mate van ervaren stress alsook verhoogde aandacht voor pijn van invloed zijn op pijn- en stress gerelateerde spier- en hersenactiviteit. De resultaten dragen bij aan inzicht in de (complexe) onderliggende mechanismen van pijn en stress en onderstrepen het belang van een biopsychosociale benadering. De uitdaging is om de nieuw verworven kennis toe te passen in de klinische praktijk.

Introduction

Chronic pain appears to be widespread in modern society. The prevalence of chronic pain in the Netherlands among Dutch adults is estimated at 18% [1]. According to a large-scale survey, this prevalence is even higher in the United States, up to 31% [2]. In origin, acute pain has a protective purpose: preventing further injury and thus enabling quick recovery. In clinical practice, however, it is generally known that there can be a discrepancy between the extent of nociceptive input and the accompanying (subjective) experience of pain. Next to (chronic) pain, a second important health problem nowadays is psychological stress. Continuous or recurrent stress can cause stress-related health problems. It is the perception and appraisal of the stressor, its duration and its (un)predictability and (un)controllability which determine the effects of stress on health [3, 4]. Needless to say, the consequences of chronic pain and of stress-related health problems (such as burn-out and depression) are extensive, both on an individual level as well as for society in general. When examining stress and pain, a biopsychosocial approach should be considered, focusing on the biological (somatic), psychological (behavioral) and socio-cultural dimensions of these concepts [5].

Based on this multidimensional view on pain and stress, the overall aim of the experiments described in this thesis was to obtain more insight into psychophysiological pain and stress mechanisms. Both muscle responses and cortical reactivity in anticipation of or elicited by an experimentally induced stressful or painful event are examined. Before describing the experiments and the results of the analyses in more detail, the complex interplay between pain and stress will be further elucidated.

The interaction between pain and stress

Our brain responds to both physical stressors (pain and infection), as well as to psychological stressors, whether in anticipation or in reaction. In the literature, (chronic) pain is frequently linked to stress [6, 7]. Pain can be considered a physical

stressor and many studies have shown the bidirectional interaction between these two concepts. Nevertheless, the exact interplay between pain and stress within this biopsychosocial context has yet to be elucidated. Epidemiologically, stress-related health problems and chronic pain are known to be highly prevalent in modern society and comorbidity often occurs [8]. For example, work-related stress exposure, such as repetitive work or mental stress during work, increases the risk of stress-related pain [9, 10]. It should be noted that autonomic reactivity triggered by painful stimuli is comparable to the reactivity caused by a psychosocial stressor [11], thus emphasizing the common neurobiological pathways [12].

In case of noxious stimuli (thermal, electrical or chemical) nociceptors in the skin can respond to potential tissue damage. Nociceptors can be

subclassified as myelinated A-fibers afferents and unmyelinated C-fibers afferents. These nociceptors transmit the pain signal to the spinal cord, where it is conducted by several ascending tracts (bottom-up) [12, 13]. Upon reaching the brain, several brain regions -- i.e. the neuromatrix (including the limbic system, brain stem and somatosensory cortices) -- become involved in the processing of the pain signal, which eventually leads to the subjective experience of pain [13, 14]. Nociception can directly activate a stress response through the connections with the hypothalamus and the NST (ascending tracts), activating the HPA-system [14, 15]. It is important to note that pain perception can be modulated by both emotional and cognitive aspects, such as attention, expectations and reappraisal, as well as by the descending tracts in the spinal cord, which regulate the top-down reaction [16, 17].

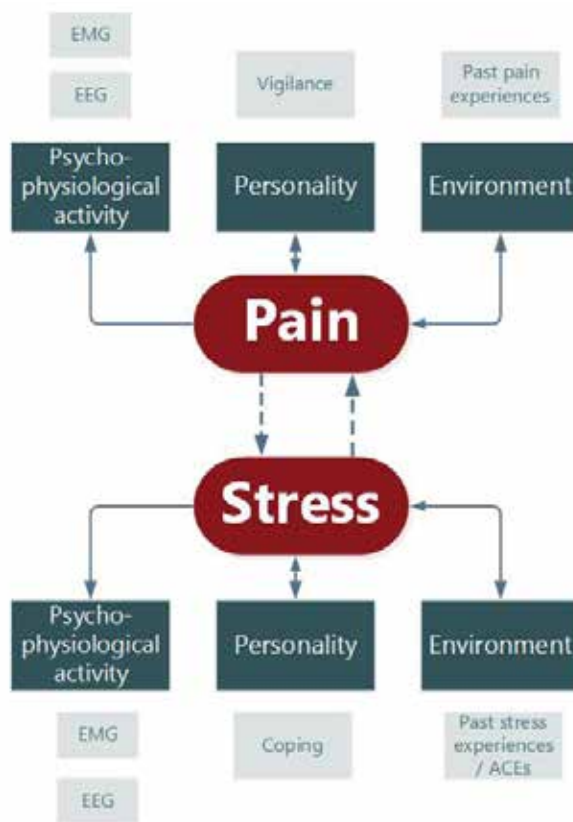


Figure 1. Biopsychosocial model of stress and pain. This is a simplified version of the model that was used in the dissertation, representing the acute phase of stress and pain reactions and interactions. The possible transition to chronicity is not displayed in this model. The acronym ACEs stands for Adverse Childhood Experiences. The blue arrows show the direction of the effect. In this dissertation, for pain, the influence of vigilance on EMG activity was investigated. For stress, the focus of investigation was on coping and subjective stress feelings, and on adverse childhood events, all in relation to psychophysiological activity.

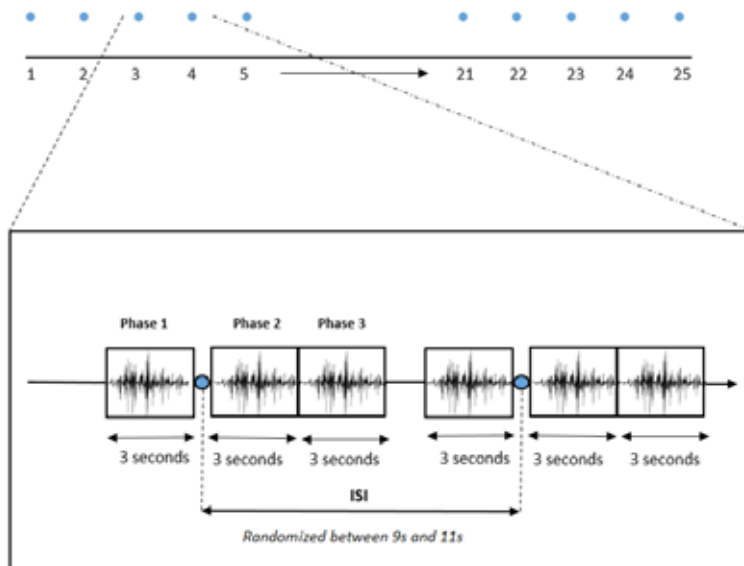


Figure 2. Schematic illustration of the pain habituation experiment. The experimental design included 25 consecutive electrical stimuli, with a variable inter-stimulus interval [randomized between 9 and 11 seconds]. The subjects were unaware of the fact that all electrical stimuli were of the same intensity level. EMG activity of the left and right trapezius muscles was measured. Offline data processing allowed for the distinction of three phases: phase 1, the pre-stimulus phase (three seconds prior to the stimuli); phase 2, the post-stimulus pain reactivity phase (three seconds directly following the stimuli); and phase 3, the intermediate phase (three to six seconds after the stimuli).

The effects of acute stress on pain are complex, because the presence of stress can both enhance pain (hyperalgesia) and inhibit it (resulting in hypoalgesia) [18, 19]. It is proposed that these effects of stress on pain could be determined by the type of stressor: severe stressors would lead to hypoalgesia, whereas a mild stressor induces a less intense emotional state and therefore may lead to hyperalgesia [20]. Furthermore, it is known that the increased cortisol levels induced by sustained activation of the stress system are related to physiological changes that can give rise to pain. Concerning long-term effects, it is important to mention that some evidence suggests that the experience of early life stress and adverse childhood events can influence pain processing later in life. For example, there is some evidence that early life events may lead to chronic headaches [21].

Measuring stress and pain in the context of a biopsychosocial model

Stress, like pain, should be viewed as a theoretical construct, which cannot be measured directly. To cover the three dimensions of a biopsychosocial model, measurement of stress and

pain should include both subjective (self-report questionnaires) measures and objective (psychophysiological) activity. Pain should be viewed as a stressor, evoking similar reactivity of the autonomous central nervous system. Experiencing a stressor is generally accompanied by an increased level of arousal, leading to several psychophysiological reactions [22]. In this dissertation, we focused on electrical signals of both the brain and muscles, since alterations in these psychophysiological measures may also have clinical implications. Figure 1 represents a biopsychosocial model of stress and pain, adapted from Turk [23] and Lazarus & Folkman [24]. This model shows the interplay between the experience of stress and that of pain. Pain and stress are considered as latent constructs, which are quantified, determined by several factors. For both constructs, a number of factors are depicted. For example, past pain experiences and past stress experiences influence the present experience.

Experimental designs

Two experimental designs were used, during which muscle activity by means of electromyography (EMG) and cortical activity by means of electroen-

cephalography (EEG) were measured. An increase in EMG activity during stressful events, particularly in the trapezius muscles [25], is reported in most studies.

Stress experiment

In the first design, stimulus-electrodes were placed on the subject's middle finger and one single uncontrollable and unpredictable nociceptive stimulus was presented. Subjects were unaware of the precise moment of stimulus delivery and its intensity level. In this way, a dual stress induction was introduced, consisting of the announcement of the impending receipt of a single electric shock, uncontrollable and unpredictable, thus inducing a cognitive anticipatory stress phase, followed by a nociceptive stimulus. The total duration of the experiment was five minutes. At $t=3$ minutes, the experimental electric stimulus was delivered. The three minute pre-stimulus period was defined as the anticipatory stress phase, followed by the two minute post-stimulus phase, in which a return to baseline was expected for both EMG and EEG.

Based on this paradigm, stress-reactivity can be quantified, reflecting individual differences in stress susceptibility. Additionally, in order to obtain further insight into the biopsychosocial mechanisms underlying stress, the influence of several psychological factors on psychophysiological reactivity was investigated.

Pain habituation experiment

In addition to this stress experiment, a pain habituation experiment was conducted in order to map the psychophysiological reactivity in relation to pain. Furthermore, the influence of pain hypervigilance on muscle reactivity in this pain habituation experiment was investigated. Many studies suggest that attention to pain, a key concept in the fear-avoidance model, influences the experience of pain and pain behavior [26]. Pain-related fear can induce a state of preoccupation with or excessive attention to pain, often referred to as hypervigilance [27]. Pain hypervigilance in turn is likely to influence perceived pain severity and other pain responses [28, 29]. In addition, pain hypervigilance maintains and amplifies bodily sensations and thus influences processing and experience

of pain [30]. The fear-avoidance model provides an important theory for the mechanism in the development of chronic pain. Distraction from pain is likely to improve pain tolerance or to decrease perception of pain severity [31].

The experiment was based on earlier developed and validated studies [32], and was executed in a pain free general population sample. Subjects received a series of electrical stimuli on the middle finger of the left hand. Subjects were unaware of the number of stimuli and had been told the stimuli would be related to the pain threshold, but could differ in intensity. In fact, all 25 stimuli were of the same intensity. This stimulus intensity was determined using the subject's personal sensitivity threshold and pain threshold. Subjects were asked to rate each stimulus on a numerical rating scale (NRS). For standardization purposes, the first stimulus should be rated as 60, on a scale of 0 to 100 (0 = no pain, 100 = strongest pain imaginable).

Statistical methods

Both EMG and EEG activity are typically measured by a computed average over a complete experimental condition. To this end, linear regression or analysis of variance (ANOVA) analyses are used traditionally. Measuring EMG over time, however, implies a hierarchical structure of the data in which consecutive time elements are nested within subjects. This hierarchical structure needs to be taken into account by using multilevel random regression procedures [33]. Intuitively, natural responses are not likely to be solely linear. In order to investigate psychophysiological measurements, both linear and non-linear time courses should be modeled. To do so, multilevel regression analyses can be used.

Experimental stress design – validation and underlying mechanisms

The first study was set up to validate the experimental stress paradigm [34]. The differences in mean EMG activity levels in the three phases of the experiment (baseline, pre-stimulus period and post-stimulus period) were in accordance with the intended stress induction: mean EMG activity level was higher in the pre-stimulus period

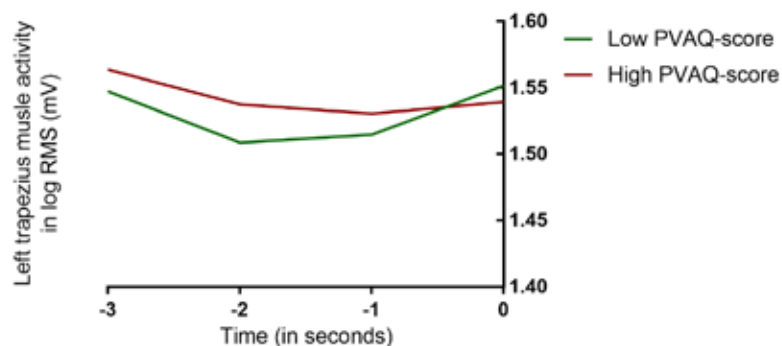


Figure 3. Fitted left trapezius EMG activity over time during the pre-stimulus period, in interaction with PVAQ-score. For illustrative purposes, EMG activity over time was calculated for a high PVAQ-score (41 points, i.e. mean score + 1 SD in this population) and a low PVAQ-score (15 points, i.e. mean score - 1 SD). Higher PVAQ-scores were accompanied by higher EMG activity and a slightly decreasing time course, compared to subjects with a low PVAQ-score, who show lower EMG activity. Additionally, an initial decrease and an exponential time effect at the end of the anticipatory phase can be observed.

compared with both the baseline and the post-stimulus phase. Further, it was demonstrated that the change in muscle activity over time emerges in both linear and non-linear courses and is influenced by the level of subjective stress of the participants. Linking subjective anticipatory stress to EMG stress reactivity revealed that subjects with a high anticipatory stress level responded with more EMG activity during the pre-stimulus stress phase, compared to subjects with a low stress level. Results suggested that the stress paradigm is a valid test to quantify individual differences in stress susceptibility.

Early life adversity and EMG stress reactivity

EMG stress reactivity was investigated as a physiological marker in relation to early life adversity (also called ACEs: adverse childhood experiences) [35]. Only the anticipatory phase of the stress experiment was examined. Results showed an association between ACEs and altered EMG reactivity, particularly for ACEs in early childhood (0-11 years). A higher ACE-score was accompanied by increased muscle activity in both trapezius muscles during the anticipatory stress phase. For ACEs during adolescence (12-17 years) this effect was less prominent and apparent only for the left trapezius muscle. This is in line with previous research [36], showing more enhanced effects on adult mental health outcomes associated with exposure to early life adversity at a younger age. The fact that adverse childhood

events influence stress reactivity of the trapezius muscle later in life might contribute valuable information about the relationship between early life adversities and the development of several stress-related musculoskeletal disorders.

Stress and EEG

Just as muscle activity can be viewed as a peripheral correlate of stress, cortical activity can be considered as a central correlate. We analyzed the cortical activity measured in the previously mentioned stress experiment [37]. Most studies report a relatively higher alpha activity in relaxation states compared to stressful situations. In addition, stressful conditions like anxiety disorder may be associated with alterations in EEG gamma activity. As for the EEG time course of alpha activity pre- and post-stimulus, it was demonstrated that this activity increases more during the post-stimulus period than during the pre-stimulus period, as a priori expected. Furthermore, a larger decreasing effect of gamma activity in the post-stimulus period was observed, when compared with the pre-stimulus phase. These effects were mostly found in the frontal, temporal and central regions. Alongside these main effects, the Perceived Stress Scale (PSS-10) was used to investigate whether the EEG time course depends on perceived stress and coping capacity. Significant interaction effects between the PSS-10 subscales and the EEG changes over time were demonstrated. The results described in this proof-of-principle-study show that

Box 1: What is known?

- Both stress and pain are highly prevalent in Dutch society and the negative consequences are extensive.
- Stress and pain are theoretical constructs, consisting of several factors and should be viewed in a biopsychosocial context.
- Stress is associated with elevated muscle activity, especially of the trapezius muscles.
- Concerning cortical activity, a state of relaxation is associated with higher mean alpha activity and a lower mean gamma activity
- In general, ANOVA techniques are used to examine psychophysiological activity
- Pain habituation is a complex mechanism in pain experience and should be further elucidated.
- Pain hypervigilance influences the experience of pain and is a key factor in the fear-avoidance model.

Box 2: What is new?

- A new experimental stress paradigm was validated using both subjective and objective measures
- Early life adversity is associated with higher psychophysiological stress reactivity: muscle activity increases more in anticipation of a stress stimulus
- During relative relaxation, a larger increasing effect of alpha activity and a larger decreasing effect of gamma activity was demonstrated.
- Multilevel modeling should be used when analyzing natural courses of psychophysiological activity, since 'stress' is a dynamic process. It provides us with additional information on the direction of the effect. Also, it can be used to map out inter-individual differences in stress susceptibility.
- Pain habituation is detectable in EMG trapezius activity.
- Attention to pain influences psychophysiological activity in a pain experiment: low scores on pain vigilance are associated with lower mean EMG activity.

more information can be derived from EEG than is usually assumed. In the literature, alpha activity was related to stress multiple times [38]. The abovementioned results, however, not only confirmed this relationship, but also indicated a direction of the effect. More specifically, these results allowed us to model a naturalistic course over time, approaching the authentic functioning of the brain. We encourage researchers to consider this technique, and even combine it with additional image forming.

Pain and habituation

The first goal was to examine trapezius muscle activity over time in a pain habituation experiment, consisting of 25 painful stimuli.

The trapezius muscle activity of the pre-stimulus and the post-stimulus (i.e. pain reactivity) phase was assessed, enclosing the three seconds before and after every painful stimulus respectively. Results confirm that the EMG activity in both the pre-stimulus phase and the pain reactivity phase

contained linear and non-linear time effects. These time effects represent the natural course of muscle activity during the experiment.

Habituation

Secondly, it was investigated whether an overall habituation effect was present during the experiment. With respect to this general tendency over all 25 stimuli, a linear habituation of EMG activity was observed in both left and right trapezius muscles, in all phases. This habituation effect was a priori expected and signifies that, on average, the muscle activity of the trapezius muscles reduces as the experiment proceeds.

Further, in the pain reactivity phase an interaction effect between habituation over the 25 stimuli and the inverse EMG activity across the segments was demonstrated. This interaction effect indicates a faster return to baseline as the experiment proceeds, a phenomenon which matches a natural physiological reaction pattern.

Influence of hypervigilance

The third goal was to investigate whether or not pain hypervigilance has a modifying effect on trapezius muscle activity. To this end, the Pain Vigilance and Attention Questionnaire (PVAQ) was used. During the pre-stimulus phase, elevated scores on pain vigilance were associated with stable and slightly decreasing EMG activity. On the contrary, low scores on pain vigilance were accompanied by a stronger linear reduction in EMG activity. Additionally, a clear exponential interaction effect was shown at the end of the pre-stimulus phase. Since a lower PVAQ-score is associated with lower EMG activity at the beginning of the pre-stimulus phase, followed by a stronger reduction in EMG activity, it can be concluded that a low PVAQ-score is associated with a lower mean EMG activity level, compared to high PVAQ-scores. This is illustrated in Fig. 3.

The results suggest that subjects with a relatively low pain vigilance-score have lower and more decreasing EMG activity, but show 'anticipatory' reactivity while awaiting the stimuli. In contrast, subjects with a high score maintain more or less stable (slightly decreasing), though elevated EMG activity, without any sign of exponential anticipatory activity. In other words, subjects with high scores of pain vigilance appear to have higher EMG activity in the pre-stimulus phase, possibly corresponding to a continuous state of attention. Subjects with a low score show increasing EMG activity only at the end of the pre-stimulus phase, as if intuiting that the stimulus is about to be received. We post hoc postulated that high PVAQ-scores are associated with maintenance of high muscle activity in the whole course of the pre-stimulus phase, and therefore no additional exponential activity at the end of the phase emerges.

In sum, habituation can be viewed as a basic mechanism, enabling people to adapt to repeated exposure to painful or stressful events [39]. Several studies have demonstrated the complexity of habituation mechanisms. In order to gather as much mechanistic knowledge as possible, more studies on habituation are strongly recommended, especially on the interrelationship between psychological factors and physiological habituation. We tried to model interac-

tions between (psycho)physiological parameters and psychological behavior during an experiment in which a series of painful stimuli was presented. The results suggest a relationship between physiological habituation and psychological factors. In future studies a three-way-interaction, being habituation over a series of stimuli X pain reactivity X hypervigilance, would be very interesting to explore.

Future directions

To enlarge the clinical applicability of the current results demonstrated throughout this research, additional research within specific clinical populations is required in order to create a larger contrast between groups. In the present thesis, the modulatory effects of stress, pain and childhood adversity

on psychophysiological measures have been investigated. To continue along this path, future research should focus on stress-related diseases, such as post-traumatic stress syndromes, chronic pain patients and a clinical population of subjects who suffered from childhood abuse.

Prospective study designs would allow us to investigate the development of certain phenomena and provide additional information. When examining a study population with subjects suffering from acute pain in a prospective design, the evolvement of acute pain into chronic pain could be objectified. When including interaction with the degree of the subjects' pain vigilance, the links between these mechanisms and psychophysiological activity may be explained.

Final remarks

The main purpose of this thesis was to examine psychophysiological activity in stress and pain as ongoing processes and their interaction with psychological behavior. The results have shown that early life adversity, perceived stress and hypervigilance all influence psychophysiological activity provoked by pain and stress in an experimental setting. These results contribute to a better understanding of the underlying mechanisms of the complexity of pain and stress. Concerning therapeutic options, the results of this thesis reinforce the idea that the complaints of patients suffering from stress or pain should be placed in a biopsychosocial context in order that they may be optimally treated.

REFERENCES

- Bekkering, G.E., et al., Epidemiology of chronic pain and its treatment in The Netherlands. *Neth J Med*, 2011. 69(3): p. 141-53.
- Johannes, C.B., et al., The prevalence of chronic pain in United States adults: results of an Internet-based survey. *J Pain*, 2010. 11(11): p. 1230-9.
- Koolhaas, J.M., et al., Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept. *Neurosci Biobehav Rev*, 2011. 35(5): p. 1291-301.
- Lupien, S.J., et al., Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci*, 2009. 10(6): p. 434-45.
- Williams, D.A., The importance of psychological assessment in chronic pain. *Curr Opin Urol*, 2013. 23(6): p. 554-9.
- Vachon-Presseau, E., et al., The stress model of chronic pain: evidence from basal cortisol and hippocampal structure and function in humans. *Brain*, 2013. 136(Pt 3): p. 815-27.
- Reinhardt, T., et al., Individual modulation of pain sensitivity under stress. *Pain Med*, 2013. 14(5): p. 676-85.
- Moeller-Bertram, T., J. Keltner, and I.A. Strigo, Pain and post traumatic stress disorder - review of clinical and experimental evidence. *Neuropharmacology*, 2012. 62(2): p. 586-97.
- Voerman, G.E., M.M. Vollenbroek-Hutten, and H.J. Hermens, Upper trapezius muscle activation patterns in neck-shoulder pain patients and healthy controls. *Eur J Appl Physiol*, 2007. 102(1): p. 1-9.
- Bansevicius, D., R.H. Westgaard, and T. Stiles, EMG activity and pain development in fibromyalgia patients exposed to mental stress of long duration. *Scand J Rheumatol*, 2001. 30(2): p. 92-8.
- Kyle, B.N. and D.W. McNeil, Autonomic arousal and experimentally induced pain: a critical review of the literature. *Pain Res Manag*, 2014. 19(3): p. 159-67.
- Giesler, G.J., *Ascending Nociceptive Pathways*, Encyclopedia of Pain, G.F. Gebhart and R.F. Schmidt, Editors. 2013, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 214-222.
- Stress and Pain, Encyclopedia of Pain, G.F.S. Gebhart, R.F., Editor. 2013, Springer-Verlag: Berlin Heidelberg.
- Melzack, R., From the gate to the neuromatrix. *Pain*, 1999. Suppl 6: p. S121-6.
- Millan, M.J., Descending control of pain. *Prog Neurobiol*, 2002. 66(6): p. 355-474.
- Wiech, K., M. Ploner, and I. Tracey, Neurocognitive aspects of pain perception. *Trends Cogn Sci*, 2008. 12(8): p. 306-13.
- Van Damme, S., et al., Keeping pain in mind: a motivational account of attention to pain. *Neurosci Biobehav Rev*, 2010. 34(2): p. 204-13.
- Quelhas Martins, A., D. McIntyre, and C. Ring, Aversive event unpredictability causes stress-induced hypoalgesia. *Psychophysiology*, 2015. 52(8): p. 1066-70.
- Olango, W.M. and D.P. Finn, Neurobiology of stress-induced hyperalgesia. *Curr Top Behav Neurosci*, 2014. 20: p. 251-80.
- Rhudy, J.L.M.M.W., The role of emotion in pain modulation. *Current Opinion in Psychiatry*, 2001. 14(3): p. 241-245.
- Tietjen, G.E., et al., Childhood maltreatment and migraine (part III). Association with comorbid pain conditions. *Headache*, 2010. 50(1): p. 42-51.
- Contrada, R.J. and A. Baum, eds. *The Handbook of Stress Science: Biology, Psychology, and Health*, 2010, Springer Publishing Company.
- Turk, D.C., A diathesis-stress model of chronic pain and disability following traumatic injury. *Pain Research and Management*, 2002. 7(1): p. 9-19.
- Lazarus, R.S. and S. Folkman, *Stress, appraisal, and coping*. 1984: Springer publishing company.
- Wijsman, J., et al., Trapezius Muscle EMG as Predictor of Mental Stress. *Acm Transactions on Embedded Computing Systems*, 2013. 12(4).
- Crombez, G., et al., Fear-avoidance model of chronic pain: the next generation. *Clin J Pain*, 2012. 28(6): p. 475-83.
- Lautenbacher, S., et al., Hypervigilance as predictor of postoperative acute pain: its predictive potency compared with experimental pain sensitivity, cortisol reactivity, and affective state. *The Clinical journal of pain*, 2009. 25(2): p. 92-100.
- McCracken, L.M., "Attention" to pain in persons with chronic pain: A behavioral approach. *Behavior Therapy*, 1997. 28(2): p. 271-284.
- Wong, W.S., et al., The effects of anxiety sensitivity, pain hypervigilance, and pain catastrophizing on quality of life outcomes of patients with chronic pain: a preliminary, cross-sectional analysis. *Qual Life Res*, 2014. 23(8): p. 2333-41.
- Hollins, M. and S. Walters, Experimental hypervigilance changes the intensity/unpleasantness ratio of pressure sensations: evidence for the generalized hypervigilance hypothesis. *Exp Brain Res*, 2016. 234(6): p. 1377-84.
- Rode, S., P.M. Salkovskis, and T. Jack, An experimental study of attention, labelling and memory in people suffering from chronic pain. *Pain*, 2001. 94(2): p. 193-203.
- Vossen, H., et al., More potential in statistical analyses of event-related potentials: a mixed regression approach. *Int J Methods Psychiatr Res*, 2011. 20(3): p. e56-68.
- Myers, N.D., et al., Multilevel modeling in psychosomatic medicine research. *Psychosomatic medicine*, 2012. 74(9): p. 925-36.
- Luijckx, R., et al., Experimentally induced stress validated by EMG activity. *PLoS One*, 2014. 9(4): p. e95215.
- Luijckx, R., et al., Impact of early life adversity on EMG stress reactivity of the trapezius muscle. *Medicine (Baltimore)*, 2016. 95(39): p. e4745.
- Glaser, J.P., et al., Childhood trauma and emotional reactivity to daily life stress in adult frequent attenders of general practitioners. *J Psychosom Res*, 2006. 61(2): p. 229-36.
- Luijckx, R., et al., The Influence of Perceived Stress on Cortical Reactivity: A Proof-Of-Principle Study. *PLoS One*, 2015. 10(6): p. e0129220.
- Goodman, R.N., et al., Stress, emotion regulation and cognitive performance: the predictive contributions of trait and state relative frontal EEG alpha asymmetry. *Int J Psychophysiol*, 2013. 87(2): p. 115-23.
- Rankin, C.H., et al., Habituation revisited: an updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation. *Neurobiol Learn Mem*, 2009. 92(2): p. 135-8.

onderzoek

The supraclavicular approach of the subclavian vein in children, a review of the literature

Is it a safe and feasible technique for central venous cannulation?

K.B.M.S.L. Leong, MD¹

R. Eijk, MD²

C. Neeleman, MD, PhD³

J. Lemson, MD, PhD²

- 1 Resident anesthesiology, Radboud umc, Nijmegen, Netherlands
- 2 Anesthesiologist-pediatric intensivist, Radboud umc, Nijmegen, Netherlands
- 3 Pediatrician-pediatric intensivist, Radboud umc, Nijmegen, Netherlands

CONTACTINFORMATION

Drs. K.B.M.S.L. Leong
Katharina.Leong@radboudumc.nl

CONFLICT OF INTEREST

None

SUMMARY

Introduction. Central venous catheterization in children is commonly performed via the internal jugular vein, subclavian vein (infraclavicular approach) or the femoral vein. Each of these approaches has its disadvantages. Recently, the supraclavicular approach of the subclavian vein has gained popularity and this review evaluates the success- and complication rates of this technique. **Results.** Thirteen studies were found which included 1455 supraclavicular punctures of the subclavian vein. The success percentage was high (>97% total success) and the complication rate was low (0-11,1% using the landmark-based technique, 0-2,7% with the use of ultra-sound). A lower body weight was associated with a higher number of punctures needed until success, and a longer duration of the procedure. There was no difference in success- or complication rate when comparing the left- to the right approach. **Conclusion.** The supraclavicular approach of the subclavian vein in children is associated with a high success rate and low complication rate, especially when using an ultrasound-guided technique.

SAMENVATTING

Inleiding. Centraal veneuze katheterisatie bij kinderen wordt meestal verricht van de vena jugularis interna, vena subclavia (vanaf infraclaviculair) of vena femoralis. Elk van deze benaderingen kent zijn beperkingen. Recent heeft de supraclaviculaire benadering van de vena subclavia aan populariteit gewonnen en in dit review worden de succes- en complicatiepercentages van deze techniek beoordeeld. **Resultaten.** Er werden 13 studies gevonden met in totaal 1455 supraclaviculaire puncties van de vena subclavia. Het succespercentage was hoog (>97% totaal succes) en het complicatierisico was laag (0-11,1% met gebruik van landmarks, 0-2,7% met echogeleide techniek). Een lager lichaamsgewicht was geassocieerd met een hoger aantal benodigde puncties tot succes en een langere duur van de procedure. Er werd geen verschil in succes- of complicatiepercentages gevonden tussen de rechter- en linker benadering. **Conclusie.** De supraclaviculaire benadering van de vena subclavia bij kinderen kent een hoog succespercentage en een laag complicatiepercentage, vooral met gebruik van de echogeleide techniek.

Introduction

Central venous catheterization in children is a regularly performed procedure in both neonatal and pediatric intensive care units or in the operating theatre. Indications may be difficult peripheral venous access, administration of parenteral nutrition, vasoactive drugs or hyperosmolar solutions. The three most cannulated central veins are the internal jugular, subclavian and femoral vein [1]. Each access site has its own advantages and disadvantages. The subclavian vein has a large diameter and the location offers the greatest comfort for the patient since it only minimally limits free movement of the neck. However, the risk of a pneumothorax has led practitioners to favor the femoral or internal jugular vein [1]. Cannulation of the internal jugular vein may be complicated by the short neck of babies which leaves minimal space for optimal positioning of the needle. Real-time ultrasound cannulation of the internal jugular or subclavian vein can prove to be difficult either because of collapse of the vein in the first case or because of obstruction of the view of the vein by the clavicle in the second case. The femoral approach does not carry the risk of inadvertent pleural puncture and has a risk of catheter infection comparable to the other approaches [2, 3].

The presence of a central venous catheter is an important risk factor for the occurrence of thrombosis in children which raises the question whether the location of insertion influences this risk [4-6]. Gray et al found a higher risk of deep venous thrombosis with central venous catheters in the femoral vein (27%) versus subclavian (9%) or internal jugular vein (11%) [7]. A review of pediatric literature, however, does not provide consistent evidence or recommendations for catheter site selections with regards to risk of thrombosis [4].

A relatively unknown technique is the supraclavicular approach of the subclavian vein. First described in



Figure 1. Positioning the child for the catheterisation: the head is turned to the contralateral side and a blanket/towel is placed under the shoulder for optimal exposure of the shoulder. The ultrasound machine is placed contralaterally (not shown in the picture) for real-time ultrasound-guided puncture. With courtesy of Drs. R. Eijk.

adults by Yoffa in 1965, it has recently gained more popularity [8]. Advantages of the technique include the ease of access (due to its location low in the neck and the patency of the vein due to its attachment to the clavicle) which, especially in small children, might make it a favorable alternative to the common approaches. However, because of the proximity of the lungs, the risk of pneumothorax is at least theoretically present. The aim of this review was to find published literature on the supraclavicular approach of the subclavian vein in children (0-18 years) focusing on the success- and complication rates.

Methods

We searched PubMed using free text and MeSH terms “subclavian vein”, “supraclavicular”, “superior vena cava” and “central venous catheterization” with English, Dutch, German and

French as language restrictions and limited to human subjects younger than 18 years of age. This search yielded 378 results. Hand-searching on the basis of relevance as judged by the abstract yielded 12 relevant articles. Cross-referencing yielded a further 2 relevant articles. One article was not included in the analysis because the full-text of the article could not be obtained.

Besides the complications found in the above studies, we were interested in case reports describing complications of the supraclavicular approach. Case reports with complications were searched using the above search strategy and then adding “complication” to the query. 106 articles were found, but none referred specifically to a complication occurring during or after the insertion of a supraclavicular inserted central venous catheter.

Author	Study design	Landmark-based or ultrasound guided	Patients (n)	Age [range]	Weight (kg) [range]	Success	Complications [rate]
Rao et al [9]	Observational	Landmark-based	192	21 days-12 years	Unknown	94% 1st attempt, 97% 2nd attempt	2%: pneumothorax, puncture thoracic duct, arterial puncture
Ahn et al [10]	Observational	Landmark-based	27 (31 cannulations)	2 days – 10 years	Unknown	100%, number of attempts unknown	1 dislodgement catheter, 2 local hematomas
Lu et al [11]	Prospective observational, supraclavicular versus infraclavicular	Landmark-based	45	Mean 6,7 months [1 day -11,5 months]	Mean 6,6 [2,5-11]	90,5% ≤2 attempts, 93,5% overall success	5 arterial punctures [11,1%], 1 pneumothorax [2,2%], pleural malposition of catheter [2,2%]
Pirotte et al [12]	Prospective observational	Ultrasound	25	Mean 1,7 years median 4 months [1 day -9 years]	Mean 8,3 median 6,1 [2,2-27]	84% 1st attempt, 100% overall success	None
Attof et al [13]	Observational	Ultrasound	8	Mean 4,9 years [1 month-15 years]	Mean 23 [2,7-70]	50% success 1st attempt, 100% overall success	None
Rhondali et al [14]	Prospective, observational	Ultrasound	37	Mean 4,7 months Median 2 months	Mean 4,9 Median 4,1	81% 1st attempt, 100% 2nd attempt	None
Breschan et al [15]	Prospective case series	Ultrasound	35 [42 cannulations]	Median 52 weeks [26 months – 8 years]	Median 6,75 [0,96-21]	73,8% 1st attempt, 88% 2nd attempt, 100% overall success	None
Breschan et al [16]	Retrospective, case series. Right versus left brachiocephalic cannulation	Ultrasound	183	Unknown	Median 3,7 [0,7-10]	79,8% 1st attempt, 94% 2nd attempt, 98,9% overall success	1 local hematoma [0,5%], 5 difficult advancements guidewire [2,7%]
Byon et al [17]	Prospective, randomized. Supraclavicular versus infraclavicular	Ultrasound	49	Mean 8,8 months [0-33]	Mean 7,3 [2,8-17]	93,9% <3 punctures successful, 100% overall success	None
Guilbert et al [18]	Retrospective cohort. Feasibility study.	Ultrasound	40 [42 cannulations]	Median 6,5 months [0-18 years]	Median 6,5 [2-70]	97,6% overall success (no of attempts unknown)	1 pneumothorax [2,4%], 1 arterial puncture [2,4%]
Breschan et al [19]	Prospective case series. All right cannulations.	Ultrasound	79	Unknown	Median 3,4 [0,8-4,5]	72% 1st attempt, 91% 2nd attempt, 97% overall success	None
Nardi et al [20]	Prospective observational	Ultrasound	615	Median 33 months [0-18 years]	Median 14 [1,2-94]	79,8% 1st attempt 98,1% overall success	5 arterial punctures [0,8%], 2 hematomas [0,3%], 11 guidewire malpositions [1,8%]
Lausten-thomson et al [21]	Retrospective observational	Ultrasound	105 [107 cannulations]	Median 6 [0-90]	Median 2,8 [0,7-4,8]	97,3% overall success	3 local hematomas [2,8%]

Table 1.

Results

13 Articles were evaluated and scored for success (after 1, 2 or >2 attempts and overall success) and complication rate. The results are shown in Table 1.

Most of the included studies were observational, two compared the left

to the right sided approach and one study compared the supraclavicular to the infraclavicular approach. Success rates were high (>97% overall success) with a low rate of complications (0-11,1%). The most important change over time was the use of the landmark-based technique until 2006

when this was abandoned for the ultrasound-based technique from 2007 onwards. The success rate did not improve further after this change of technique, however, the complication rate went down (from 0-11,1% to 0-2,7%).

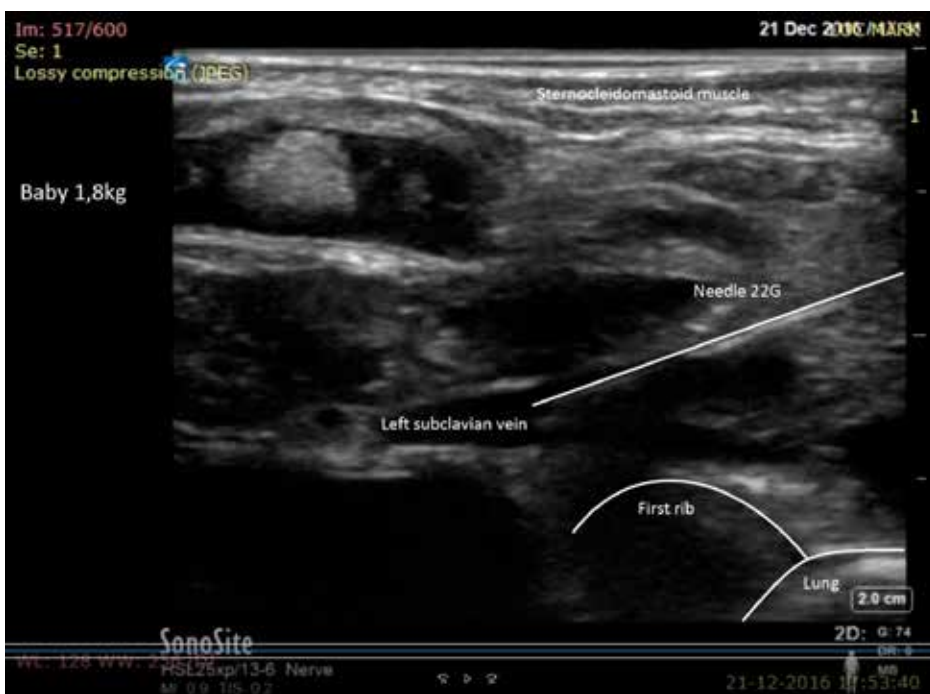


Figure 2. Ultrasonographic in plane view of puncture of the left subclavian vein in a 1,8kg neonate. Notice that the needle and pleura can simultaneously be visualized to avoid pleural puncture. With courtesy of Drs. M Hendriks (pediatric anesthesiologist).

Discussion

Our search of the existing literature shows that the supraclavicular approach of the subclavian vein is a feasible technique with a high rate of success (>97% overall success) and a low rate of complications, especially with the use of ultrasound (0-2,7%). This correlates with a Cochrane review which found a reduced risk of inadvertent arterial puncture (RR 0,21) and hematoma formation (RR 0,26) when using ultrasound for subclavian vein access [22]. Like our review, the Cochrane society did not find a difference in other complications, number of attempts until success or first-time success rates.

Most studies that proved body weight to be a complicating factor, found a higher number of attempts until success [20] or even failure when the weight was extremely low (0,7 and 0,85kg) [16]. Although the procedure is more difficult in smaller children, even in children <5kg the total success rate is >97% [21]. In some studies the duration of the procedure was measured and found to be longer in smaller children (median 45 seconds <5kg versus median 40 seconds >5kg) (20). The difference in ease and success of cannulation is not necessarily explained by the operators experience with this particular

technique, but with the experience of using real-time ultrasound. Since the diameter of the vein is smaller in smaller children, it is more challenging to keep both the vein and the needle in the same plane during puncture.

The complication rate might be false-low as not all problems encountered during the insertion might have been recognized as complications. For example, the study by Breschan 2012 mentions difficult advancement of the guidewire as a complication. One might argue that this is not a complication as long as it does not cause any tissue damage and the correct placement of the catheter can be achieved despite the difficult advancement. On the other hand, if it does qualify as a complication (since it is a complicating factor of the insertion procedure), we would expect this complication to have occurred much more often and we speculate that the other authors did not score the occurrence as a complication in their articles.

The above studies probably only describe the early complication rates that occurred during or shortly after the cannulation. Long-term complications (thrombosis, infection, catheter migration) may not have been described

because the follow-up of the patients and catheters was not long enough or not well-enough documented.

Breschan and colleagues [16] argue that the left subclavian vein is easier than the right approach and confirmed this hypothesis in a retrospective case series. Anatomically, it makes sense that the right approach is more difficult as the right subclavian vein is much shorter than the left one. Also, the right subclavian vein quickly takes a sharp angled, caudad turn as opposed to the left vein which takes a longer horizontal course before it turns caudad. These anatomic differences could make ultra-sound visualization of the right brachiocephalic vein more difficult and also advancement of the guidewire might prove to be more difficult. Despite these valid theoretical advantages, the right-sided cannulation did not prove to be less successful in two other studies that compared the left to right sided approach [14, 20].

A theoretical advantage of the supraclavicular approach is the fact that the patency of the subclavian vein is so good that it is not necessary to place the patient in Trendelenburg position for the cannulation of the vein. In adults with reduced intracranial compliance, Doppler-guided supraclavicular cannulation showed an equally high success rate when the patient was not placed in Trendelenburg position as compared to those patients that were tilted (92% vs 89%)[23].

This review has a few limitations. First, publication bias might play a role; trials or series with high failure or complication rates might have not been submitted for publication. Second, most studies are of low- to medium quality. All studies were observational and there were several studies that did not analyze data like (mean) age or (mean) weight (or at least they were not noted in the article).

In conclusion, the supraclavicular cannulation of the subclavian vein is a feasible technique in children, also in those <5kg. Short-term complication rates are low when using ultrasound guidance, long-term complication rates are yet to be described. There appears to be no significant difference in success rate between the right versus the left approach.

REFERENCES

1. Karapinar B., Cura A. Complications of central venous catheterization in critically ill children. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society.* 2007;49(5):593-9.
2. Sheridan R.L., Weber J.M. Mechanical and infectious complications of central venous cannulation in children: lessons learned from a 10-year experience placing more than 1000 catheters. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association.* 2006;27(5):713-8.
3. Reyes J.A., Habash M.L., Taylor R.P. Femoral central venous catheters are not associated with higher rates of infection in the pediatric critical care population. *American journal of infection control.* 2012;40(1):43-7.
4. Latham G.J., Thompson D.R. Thrombotic complications in children from short-term percutaneous central venous catheters: what can we do? *Paediatric anaesthesia.* 2014;24(9):902-11.
5. Higginson R.A., Lawson K.A., Christie L.M., Brown A.M., McArthur J.A., Totapally B.R., et al. Incidence and risk factors associated with venous thrombotic events in pediatric intensive care unit patients. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies.* 2011;12(6):628-34.
6. Revel-Vilk S., Ergaz Z. Diagnosis and management of central-line-associated thrombosis in newborns and infants. *Seminars in fetal & neonatal medicine.* 2011;16(6):340-4.
7. Gray B.W., Gonzalez R., Warrior K.S., Stephens L.A., Drongowski R.A., Pipe S.W., et al. Characterization of central venous catheter-associated deep venous thrombosis in infants. *Journal of pediatric surgery.* 2012;47(6):1159-66.
8. Yoffa D. Supraclavicular subclavian venepuncture and catheterisation. *Lancet (London, England).* 1965;2(7413):614-7.
9. Rao T.L., Wong A.Y., Salem M.R. A new approach to percutaneous catheterization of the internal jugular vein. *Anesthesiology.* 1977;46(5):362-4.
10. Ahn W.S., Kang J.S. An easy technique for long-term central venous catheterization and subcutaneous tunneling of the silastic catheter in neonates and infants. *Journal of pediatric surgery.* 1986;21(4):344-7.
11. Lu W.H., Yao M.L., Hsieh K.S., Chiu P.C., Chen Y.Y., Lin C.C., et al. Supraclavicular versus infraclavicular subclavian vein catheterization in infants. *Journal of the Chinese Medical Association : J.C.M.A.* 2006;69(4):153-6.
12. Pirotte T., Veyckemans F. Ultrasound-guided subclavian vein cannulation in infants and children: a novel approach. *British journal of anaesthesia.* 2007;98(4):509-14.
13. Attof R., Rhondali O., Combet S., Chassard D., De Queiroz M. [Ultrasound-guided supraclavicular subclavian vein catheterization: a novel approach in children]. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation.* 2010;29(9):651-4.
14. Rhondali O., Attof R., Combet S., Chassard D., de Queiroz Siqueira M. Ultrasound-guided subclavian vein cannulation in infants: supraclavicular approach. *Paediatric anaesthesia.* 2011;21(11):1136-41.
15. Breschan C., Platzer M., Jost R., Stettner H., Beyer A.S., Feigl G., et al. Consecutive, prospective case series of a new method for ultrasound-guided supraclavicular approach to the brachiocephalic vein in children. *British journal of anaesthesia.* 2011;106(5):732-7.
16. Breschan C., Platzer M., Jost R., Stettner H., Feigl G., Likar R. Ultrasound-guided supraclavicular cannulation of the brachiocephalic vein in infants: a retrospective analysis of a case series. *Paediatric anaesthesia.* 2012;22(11):1062-7.
17. Byon H.J., Lee G.W., Lee J.H., Park Y.H., Kim H.S., Kim C.S., et al. Comparison between ultrasound-guided supraclavicular and infraclavicular approaches for subclavian vein catheterization in children—a randomized trial. *British journal of anaesthesia.* 2013;111(5):788-92.
18. Guilbert A.S., Xavier L., Ammouche C., Desprez P., Astruc D., Diemunsch P., et al. Supraclavicular ultrasound-guided catheterization of the subclavian vein in pediatric and neonatal ICUs: a feasibility study. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies.* 2013;14(4):351-5.
19. Breschan C., Graf G., Jost R., Stettner H., Feigl G., Goessler A., et al. Ultrasound-guided supraclavicular cannulation of the right brachiocephalic vein in small infants: a consecutive, prospective case series. *Paediatric anaesthesia.* 2015;25(9):943-9.
20. Nardi N., Wodey E., Laviolle B., De La Briere F., Delahaye S., Engrand C., et al. Effectiveness and complications of ultrasound-guided subclavian vein cannulation in children and neonates. *Anaesthesia, critical care & pain medicine.* 2016;35(3):209-13.
21. Lausten-Thomsen U., Merchaoui Z., Dubois C., Eleni Dit Trolli S., Le Sache N., Mokhtari M., et al. Ultrasound-Guided Subclavian Vein Cannulation in Low Birth Weight Neonates. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies.* 2017;18(2):172-5.
22. Brass P., Hellmich M., Kolodziej L., Schick G., Smith A.F. Ultrasound guidance versus anatomical landmarks for subclavian or femoral vein catheterization. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2015;1:Cd011447.
23. Schummer W., Schummer C., Niesen W.D., Gerstenberg H. Doppler-guided cannulation of internal jugular vein, subclavian vein and innominate (brachiocephalic) vein—a case-control comparison in patients with reduced and normal intracranial compliance. *Intensive care medicine.* 2003;29(9):1535-40.

- 1 Anesthesiologie UMC Utrecht
- 2 Chirurgie Rijnstate Arnhem
- 3 Anesthesiologie Rijnstate Arnhem

CONTACTINFORMATIE

Hindriks-Keegstra AW
Anesthesiologie UMC Utrecht
Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht
Divisie Vitale Functies
T +31 88 757 1380 / 06 44 39 38 48
Email a.w.keegstra-3@umcutrecht.nl

FINANCIËLE ONDERSTEUNING

geen

CONFLICTS OF INTEREST

geen

Epidural versus patient-controlled analgesia in colorectal surgery: a review

A.W. Hindriks-Keegstra, MSc ¹

E. Stortelder, Drs. ²

M. Rinia, Dr. ³

J. Geurts, Dr. ³

ABSTRACT For more than a decade, Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) principles have become widely adopted as the new standard for colorectal surgery. The use of epidural analgesia as part of the ERAS protocol has been questioned. Higher costs and complications have been accredited to epidural analgesia and benefits are questioned.

We present a review of the literature, after performing a structured PubMed, EMBASE and Cochrane search. We examined whether epidural analgesia compared to intravenous Patient Controlled Analgesia (PCA) has effect on length of hospital stay and perioperative complications in patients undergoing laparoscopic or open colorectal surgery.

No clear differences in length of hospital stay or complications were found between epidural analgesia and PCA groups. Pain relief during the first 24 hours after laparoscopic surgery appeared to be better with an epidural; for open surgery this benefit lasts up to 72 hours postoperative. Long term oncologic outcome may be a future criterium for the selection of analgesic strategy.

SAMENVATTING Gedurende het laatste decennium is Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) steeds meer de standaard geworden bij darmchirurgie. Onderdeel van dit ERAS protocol is nog altijd epidurale pijnstilling, maar het gebruik hiervan is steeds meer een punt van discussie. Complicatie risico's en kosten aspecten spelen in deze discussie een belangrijke rol.

Dit overzichtsartikel geeft een overzicht van de huidige literatuur met betrekking tot dit onderwerp, gebaseerd op een gestructureerde literatuur search in PubMed, EMBASE en de Cochrane database. We onderzochten wat de verschillen tussen epidurale pijnstilling en Patient Controlled Analgesia (PCA) zijn voor wat betreft postoperatieve complicaties en de duur van het ziekenhuisverblijf bij patiënten die open of laparoscopische darmchirurgie ondergingen.

Tussen beide groepen werden geen duidelijke verschillen gevonden voor wat betreft complicaties en de duur van het ziekenhuisverblijf. De pijnstilling postoperatief lijkt na laparoscopie de eerste 24 uur beter te zijn onder epidurale pijnstilling, voor open chirurgie tot 72 uur. Lopend onderzoek met betrekking tot de oncologische uitkomsten op de lange termijn zullen in de toekomst mogelijk mede de keuze voor een pijnstillingsstrategie gaan bepalen.

Database	Search strategy	Hits
PubMed	(((“colon surgery”[tiab]) OR (“colonic surgery”[tiab]) OR (“sigmoid surgery”[tiab]) OR (sigmoidectomy[tiab]) OR (colectomy[tiab]) OR (“rectal surgery”[tiab]) OR (“colon resection”[tiab]) OR (“colonic resection”[tiab]) OR (“colorectal surgery”[tiab]) OR (“colorectal resection”[tiab])) AND ((epidural[tiab]) OR (neuraxial[tiab]) OR (PCA[tiab]) OR (“patient-controlled analgesia”[tiab]) OR (“patient controlled analgesia”[tiab]) OR (opioid[tiab]) OR (“patient controlled anesthesia”[tiab]) OR (analgesia[tiab])))	557
EMBASE	‘colonic surgery’:ab,ti OR ‘colon surgery’:ab,ti OR ‘sigmoid surgery’:ab,ti OR sigmoidectomy:ab,ti OR colectomy:ab,ti OR ‘rectal surgery’:ab,ti OR ‘colon resection’:ab,ti OR ‘colonic resection’:ab,ti OR ‘colorectal surgery’:ab,ti OR ‘colorectal resection’:ab,ti AND (epidural:ab,ti OR neuraxial:ab,ti OR pca:ab,ti OR ‘patient-controlled analgesia’:ab,ti OR ‘patient controlled analgesia’:ab,ti OR opioid:ab,ti OR ‘patient controlled anesthesia’:ab,ti OR analgesia:ab,ti)	933
Cochrane Library	(“colonic surgery” OR “colon surgery” OR “sigmoid surgery” OR sigmoidectomy OR colectomy OR “rectal surgery” OR “colon resection” OR “colonic resection” OR “colorectal surgery” OR “colorectal resection”) in Title, Abstract or Keywords and (epidural OR neuraxial OR pca OR “patient-controlled analgesia” OR “patient controlled analgesia” OR opioid OR “patient controlled anesthesia” OR analgesia) in Title, Abstract or Keywords	49

Table 1. MEDLINE, EMBASE and Cochrane Library search strategy

Introduction

Over the past decade, Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) guidelines [1, 2] have become increasingly popular, not only in the care of patients undergoing open bowel surgery, but also in a widening spectrum of surgical laparoscopic interventions. An increasing number of studies show that, apart from improved outcome due to improved surgical technique, a further reduction of postoperative complications and length of stay (LOS) can be achieved by introducing ERAS protocols in colorectal surgery [3, 4].

Increasing numbers of laparoscopic procedures compared to open surgery have led to a decrease in postoperative stress and pain intensity. This resulted in early mobilization, fewer complications and a shortened LOS. Interestingly, recent studies evaluating the efficacy of ERAS-guidelines in colonic surgery observe a longer LOS and a higher complication rate if epidural analgesia is used, giving rise to controversy regarding the supposed beneficial effects of epidural analgesia in bowel surgery [5].

The purpose of this systematic review was to determine whether epidural analgesia, compared to intravenous patient-controlled analgesia in adult patients undergoing colon surgery (both open and laparoscopic procedures), causes more postoperative complications, giving rise to longer hospitalization and higher perioperative costs. Attention was paid to differ-

ences in the effectiveness of pain relief between epidural and PCA morphine analgesia as well.

Methods

To identify all relevant literature on the topic, a PubMed, EMBASE and Cochrane search was performed, using the search terms and strategies shown in Table 1. Title and Abstract of all retrieved articles were screened for relevance by two independent authors. Disagreements between both authors were dissolved by discussing abstracts of the concerning articles. If no agreement could be achieved, the concerning article was included for further full text screening. Publications without an abstract were screened full text for relevance. Articles were included in the search if they included patients for colonic or rectal surgery *and* compared epidural analgesia to nurse-controlled or patient-controlled (PCA) intravenous opioids for postoperative analgesia. We excluded case reports, author replies, editorials and animal studies. Reference lists of all review articles that came up were cross checked for relevant supplementary publications. A total of 54 articles were included for full text screening (see Figure 1). Studies were excluded if their domain did not involve patients for colorectal surgery, if intravenous opioids and epidural analgesia were not compared for post-operative analgesia and if the articles' outcome did not include LOS or postoperative complications. During the process of full text screening, four recent large retrospective cohort

studies [5-8] had to be excluded, as they compared epidural analgesia to 'conservative analgesia', which was not further specified. Finally, 22 articles were considered for critical appraisal.

Next, each article was critically appraised independently by three of the authors, who discussed their findings afterwards. Three items on relevance (domain, determinant, and outcome) and 4 items on validity (standardization of determinant, follow-up, missed data and intention-to-treat analysis) were scored (see Table 2.). Conflicting opinions between reviewers were solved by discussion in order to reach consensus. After critical appraisal, the retrospective cohort studies were excluded, because risk of bias was considered too high. Bias risk assessment was included in the validity score. Relevance and validity scores were combined (see FIGURE 2.), leading to definitive selection of included studies (n = 13).

Results

After critical appraisal, 13 studies [9-21] were included for further analysis (see FIGURE 2.). Of these studies, six included patients undergoing laparoscopic and seven included patients undergoing open colorectal surgery. All studies suffered from the fact that they did not completely commit to standard ERAS protocol, differing in minor modifications. In 5 studies (2 laparoscopic, 3 open) [9, 14-16, 19] patients were not treated according to ERAS guidelines. In 4 trials [10, 11, 17, 18] perioperative treatment was

Study	Study design	Surgical technique	Relevance			Validity			
			Domain	Determinant	Outcome	Standardization determinant	Follow up	Missing data	ITT analysis
Ahmed, 2010 [44]	Retrospective cohort	open	±	+	+	-	+	?	n/a
Bredtmann, 1988 [9]	Prospective cohort	open	±	±	±	+	±	±	-
Carli, 2002 [10]	RCT, not blinded	open	±	+	+	+	+	+	+
Carli, 2001 [11]	RCT, not blinded	open	±	+	±	+	±	±	-
Day, 2012 [45]	Retrospective cohort	lap.	±	+	±	+	+	?	n/a
ERAS, 2015 [46]	Retrospective cohort	lap./open	±	?	+	-	-	+	n/a
Gupta, 2011 [47]	Retrospective cohort	open	±	+	±	+	+	?	n/a
Hübner, 2015 [12]	RCT, not blinded	lap.	±	+	+	+	+	+	+
Kamiński, 2014 [48]	Retrospective cohort	lap.	±	+	±	±	±	?	n/a
Kuruba, 2012 [49]	Retrospective cohort	lap./open	±	+	+	+	±	?	n/a
Levy, 2011 [13]	RCT, single-blinded	lap.	±	+	±	+	+	+	-
Liu, 1995 [14]	RCT	open	+	+	±	+	±	+	-
Neudecker, 1999 [15]	RCT, not blinded	lap.	+	+	±	+	±	±	?
Paulsen, 2001 [16]	RCT, not blinded	open	±	+	+	+	±	?	+
Piccioni, 2015 [50]	Retrospective cohort	open	±	±	±	-	+	+	n/a
Senagore, 2003 [17]	RCT, not blinded	lap.	+	+	+	+	+	+	-
Steinberg, 2002 [18]	RCT, not blinded	open	+	+	±	+	+	?	+
Taqi, 2007 [19]	RCT, not blinded	lap.	±	+	+	+	+	+	-
Turunen, 2009 [20]	RCT, not blinded	lap.	+	±	+	+	±	?	+
Vogelaar, 2015 [51]	Retrospective cohort	?	+	+	±	-	+	+	n/a
Warschkow, 2011 [52]	Retrospective cohort	open	±	±	+	+	+	?	n/a
Zutshi, 2005 [21]	RCT, not blinded	open	±	+	+	+	+	?	+

Table 2. Critical appraisal table

Relevance

Domain: + Patients for colon surgery; ± Patients for colorectal, rectal or small bowel surgery; - Patients undergoing other abdominal or non-abdominal surgery.

Determinant: + Post-operative epidural analgesia compared with PCA with an opioid; ± Post-operative epidural analgesia compared to (nurse administered) iv opioids; - All other types of post-operative analgesia

Outcome: + Length of stay and post-operative complications; ± Length of stay or post-operative complication(s); - Outcomes other than length of stay or post-operative complications

Validity

Standardization of determinant: + Epidural and/or PCA medication described and identical for all patients; - Epidural and/or PCA medication not described or not identical for all patients;

Follow-up: + 30 days follow-up (at least); ± Follow-up until hospital discharge or less than 30 days; - No follow-up or length of follow-up not described

Missing data: + <10%; ± >10% non-selective; - >10% or selective ITT (Intention-to-treat) analysis (for RCT's): + Yes; - No

not officially based on ERAS protocol, however, many ERAS principles were followed. Local ERAS protocols in these and the remaining four [12, 13, 20, 21] studies slightly differed from one another.

Laparoscopic surgery

Results on laparoscopic bowel surgery are shown in Table 3. Five out of six studies randomized patients to receive either epidural analgesia (EA) or PCA morphine. In all studies a local anesthetic was administered through the epidural intraoperatively, either

bupivacaine (0.25-0.5%) or ropivacaine (0.2-0.5%) except for Levy, who added an opioid. After surgery, all trials used local anesthetics with or without addition of opioids for postoperative epidural analgesia. Time until removal of the epidural catheter varied. In five trials the epidural catheter was removed on a standardized and predefined time in the study protocol. Hübner aimed at removing the epidural 48 hours after surgery according to ERAS guidelines but extended duration of epidural analgesia in a significant percentage of patients.

LOS in studies ranged between 2.4 and 10 days in the epidural group and between 2.3 and 8 days in the control group. Levy was able to demonstrate a significant difference in LOS between the groups; with a median time of hospitalization of 2.7 days in the PCA group and a median hospitalization length of 3.8 days in the epidural group. Three studies did not find any difference in median LOS between the two groups. Hübner and Neudecker found a reduction in median LOS of two days in favor of the PCA morphine group, however, this reduction was not significant.

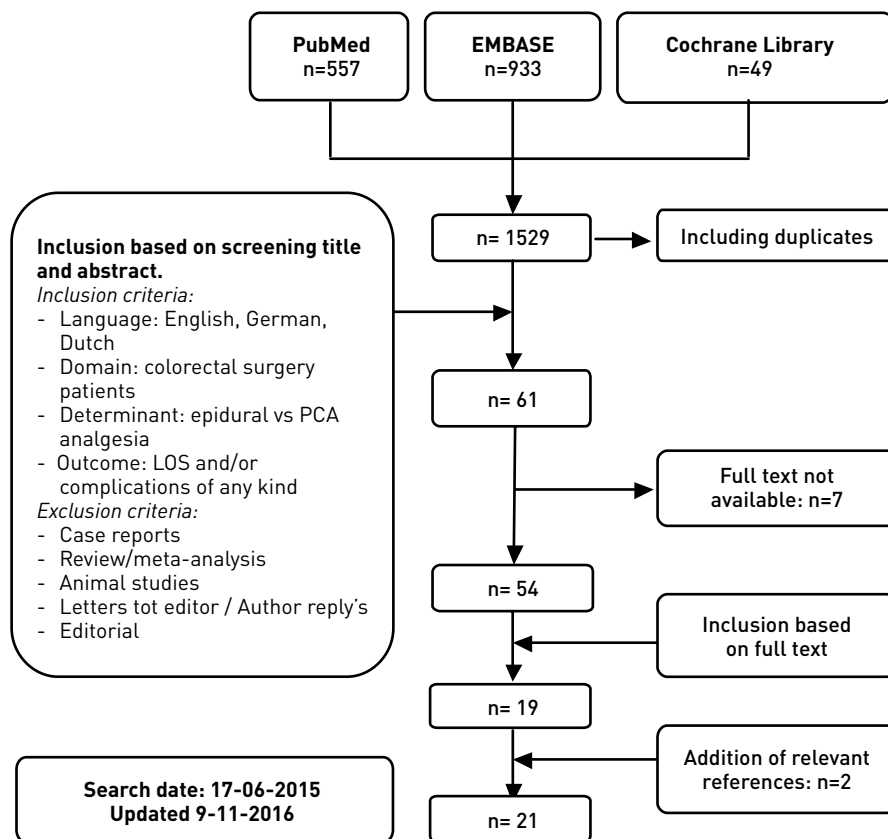


Figure 1. Search flowchart

With regard to postoperative complications, only Hübner found a significant difference between epidural analgesia and PCA, with 30 patients exhibiting a complication in the epidural group ($n = 65$) and 19 patients in the PCA group ($n = 57$). The authors of this trial state that most of these complications (surgical site infection, ileus, urinary retention, anastomotic leak) seemed to be unrelated to epidural analgesia entailing a potential bias that might negatively influence the results for the epidural group. They therefore performed a subgroup analysis, excluding patients with major complications. This subgroup analysis showed a tendency towards a higher complication rate (complications not further specified) in the epidural group, which was not statistically significant. All other studies were not able to demonstrate a difference in postoperative complication rates between EA and PCA. Data on postoperative pain were provided by all studies but Senagore. Except for Hübner and Neudecker (who

reported similar pain scores for EA and PCA) all studies reported significantly less postoperative pain in the epidural group.

VAS (Visual Analogue Scale for pain) scores (measured on a 100-point scale) on the day of surgery in rest and during mobilization were measured by Taqi and Turunen. Taqi found significant lower pain scores in the epidural group on postoperative day 1 and 2. Resting VAS was 0-10 at postoperative day one and two in the epidural group and 30-40 in the PCA group. During movement, the EA patients had a VAS of 10-20 whilst the PCA group had a VAS of 40-50. Turunen did find lower pain scores during mobilisation in the epidural group (first postoperative day 11 vs. PCA 37 and day two 20 vs 42), but results were not significant.

Levy measured pain scores at a fixed time. At postoperative day zero, patients in the epidural group had a significant reduction in VAS (45, compared to 70 in the PCA group). Day one, this difference was 40 vs. 60 (not

significant). After that pain scores were comparable between both groups.

Open surgery

TABLE 4. shows the outcomes for open surgery. Most studies compared EA to intravenous PCA. Bredtmann randomized to either nurse-administered opioids or EA. Various epidural medication protocols were used. Liu randomized patients in the epidural group to either opioids or opioids + local anesthesia or local anesthetics only. For postoperative analgesia, all study protocols but Bredtmann used a mix of local anesthetics and opioids. Epidural analgesia was continued 48 to 144 hours after surgery, much longer than in the laparoscopic surgical trials. We found a broad range in hospital length of stay after open surgery. Median LOS ranged between 4.2 and 8.3 days in the epidural group (Bredtmann mean 19.9 days, median not available) and between 4.8 and 7.1 days (Bredtmann mean 18.9 days, median not available) in, with a trend towards shorter LOS in the more recent studies. Remarkably, no significant difference was found between PCA and EA patients.

As for complication rates, Bredtmann reported significantly more patients with an extended ICU stay and more patients in need for a blood transfusion in the epidural group. Paulsen found that more patients in the epidural group (about 32%) developed a fever after surgery, but as no infection could be demonstrated in these patients, the question arises whether this should be seen as an actual complication. The five remaining studies did not find a difference in complication rates. Postoperative pain, measured by VAS scale, was found to be lower in patients receiving epidural analgesia in all trials, especially during the first 48-72 hours after surgery.

Four trials [9, 16, 18, 21] measured pain scores on fixed moments during hospitalization. One hour after surgery, VAS in the EA group ranged between 0-18 and 39-40 in the PCA group. On postoperative day 1, patients with epidural analgesia had a VAS of 3-32 whereas VAS in the PCA patients was 31-42. The third day after surgery, VAS was 8-26 in EA patients and 21-39 in the PCA group. After that, no significant differences were found. Three studies

Study	No. of patients EA/control	ERAS	Protocol epidural analgesia/control	Duration epidural (h)	LOS (days)			Complication rate	
					EA (median)	Control (median)	EA	Control	
Hübner 2015	65 / 57	Yes	TEA (bupivacaine 0,1% + 2 ug/ml fentanyl + 2ug/ml adr.) vs. PCA (1mg / 5 min)	max. 96 h (72% < 48h)	7 (4.5-12.0)	5 (4-8) (ns)	All complications: n = 30 Readmission: n = 3	All complications: n = 19 (p <0.05) Readmission: n = 0 (ns)	
Levy 2011	30 / 30	Yes	TEA (bupivacaine 0,15% + 2 ug/ml fentanyl) vs. PCA morphine (max 20mg / 4 h)	48	3.7 (3.0-7.0)	2.8 (2.1-3.2) *	All complications: n = 10 Anastomotic leak: n = 2	All complications: n = 7 (ns) Anastomotic leak: n = 0 (ns)	
Neudecker 1999	10 / 10	No	TEA (ropivacaine 0,2%) vs.	48	10 (8-11)	8 (8-9) (ns)	n = 0	n = 0	
Senagore 2003	18 / 20	Yes	TEA (bupivacaine 0,1% + fentanyl 20ug/ml) vs. PCA	18	2.4 (± 0.2)	2.3 ± 0.3 (ns)	Readmission: n = 3	Readmission: n = 1 (ns)	
Taqi 2007	25 / 25	No	TEA (bupivacaine 0,1% + fentanyl 3ug/ml) vs. PCA (1-2mg / 5 min)	72	5 (4.7 - 6.2)	5 (4.2 - 9.5)	All complications: n = 5 Readmission: n = 2	All complications: n = 5 Readmission: n = 2	
Turunen, 2009	29 / 29	Yes	TEA (ropivacaine 0,2%) vs. i.v. oxycodone	max. 48	3 (1-14)	3 (2-9)	All complications: n = 6 Readmission: n = 1 Anastomotic leak: n = 1	All complications: n = 11 (ns) Readmission: n = 3 (ns) Anastomotic leak: n = 1	

Table 3. Results laparoscopic surgery

ns: not significant

*: p<0.05

TEA: thoracic epidural analgesia

PCA: patient controlled analgesia

[10, 11, 14] reported pain scores during mobilization. On day one VAS scores between 10 and 34 were measured in the EA group compared to 40-51 in the PCA group. On day 3 motion related VAS in the epidural group was 7-29 and in the PCA group 21-42. The differences were significant. After day 3 no significant differences were found.

Discussion

In the last decades, thoracic epidural analgesia (EA) has become one of the cornerstones of the anesthetic treatment of postoperative pain following (open) bowel surgery. In the past, studies have repeatedly underlined the importance of epidural analgesia in pain relief, leading to less pulmonary problems and a reduction of postoperative opioid use facilitating bowel motility, leading to quicker medical rehabilitation and a shorter hospital stay. Moreover, due to sympathetic blockade, a reduction of surgical stress and reduction in postoperative com-

plications as for instance thrombotic-embolic events has been observed. With shifting from open to more laparoscopic procedures the effectivity of epidural analgesia has been questioned. The present study shows the results of a review of the literature comparing EA with intravenous patient controlled analgesia (PCA) in bowel surgery. Although in the past EA has shown to be superior, based on the present study, no advantages of EA over PCA with regard to the effect on LOS and incidence of complications. For the group of patients undergoing laparoscopic surgery, LOS with both types of analgesia was found to be identical and in one study even in favor of the PCA group. The one study having more major complications in the epidural group was not able to link the complications to the epidural technique.

In terms of postoperative pain relief after open surgery, epidural analgesia

provides statistically significant better pain relief compared to PCA. In laparoscopic colonic surgery, this difference in pain reduction seems to be only clinically relevant during the first 24 hours after surgery whilst for open surgery patients have better pain relief up to 72 hours after surgery (although it should be noted that pain scores in the PCA group are also low). This may be explained by the fact that in laparoscopic surgery there is a smaller wound bed and a smaller surgical stress response.

A limitation of this review is that our stringent inclusion criteria resulted in the inclusion of only 13 RCTs to draw conclusions from. Three previously published reviews and meta-analyses (Khan [22], Borzellino [23], Levy [24]) support our findings, although they focused on laparoscopic bowel surgery only. With this review we intend to show the more complete picture, presenting data on both open and

Study	No. of patients EA/control	ERAS	Protocol epidural analgesia/ control	Duration epidural (hours)	LOS (days)		Complication rate	
					EA	Control	EA	Control
Bredtmann 1990	57 / 59	No	TEA (bupivacaine 0,25%) vs. piritramide (7,5 -15mg) or tramadol (50-100mg) i.m.	72	Mean 19,9	Mean 18,9 (ns)	ICU > 24 h: n = 28 Anastomotic leak: n = 5 Blood transfusion: n = 38	ICU > 24 h: n = 17 * Anastomotic leak: n = 3 (ns) Blood transfusion: n = 28 *
Carli 2002	32 / 31	Yes	TEA (bupivacaine 0,1% + 2ug/ml fentanyl) vs. PCA morphine (1-2mg / 5 min)	96	Mean 7	Mean 8 (ns)	All complications: n = 17 Anastomotic leak: n = 1 Readmission: n = 3	All complications: n = 14 (ns) Anastomotic leak: n = 2 (ns) Readmission: n = 1 (ns)
Carli 2001	21 / 21	Yes	TEA (bupivacaine 0,1% + 2ug/ml fentanyl) vs. PCA morphine (1-2mg / 5-10 min)	96	Median 8.2 (3.0-12.2)	Median 7.1 (4.6-11.0) (ns)	All complications: 28%	All complications: 33% (ns)
Liu 1995	40 / 12	No	TEA 3 groups (1. Bupivacaine 0,1% + morphine 0,03mg/ml; 2. Morphine 0,05mg/ml; 3. Bupivacaine 0,15%) vs. PCA morphine (1mg / 10 min)	?	Median (SD) 1. 8.3 (± 3.0) 2. 5.4 (± 0.6) 3. 4.2 (± 0.5)	Median 5.1 (± 0.4) (ns)	n = 0	n = 0
Paulsen 2001	23 / 21	No	TEA (bupivacaine 0,1% + fentanyl 5ug/ml) vs. PCA morphine (1mg / 10 min) or meperidine (10mg / 10 min)	89 ± 31	Median 6.1 (± 2.7)	Median 5.9 (± 3.0) (ns)	All complications: 60.9% Fever: n = 12 Anastomotic leak: n = 0	All complications: 28.6% * Fever: n = 4 * Anastomotic leak: n = 1 (ns)
Steinberg 2002	20 / 21	No	TEA (PCEA ropivacaine 0,2% + fentanyl 2 ug/ml vs. PCA morphine (1mg / 8min)	max. 144	Median 5.0 (2.0-18.7)	Median 4.8 (3.8 -30.0) (ns)	n/a	n/a
Zutshi 2005	31 / 28	Yes	TEA (bupivacaine + fentanyl) vs. PCA i.v.	max. 48	Median 5.0 (4.0-7.0)	Median 5.0 (4.0-8.5)	All complications 29.0% Readmission: 19.4%	All complications 21.4% (ns) Readmission: 14.4% (ns)

Table 4. Results open surgery

ns: not significant

*: p <0.05

TEA: thoracic epidural analgesia

PCA: patient controlled analgesia

laparoscopic bowel surgery. Although nowadays bowel surgery is preferably performed laparoscopically, as much as 15% is still converted to an open procedure [25-27].

One of the main limitations of the current available literature turned out to be the small patient groups and heterogeneity of patient characteristics and methods between the included trials. High diversity in included patients (malignant versus benign disease, colon versus colorectal surgery), used techniques and types of analgesic medication limit the analysis. Most included studies suffer from the fact that they

did not implement the whole ERAS recovery protocol including its 20 contributing interventions. Furthermore, about half of the included trials did not have LOS or postoperative complication rates as a primary outcome and therefore were not powered correctly to find a difference for these outcome parameters. Another weakness is the very high percentage of epidural failure in some of the included studies, which might, based on an intention-to-treat analysis, underestimate the effect of epidural analgesia. But as most studies do not report their percentage of epidural failure the size of this influence can't be estimated.

Another limitation is that the included studies where published over a period of 27 years, raising the question whether results can still be generalized to today's population of patients. Some authors differentiated in medical readiness for discharge and LOS between epidural and PCA groups, although actual LOS was not significantly shorter. In the present review these 'fit for discharge' differences were not discussed since the confounding factors influencing the difference between patients being 'fit for discharge' and actual length of hospital stay are unclear.

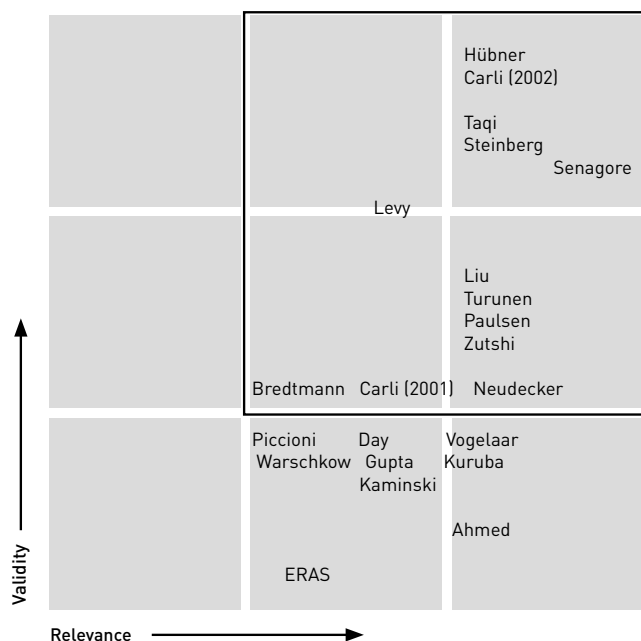


Figure 2. Relevance-validity diagram
Validity-relevance score based on
combined data presented in Table 2.
Inclusion framework was placed
where a minimum validity and
relevance was guaranteed in the
opinion of the authors.

No clear difference for surgical outcome after laparoscopic bowel surgery could be demonstrated between epidural and patient controlled (opioid) analgesia, making it hard for anesthesiologists and surgeons to make a choice between these analgesic strategies for their individual patient. Due to above mentioned limitations of included studies it can not be excluded that a difference exists that has not yet been demonstrated.

Disadvantages of epidural analgesia mentioned in the literature have to be considered in choosing the best technique for the individual patient. One is that early postoperative mobilization seems to be hampered. There are publications [28-30] in which patients with an epidural catheter are mobilized postoperatively at the same speed as with intravenous opioid analgesia. However, lower extremity muscle weakness after EA is seen regularly, even with low concentrations of local anesthetics [31] which generally means that 'walking' epidurals are not advised.

Epidural anesthesia is associated with a risk of procedure related complications. Severe complications, however, are rare [32, 33]. When aiming for the lowest costs, patient controlled intravenous analgesia might be superior to epidural analgesia. Hübner found a longer stay (about a day) in the high-dependency unit in patients receiving epidural analgesia, most likely due

to vasopressor use. This might cause higher costs in this group.

It has been hypothesized that epidural analgesia might contribute to an increased chance of anastomotic dehiscence due to its direct effects on splanchnic blood flow [34, 35] in combination with higher vasopressor [36-38] or increased fluid requirements [39, 40]. However, a recent study has not been able to confirm this association nor did this review show a higher rate of anastomosis leak in the epidural group. With the recent development of goal/directed fluid therapy in bowel surgery the effect of EA on anastomotic dehiscence and the use of vasopressors might change.

Recent literature [41-43] suggests that epidural analgesia may be associated with an increase in long term survival after oncologic bowel surgery. There is a growing interest lately for neuraxial and para-neuraxial anesthesia during oncologic surgery as a tool to reduce long term cancer recurrence and improve survival. The concept behind this theory is 3-fold: damping of surgical sympathetic response; sparing of opioids and direct effect of local anesthetics as anti-inflammatory and antitumor agents. These factors are believed to reduce the chance of spreading malignant disease during the critical moment of oncologic resection. Until now only animal and retrospective human stud-

ies have been published on the subject. Randomized controlled trials on this topic are on their way and these may add new and valuable information to the discussion for the use of epidural analgesia during bowel resections. In this context, we should pay attention to a study by Levy, which compared not only PCA and EA, but also spinal analgesia for colorectal surgery. Although the spinal analgesia group did not meet the inclusion criteria for the present review their results are interesting as they figured out better results for the spinal anesthesia group. If so, single shot spinal analgesia could be (at least theoretically) the ideal compromise between epidural analgesia and intravenous PCA in colonic surgery, by acting as a strong analgesic during the first 24 hours while avoiding the disadvantages of epidural analgesia.

In conclusion, there is currently no strong evidence in the literature supporting epidural analgesia to be superior to intravenous PCA in regard to postoperative complications and LOS, although it provides better pain relief during the first 24 hours in both open and laparoscopic colonic surgery. However, considering recent insights in the effects of anesthetics and analgesics on anti-tumor response and the movement to opioid-free anesthesia, more studies are necessary to evaluate the actual effect of analgesic technique on the long term outcome after bowel surgery.

REFERENTIES

- Wind J., Polle S.W., Fung Kon Jin P.H. et al. Systematic review of enhanced recovery programmes in colonic surgery. *Br J Surg* 2006; 93: 800-9.
- Gustafsson U.O., Scott M.J., Schwenk W. et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society recommendations. *Clin Nutr* 2012; 31: 783-800.
- Spanjersberg W.R., Reurings J., Keus F., van Laarhoven C.J.H.M. Fast track surgery versus conventional recovery strategies for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 (2): CD007635
- Spanjersberg W.R., van Sambeek J.D., Bremers A., Rosman C., van Laarhoven C.J. Systematic review and meta-analysis for laparoscopic versus open colon surgery with or without an ERAS programme. *Surg Endosc* 2015; 29: 3443-53.
- Currie A., Burch J., Jenkins J.T., Faiz O., Kennedy R.H.; ERAS Compliance Group. The Impact of Enhanced Recovery Protocol Compliance on Elective Colorectal Cancer Resection: Results From an International Registry. *Ann Surg* 2015; 261: 1153-9.
- Poeran J., Yeo H., Rasul R., Opperer M., Memtsoudis S.G., Mazumdar M. Anesthesia type and perioperative outcome: open colectomies in the United States. *J Surg Res* 2015; 193: 684-92.
- Halabi W.J., Kang C.Y., Nguyen V.Q. et al. Epidural analgesia in laparoscopic colorectal surgery: a nationwide analysis of use and outcomes. *JAMA Surg* 2014; 149: 130-6.
- DaSilva M., Lomelin D., Tsui J., Klingensmith M., Tadaki C., Langenfeld S. Pain control for laparoscopic colectomy: an analysis of the incidence and utility of epidural analgesia compared to conventional analgesia. *Tech Coloproctol* 2015; 19: 515-20.
- Bredtmann R.D., Herden H.N., Teichmann W. et al. Epidural analgesia in colonic surgery: results of a randomized prospective study. *Br J Surg* 1990; 77: 638-42.
- Carli F., Mayo N., Klubien K., Schrieker T., Trudel J., Belliveau P. Epidural analgesia enhances functional exercise capacity and health-related quality of life after colonic surgery: results of a randomized trial. *Anesthesiology* 2002; 97: 540-9.
- Carli F., Trudel J.L., Belliveau P. The effect of intraoperative thoracic epidural anesthesia and postoperative analgesia on bowel function after colorectal surgery: a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1083-9.
- Hübner M., Blanc C., Roulin D., Winiker M., Gander S., Demartines N. Randomized clinical trial on epidural versus patient-controlled analgesia for laparoscopic colorectal surgery. *Ann Surg* 2015; 261: 648-53.
- Levy B.F., Scott M.J., Fawcett W., Fry C., Rockall T.A. Randomized clinical trial of epidural, spinal or patient-controlled analgesia for patients undergoing laparoscopic colorectal surgery. *Br J Surg* 2011; 98: 1068-78.
- Liu S.S., Carpenter R.L., Mackey D.C. et al. Effects of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery. *Anesthesiology* 1995; 83: 757-65.
- Neudecker J., Schwenk W., Junghans T., Pietsch S., Böhm B., Müller J.M. Randomized controlled trial to examine the influence of thoracic epidural analgesia on postoperative ileus after laparoscopic sigmoid resection. *Br J Surg* 1999; 86: 1292-5.
- Paulsen E.K., Porter M.G., Helmer S.D., Linhardt P.W., Kliever M.L. Thoracic epidural versus patient-controlled analgesia in elective bowel resections. *Am J Surg* 2001; 182: 570-577.
- Senagore A.J., Delaney C.P., Mekhail N., Dugan A., Fazio V.W. Randomized clinical trial comparing epidural analgesia and patient-controlled analgesia after laparoscopic segmental colectomy. *Br J Surg* 2003; 90: 1195-9.
- Steinberg R.B., Liu S.S., Wu C.L. et al. Comparison of ropivacaine-fentanyl patient-controlled epidural analgesia with morphine intravenous patient-controlled analgesia for perioperative analgesia and recovery after open colon surgery. *J Clin Anesth* 2002; 14: 571-7.
- Taqi A., Hong X., Mistraletti G., Stein B., Charlebois P., Carli F. Thoracic epidural analgesia facilitates the restoration of bowel function and dietary intake in patients undergoing laparoscopic colon resection using a traditional, nonaccelerated, perioperative care program. *Surg Endosc* 2007; 21: 247-52.
- Turunen P., Carpelan-Holmström M., Kairaluoma P. et al. Epidural analgesia diminished pain but did not otherwise improve enhanced recovery after laparoscopic sigmoidectomy: a prospective randomized study. *Surg Endosc* 2009; 23: 31-7.
- Zutshi M., Delaney C.P., Senagore A.J. et al. Randomized controlled trial comparing the controlled rehabilitation with early ambulation and diet pathway versus the controlled rehabilitation with early ambulation and diet with preemptive epidural analgesia/analgesia after laparotomy and intestinal resection. *Am J Surg* 2005; 189: 268-72.
- Khan S.A., Khokhar H.A., Nasr A.R., Carton E., El-Masry S. Effect of epidural analgesia on bowel function in laparoscopic colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 2013; 27: 2581-91.
- Borzellino G., Francis N.K., Chapuis O., Krastinova E., Dyeve V., Genna M. Role of Epidural Analgesia within an ERAS Program after Laparoscopic Colorectal Surgery: A Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Studies. *Surg Res Pract* 2016. Epub 2016 Aug 24.
- Levy B.F., Tilney H.S., Dowsen H.M.P., Rockall T.A. A systematic review of postoperative analgesia following laparoscopic colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2010; 12: 5-15.
- Giglio M.C., Celentano V., Tarquini R., Luglio G., De Palma G.D., Bucci L. Conversion during laparoscopic colorectal resections: a complication or a drawback? A systematic review and meta-analysis of short-term outcomes. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 1445-55.
- Masoomi H., Moghadamyeghaneh Z., Mills S., Carmichael J.C., Pigazzi A., Stamos M.J. Risk factors for conversion of laparoscopic colorectal surgery to open surgery: does conversion worsen outcome? *World J Surg* 2015; 39: 1240-7.
- Stormark K., Søreide K., Søreide J.A. et al. Nationwide implementation of laparoscopic surgery for colon cancer: short-term outcomes and long-term survival in a population-based cohort. *Surg Endosc* 2016; 30: 4853-64.
- Schwenk W., Günther N., Wendling P. et al. "Fast-track" Colon II Quality Assurance Group. "Fast-track" rehabilitation for elective colonic surgery in Germany - prospective observational data from a multi-centre quality assurance programme. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 93-9.
- Schneider M.C. Walking epidurals: mobilisation during neuraxial labour analgesia. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2007; 42: 352-9.
- Burmeister M.A., Gottschalk A., Wilhelm S., Schroeder F., Becker C., Standl T. Ropivacaine 0.2% versus bupivacaine 0.125% plus sufentanil for continuous peridural analgesia following extended abdominal operations. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001; 36: 219-23.
- Eberhart L.H., Lehle B., Kiefer P., Reuss M., Weinberger J., Wulf H., Geldner G. Motor function during patient-controlled analgesia via a lumbar epidural catheter after major abdominal surgery. Ropivacaine-sufentanil vs. bupivacaine-sufentanil. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2002; 37: 216-21.
- Rawal N. Epidural technique for postoperative pain: gold standard no more? *Reg Anesth Pain Med* 2012; 37: 310-7.
- Cook T.M., Counsell D., Wildsmith J.A.; Royal College of Anaesthetists Third National Audit Project. Major complications of central neuraxial block: report on the Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists. *Br J Anaesth* 2009; 102: 179-90.
- Siniscalchi A., Gamberini L., Laici C., Bardi T., Faenza S. Thoracic epidural analgesia: Effects on splanchnic circulation and implications in Anesthesia and Intensive care. *World J Crit Care Med* 2015; 4: 89-104.
- Richards E.R., Kabir S.I., McNaught C.E., MacFie J. Effect of thoracic epidural anaesthesia on splanchnic blood flow. *Br J Surg* 2013; 100: 316-21.
- Sakka S.G., Meier-Hellmann A., Reinhart K. Do fluid administration and reduction in norepinephrine dose improve global and splanchnic haemodynamics? *Br J Anaesth* 2000; 84: 758-62.
- Di Giantomaso D., May C.N., Bellomo R. Norepinephrine and vital organ blood flow. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1804-9.
- Shepherd A.F., Pawlik W., Mailman D., Burks T.F., Jacobson E.D. Effects of vasoconstrictors on intestinal vascular resistance and oxygen extraction. *Am J Physiol* 1976; 230: 298-305.
- Schnüriger B., Inaba K., Wu T., Eberle B.M., Belzberg H., Demetriades D. Crystalloids after primary colon resection and anastomosis at initial trauma laparotomy: excessive volumes are associated with anastomotic leakage. *J Trauma* 2011; 70: 603-10.
- Boesen A.K., Maeda Y., Rørbaek Madsen M. Perioperative fluid infusion and its influence on anastomotic leakage after rectal cancer surgery: implications for prevention strategies. *Colorectal Dis* 2013; 15: e522-7.
- Tedore T. Regional anaesthesia and analgesia: relationship to cancer recurrence and survival. *Br J Anaesth* 2015; 115 Suppl 2: 34-45.
- Le-Wendling L., Nin O., Capdevila X. Cancer Recurrence and Regional Anesthesia: The theories, the data, and the future in outcomes. *Pain Med* 2016; 17: 756-75.
- Weng M., Chen W., Hou W., Li L., Ding M., Miao C. The effect of neuraxial anesthesia on cancer recurrence and survival after cancer surgery: an updated meta-analysis. *Oncotarget* 2016; 7: 15262-73.
- Ahmed J., Lim M., Khan S., McNaught C., MacFie J. Predictors of length of stay in patients having elective colorectal surgery within an enhanced recovery protocol. *Int J Surg* 2010; 8: 628-32.
- Day A., Smith R., Jourdan I., Fawcett W., Scott M., Rockall T. Retrospective analysis of the effect of postoperative analgesia on survival in patients after laparoscopic resection of colorectal cancer. *Br J Anaesth* 2012; 109: 185-90.
- ERAS Compliance Group. The Impact of Enhanced Recovery Protocol Compliance on Elective Colorectal Cancer Resection: Results From an International Registry. *Ann Surg* 2015; 261: 1153-9.
- Gupta A., Björnsson A., Fredriksson M., Hallböök O., Eintrei C. Reduction in mortality after epidural anaesthesia and analgesia in patients undergoing rectal but not colonic cancer surgery: a retrospective analysis of data from 655 patients in central Sweden. *Br J Anaesth* 2011; 107: 164-70.
- Kamiński J.P., Pai A., Ailabouni L. et al. Role of epidural and patient-controlled analgesia in site-specific laparoscopic colorectal surgery. *JSLs* 2014; 18: 1-6.
- Kuruba R., Fayard N., Snyder D. Epidural analgesia and laparoscopic technique do not reduce incidence of prolonged ileus in elective colon resections. *Am J Surg* 2012; 204: 613-8.
- Piccioni F., Mariani L., Negri M. et al. Epidural analgesia does not influence anastomotic leakage incidence after open colorectal surgery for cancer: A retrospective study on 1,474 patients. *J Surg Oncol* 2015; 112: 225-30.
- Vogelaar F.J., Abegg R., van der Linden J.C. et al. Epidural analgesia associated with better survival in colon cancer. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 1103-7.
- Warschke R., Steffen T., Lüthi A. et al. Epidural analgesia in open resection of colorectal cancer: is there a clinical benefit? a retrospective study on 1,470 patients. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 1386-93.