

Ryggmärgsstimulering vid angina – var står vi idag?

Ryggmärgsstimulering har sedan 1985 använts för att behandla terapiresistent angina pectoris med goda kliniska resultat. Flera studier har visat på en såväl antianginös som antiischemisk effekt. Mekanismerna bakom dessa effekter är ännu inte helt klara. I en nyligen publicerad randomiserad prospektiv studie där ryggmärgsstimulering jämfördes med bypasskirurgi visade sig metoderna ha lika god symptomlindrande effekt.

Patienter med intraktabel angina, det vill säga patienter med svåra anginösa besvär trots optimal medikamentell terapi och som ej går att revaskularisera, utgör ett stort terapeutiskt problem [1, 2]. De senaste åren har det lanserats nya lovande behandlingsmetoder vilket öppnat nya möjligheter att behandla dessa svårt drabbade patienter [3-8]. Afferenta stimuleringsmetoder, såsom transkutan elektrisk nervstimulering och senare ryggmärgsstimulering, har använts på denna patientgrupp med lovande resultat [2]. I tidigare översiktsartiklar har akuteffekterna av afferenta

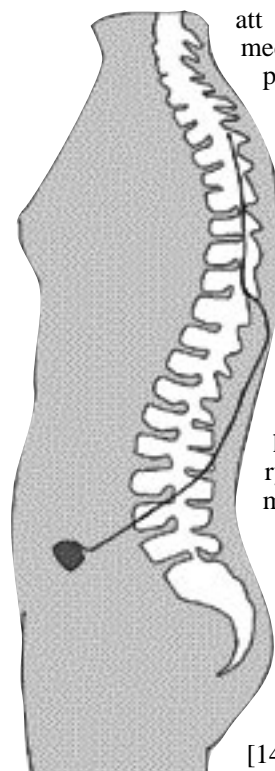
stimuleringsmetoder avseende koronar hemodynamik och myokardmetabolism redovisats [7-9]. Denna artikel skall försöka sammanfatta senare års forskningsresultat och kliniska erfarenheter.

Transkutan elektrisk nervstimulering

I slutet av 1970-talet började transkutan elektrisk nervstimulering, TENS, att användas på patienter med intraktabel angina med goda kliniska resultat. Metoden visade sig vara säker och den antianginösa effekten föreföll vara sekundär till en minskad myokardischemi [10-12]. Hos cirka 10-15 procent av patienterna utvecklades efter en tids användning hudirritationer, vilket försvårade för patienterna att fortsätta behandlingen. Detta, samt det faktum att det föreligger praktiska svårigheter med de externa elektroderna, gjorde att vi övergick till ryggmärgsstimulering. På detta sätt undviks hudirritationer och handhavandet är praktiskt mycket enkelt för patienten, förutsatt att en basal ordinationsföljsamhet föreligger.

Kliniska iakttagelser kan tyda på att ryggmärgsstimulering är effektivare än TENS. Detta skulle kunna förmedlas av att de praktiska skillnaderna mellan metoderna gör att denna behandling blir mer tillgänglig för patienten än TENS. Idag används TENS först och främst vid utprovning inför eventuell implantation, för att se att patienten verkligen har en aktuell myokardischemi som orsak till smärtan samt för att testa om patienten har en tillräcklig ordinationsföljsamhet för att handha en ryggmärgsstimulator.

En annan indikation där metoden används med goda resultat är instabil angina. I en nyligen publicerad studie, där patienter som lades in på hjärtintensivvårdsavdelning under diagnosen instabil angina randomiserades till aktiv TENS (stimulering över symtomatiskt huddermatom) eller placebo-TENS (stimulering över höftbenskammarna), såg man en signifikant minskning av tyst ischemi [13]. Detta tillsammans med tidigare kliniska erfarenheter gör att metoden har börjat användas på patienter med instabil angina, som ej går



Figur 1. En fyrpolig elektrod förs upp epiduralt till nivå Th1-2 och kopplas sedan ihop med en subkutan puls-generator.

att stabilisera medikamentellt på

sedvanligt sätt, i väntan på revascularisering.

Ryggmärgsstimulering

Sammanfattningsvis har ryggmärgsstimulering använts sedan slutet av 1960-talet.

Initialt erhöles goda effekter vid perifer neuropen smärta [14, 15]. Sedan 1976 har det kommit åtskilliga rapporter om gynnsamma effekter i form av förbättrad genomblödning och sårhäkning som ryggmärgs-

stimulering ger upphov till vid avancerad perifer cirkulationsinsufficiens [8, 16-19].

Sedan 1985 har ryggmärgsstimulering använts på patienter med intraktabel angina med goda kliniska resultat [20]. Den antianginösa effekten är kopplad till en antiischemisk effekt, vilket är dokumenterat i flera studier [21-24]. Mekanismerna bakom den antiischemiska effekten är dock oklar.

Koronart blodflöde

En av de mekanismer som diskuteras som möjlig förklaring till den antiischemiska effekten är att TENS eller ryggmärgsstimulering inducerar en ökning i koronart flöde. En studie med TENS visade på en kraftig intrakoro-

Författare

HENRIK NORRSELL
specialistläkare

TORE ELIASSON
docent, överläkare; båda Multidisciplinärt smärtcentrum, medicinska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra

LARS-ERIK AUGUSTINSSON
docent, överläkare, neurokirurgiska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska

CLAS MANNHEIMER
docent, överläkare, Multidisciplinärt smärtcentrum, medicinska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra; samtliga Göteborg.

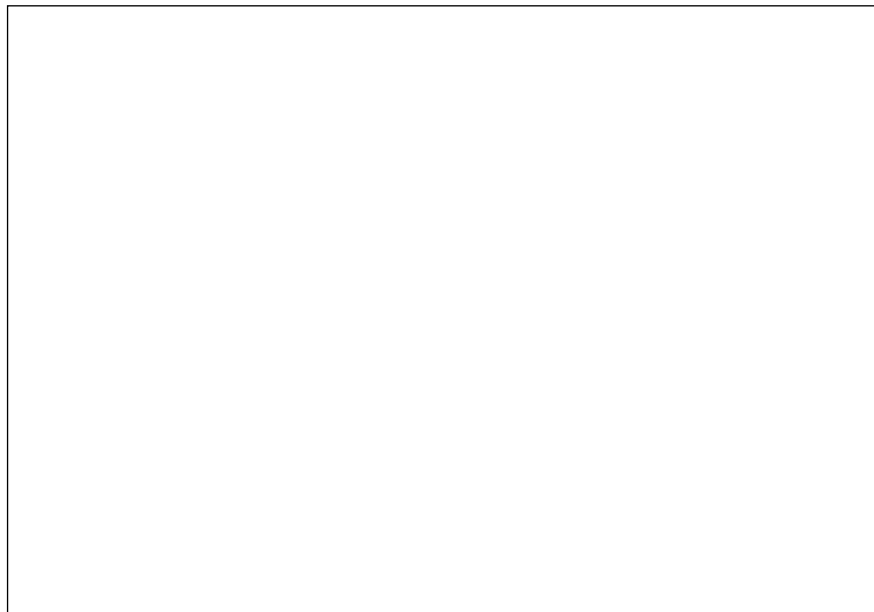
nart uppmätt flödesökning i vila under pågående stimulering [25]. I samma studie undersöktes även hjärttransplanterade patienter som därmed har ett denerverat hjärta, och där såg man ingen flödesökning. Detta tyder på att det sannolikt krävs en intakt innervation till hjärtat för att uppnå flödeseffekter genom stimulering. Dessa resultat har ej kunnat reproduceras i en senare studie med liknande design, där man snarare såg en tendens till minskat flöde under stimulering [26].

Liknande fynd sågs i en nyligen presenterad studie där intrakoronart blodflöde mättes med en intrakoronar dopplerkateter under förmaks-pacing (hjärtfrekvensen ökas via elektrod i förmakket) till ischemi [27]. När patienten angav måttlig angina påbörjades ryggmärgsstimulering och man såg ingen förändring av blodflödet trots att en majoritet av patienterna blev anginafria. Det har dessutom publicerats två studier där man använt positronemissionstomografi (PET) för att mäta perfusion under kontroll- och stimuleringsperiod. Ingen av dessa kunde påvisa någon ökning av perfusionen under stimulering [28, 29]. I studien av Haustvat och medarbetare såg man dock en homogenisering eller redistribution av flödet under stimulering, tydande på en så kallad Robin Hood-effekt. Dessa resultat sammantaget talar emot att den antiischemiska effekten skulle vara sekundär till ökat koronart blodflöde.

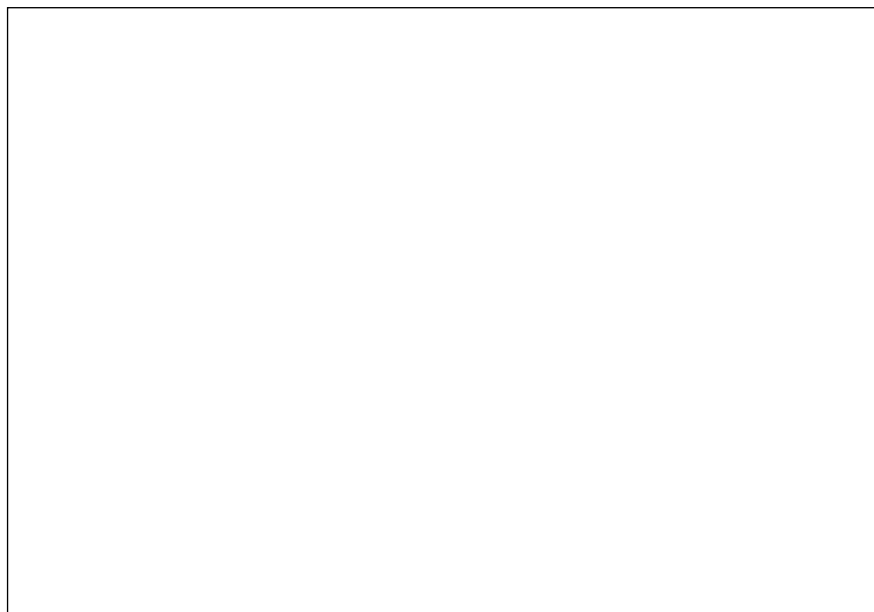
Minskad syrgaskonsumtion

Då den antiischemiska effekten inte tycks vara sekundär till ökat tillskott av syre är det naturligt att tänka sig att den beror på minskad syrgaskonsumtion i myokardiet.

I en studie där patienter med ryggmärgsstimulator kateteriserades i sinus coronarius och artär visade man att patienterna producerade laktat i myokardiet när de förmaks-pacades till angina [21]. Laktatproduktion är patologiskt i myokardiet och är ett mycket starkt kriterium på ischemi. När proceduren sedan gjordes om med pågående ryggmärgsstimulering hade patienterna vid samma belastning ingen angina, minskat sinus coronarius-blodflöde, laktatextraktion och minskad arterio-venös syrgasdiffärens jämfört med kontrollsituationen. Sedan ökades pacing-frekvensen med pågående stimulering tills patienterna på nytt fick angina av samma grad som under kontrollsituationen. Laktatmetabolismen, sinus coronarius-blodflödet och syrgaskonsumtionen återgick då till samma nivåer som under kontrollproceduren. Liknande resultat sågs i en studie med samma design där man använde TENS som stimulerings-



Figur 2. Pulsgeneratoren placeras subkutan i vänster flank.



Figur 3. Stimulatorens programmeras via en extern enhet, vilket gör att man kan justera stimuleringsutbredningen så att den överensstämmer med det område där patienten förlägger sin anginösa smärta.

metod [11].

Resultaten av studierna visar att den anti-anginösa effekten är sekundär till minskad syrgaskonsumtion under jämförbar belastning. När man sedan ökar belastningen på hjärtat så det blir ischemiskt får patienten åter anginösa smärta. Man döljer således ingen myokardischemi och berövar alltså inte patienten någon varningssignal. I studier där man använt farmakologiska eller mekaniska stressfaktorer ser man liknande resultat [30, 31]. Mekanismen bakom den minskade syrgaskonsumtionen i myokardiet är dock fortfarande oklar.

Sympatikustonus och endorfiner

En teori har varit att den minskade ischemin är sekundär till en minskad kardiell sympatikustonus. Men i en nyligen publicerad studie där sympatikusaktivitet mättes med hjälp av en isotoputspädningssteknik under förmaks-pacing till angina, med och utan stimulering, såg man ingen påverkan på kardiell sympatikusaktivitet [32]. Pacing till angina gav dock inte upphov till någon ökning av kardiell sympatikusaktivitet mätt med denna metod under kontrollförsöket.

Detta innebär att man knappast kan förvänta sig någon effekt på denna parameter med ryggmärgsstimulering, då de hittills noterade positiva effekterna av afferent stimulering vid angina pec-

toris med få undantag noterats vid belastningsvärden. Man såg dock en minskad generell sympatikusaktivitet under ryggmärgsstimulering, vilket skulle kunna vara sekundärt till minskad anginasmärtla till följd av minskad myokardischemi.

Lokal förekomst av opioidreceptorer (myreceptorer) i myokardiet har påvisats och det finns data som tyder på att agonistiska effekter på dessa, av till exempel betaendorfin, minskar syrgaskonsumtionen i myokardiet [33].

I en studie där endogena opioider mättes under en liknande studiedesign visades att kardiellt upptag av betaendorfin under kontrollpacing vände till lokal frisättning under stimulering [34]. Detta skulle kunna tyda på att ryggmärgsstimulering inducerar en lokal frisättning av betaendorfin som via stimulering av myreceptorer ger upphov till en minskning av syrgaskonsumtionen.

Patienter och operationsteknik

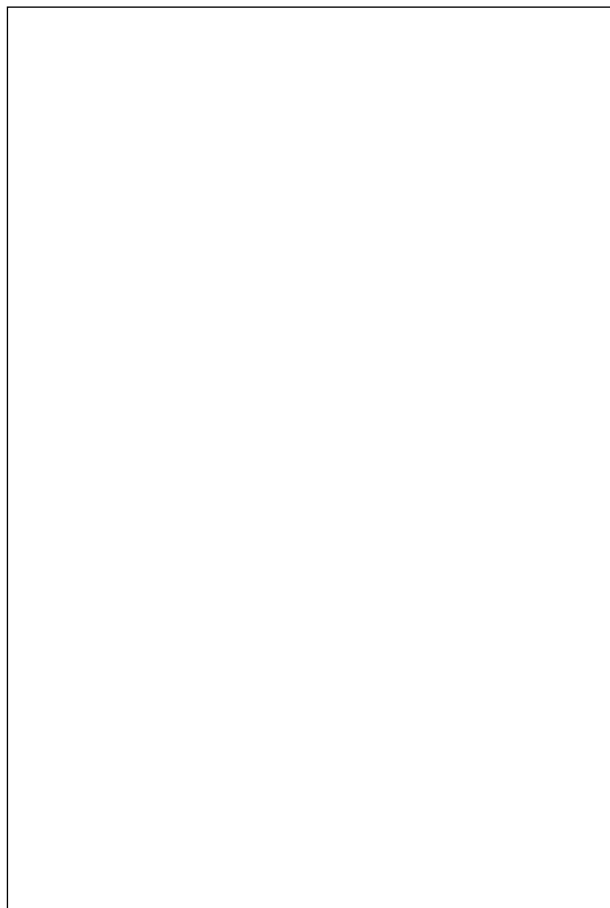
I Göteborg har idag drygt 350 patienter implanterats på indikationen intraktabel angina pectoris, det vill säga patienter som trots optimal medicinsk behandling har svåra handikappande symtom som ej är tillgängliga för revaskularisering med bypass-kirurgi eller perkutan transluminal koronarangioplastik, PTCA.

De patienter som implanterats kan grovt delas in i tre grupper:

1. Patienter med normala koronarkärl, men objektiva tecken till ischemi (Syndrom X).
2. Patienter med koronarkärlsjukdom som av tekniska skäl ej är möjliga att revaskularisera på grund av till exempel tidigare kirurgi eller perifer koronarkärlsateromatos.
3. Patienter där övriga sjukdomar innebär en alltför stor risk för komplikationer vid öppen hjärtkirurgi och där PTCA inte är tekniskt möjligt att genomföra.

Ryggmärgsstimulatorn implanteras under lokalbedövning med vaken patient och är ett betydligt mindre ingrepp än bypass-kirurgi. Inga allvarliga per- eller postoperativa komplikationer finns rapporterade i vårt material.

Via incision i nivå Th8 läggs en fyrpolig elektrod in i epiduralrummet och förs upp till nivå Th1–2. Läget justeras



Figur 4. Patienten kan styra stimuleringen med en fjärrkontroll och själv reglera stimuleringsstyrkan mellan förinställda gränser.

så att patienten erfar parestesier i det område där anginasmärtlan lokaliserats. Detta visar att det område i ryggmärgen som innerverar hjärtat stimuleras och är därmed ett indirekt tecken på att stimuleringen hamnat rätt. Från den första incisionen tunneleras sedan en elektrisk ledning ner till vänster flank där den ansluts till en subkutan pulsgenerator (Figur 1–2).

Via en extern programmeringsenhet finjusteras sedan stimuleringsutbredningen och stimuleringsstyrkan (Figur 3). Detta görs postoperativt och vid var-

Undersökningsprogram

- Arbets-EKG med eller utan myokardskintigrafi
- Ekokardiografi med eller utan dobutaminprovokation
- 24–48 timmars Holterregistrering med ST-analys
- Esofagusmanometri och 24-timmars pH-mätning
- Trapptest med TENS
- Smärtpsykiatrisk bedömning

je återbesök efter behov. Ytligt sett liknar systemet en pacemaker, men istället för till hjärtat går elektroden till ryggmärgen [20]. Patienten styr stimuleringen med hjälp av en magnet eller fjärrkontroll, och kan själv reglera stimuleringsstyrkan mellan två förinställda nivåer (magnet) eller steglöst mellan två förinställda gränser (fjärrkontroll) (Figur 4).

Patientselektion

Vår erfarenhet är att patientselektionen är mycket viktig för att nå bra resultat. Det skall vara verifierat att smärtan är sekundär till aktuell myokardischemi oavsett om patienten har koronarkärlssjukdom. I denna grupp är det vanligt med extrakardiella bröstsmärtor av muskuloskeletal genes och dessa smärtor svarar dåligt på stimulering. Det är också vanligt med esofagealt utlöst smärta i denna patientgrupp [35]. Patienterna får inte uppvisa tecken på att vara inne i en kronisk smärtcirkel, missbruk av analgetika eller obehandlad psykiatrisk åkomma som kan påverka smärtupplevelsen. Före im-

plantation genomgår patienten ett utredningsprogram som individualiseras beroende på tidigare sjukhistoria och psykiskt och somatiskt status. De undersökningar som kan bli aktuella listas i Ruta.

Som regel får patienterna före slutgiltigt beslut om implantation genomgå så kallat trapp-test, vilket innebär att patienterna provoceras till måttlig angina och sedan får högentensitetsstimulering med TENS i 60–120 sekunder. Anginan skall då vara helt borta för att testet skall bedömas som positivt. Patienterna får sedan gå hem med TENS-stimulering i profylaktiskt syfte, lågentensitet 3–4 timmar/dygn och högentensitet vid attack. Efter 3–4 veckor utvärderas denna behandling på mottagningen och slutgiltigt ställningstagande till implantation görs. TENS-utprovningsenheten ger med få undantag en god uppfattning om patientens ordinationsföljksamhet och om hur ryggmärgsstimuleringen kommer att fungera.

En viktig fråga är långtidseffekter av ryggmärgsstimulering avseende morbiditet, mortalitet och smärtlindring. Det finns en retrospektiv långtidsstudie där man tittat på 500 patienter från flera centrum i Europa. Materialet jämfördes med kontrollgruppen i CASS-studien. ▶

ANNONS

ANNONS

Tabell I. Mortalitet och morbiditet i ESBY-studien

	Bypass-kirurgi	Ryggmärgsstimulering	P-värde
Mortalitet	7	1	0,02
Total morbiditet	14	8	NS
Cerebrovaskulära händelser	8	2	0,03
Kardiella händelser	9	8	NS

NS=ej signifikant

Där såg man inga negativa effekter av ryggmärgsstimulering avseende mortalitet och morbiditet [36].

ESBY-studien

Randomiserade prospektiva studier är nödvändiga för att riktigt kunna bedöma nya behandlingsmetoder. Därför utfördes en prospektiv studie där patienter med endast symtomatisk indika-

tion för bypass-kirurgi och ökad risk för kirurgiska komplikationer randomiserades till ryggmärgsstimulering eller bypass-kirurgi [37]. Det är känt att vissa grupper av patienter har ökad risk för komplikationer i samband med bypass-kirurgi, till exempel patienter med njursvikt, cerebrovaskulär sjukdom eller nedsatt ejektionsfraktion.

Eftersom implantation med rygg-

märgsstimulator är ett betydligt mindre ingrepp än öppen hjärtkirurgi borde risken för peroperativa komplikationer teoretiskt vara lägre. Syftet med studien var således att jämföra resultaten av bypass-kirurgi och ryggmärgsstimulering hos patienter som accepterats för kirurgi på symtomatisk indikation, och som bedömdes ha en ökad risk för pre- och postoperativa komplikationer.

Studien genomfördes som en randomiserad, prospektiv, öppen jämförelse enligt »intention to treat». Patienterna rekryterades vid sedvanliga toraxkonferenser på Sahlgrenska Universitetssjukhuset av doktorer som ej var involverade i studien. De patienter som bedömdes ha endast symtomatisk indikation för revaskularisering enligt ACC/AHA-guidelines [38] och ej var tillgängliga för PTCA, och dessutom

Tabell II. Effekt på symptom i ESBY-studien.

	Inklusion medelvärde (1 SD)	Uppföljning medelvärde (1 SD)	Jämförelse pre-/postoperativt	Jämförelse CABG/SCS
Nitratkonsumtion, doser/vecka				
CABG	13,7 (12,1)	3,1 (8,7)	P<0,0001	
SCS	15,2 (18,8)	4,1 (10,5)	P<0,0001	NS
Anginaattack, antal/vecka				
CABG	16,2 (12,6)	5,2 (10,3)	P<0,0001	
SCS	14,6 (13,5)	4,4 (7,4)	P<0,0001	NS
Självskattad behandlingseffekt, (procent bättre eller symptomfria)				
CABG		79,5%		
SCS		83,7%		NS

CABG=Bypass-gruppen, SCS=Ryggmärgsstimuleringsgruppen, NS=ej signifikant.

Tabell III. Arbetsprov i ESBY-studien.

	Inklusion medelvärde (1 SD)	Uppföljning medelvärde (1 SD)	Jämförelse pre-postoperativt	Jämförelse CABG/SCS
Maximal arbetskapacitet, W				
CABG	86,2 (23,1)	99,0 (28,0)	P=0,002	
SCS	90,6 (29,2)	92,2 (33,7)	NS	P=0,02
ST-sänkning vid maximal belastning, mm				
CABG	-1,46 (1,36)	-0,68 (1,52)	P=0,0009	
SCS	-2,01 (1,17)	-1,95 (1,18)	NS	P=0,005
ST-sänkning vid jämförbar belastning mm				
CABG	-1,40 (1,39)	-0,46 (1,13)	P=0,0001	
SCS	-1,73 (1,14)	-1,66 (1,24)	NS	P=0,0009
RPP vid maximal belastning, mmHg/min x 10³				
CABG	21,6 (5,4)	25,4 (5,6)	P<0,0001	
SCS	21,4 (5,8)	21,2 (6,9)	NS	P=0,0003
RPP vid jämförbar belastning, mmHg/min x 10³				
CABG	21,3 (5,4)	23,0 (5,4)	P=0,034	
SCS	20,9 (5,7)	20,6 (6,5)	NS	P=0,03

CABG=Bypass-gruppen, SCS=Ryggmärgsstimuleringsgruppen, NS=ej signifikant, RPP=»Rate pressure product».

bedömdes ha en förväntad ökad risk för komplikationer vid bypass-kirurgi, erbjöds deltagande.

Dessa patienter genomgick en andra utvärdering som inkluderade en grundlig anamnesupptagning och kroppsun- dersökning av två kardiologer med lång vana av behandling med ryggmärgsstimulering vid ischemisk hjärtsjukdom. Patienter exkluderades om de bedömdes som ej lämpliga för bypass-kirurgi eller ej kapabla att sköta ryggmärgsstimuleringen. Efter inklusion genomgick patienterna ett arbetsprov och neurologisk undersökning. De fick fylla i ett formulär angående attackfrekvens och konsumtion av kortverkande nitratpreparat.

Patienterna följdes upp efter sex månader med samma program som vid inklusion. De fick dessutom skatta effekten av respektive behandling. Patienterna i stimuleringsgruppen hade stimuleringen avstängd i 24 timmar före det uppföljande arbetsprovet. Mortalitet karakteriserades som dödsfall som inträffade mellan inklusionsundersökningen och sex månader därefter. Kardiell morbiditet karakteriserades som fatal eller sjukhusvårdskrävande hjärtinfarkt, angina pectoris eller hjärtsvikt. Cerebrovaskulär morbiditet karakteriserades som akut fokal cerebral ischemi som varade mer än 24 timmar.

Metoderna hade lika god effekt på symtom

104 patienter inkluderades i studien, 51 i bypass-gruppen och 53 i ryggmärgsstimuleringsgruppen. Resultaten visas i Tabell I-III. Vid uppföljning hade bägge grupperna förbättrats med avseende på symtom i form av minskad frekvens av anginaattacker ($P < 0,0001$) och minskad konsumtion av kortverkande nitratpreparat ($P < 0,0001$), och det var ingen skillnad mellan grupperna. En majoritet av patienterna hade en god självskattad behandlingseffekt och grupperna skiljde sig inte åt vad gäller detta.

Bypass-gruppen presterade bättre vid uppföljande arbetsprov ($P = 0,02$) och hade minskad ST-sänkning vid både maximal ($P = 0,005$) och jämförbar belastning ($P = 0,0009$) jämfört med ryggmärgsstimuleringsgruppen. »Rate pressure»-produkten (produkten av hjärtfrekvens och systoliskt blodtryck) vid maximal ($P = 0,0003$) och jämförbar ($P = 0,03$) belastning var högre i bypass-gruppen än i ryggmärgsstimuleringsgruppen. Denna parameter anses korrelera till det koronara blodflödet. Mortaliteten var signifikant högre i bypass-gruppen enligt »intention to treat»; sju patienter jämfört med en patient i ryggmärgsstimuleringsgruppen ($P = 0,02$).

Tre av de sju dödsfallen i bypass-gruppen inträffade dock under väntetiden från randomisering till operation. Cerebrovaskulär morbiditet var också signifikant högre i bypass-gruppen; åtta jämfört med två i ryggmärgsstimuleringsgruppen ($P = 0,03$), men kardiell morbiditet skiljde sig inte åt mellan grupperna (Tabell II).

Ryggmärgsstimulering kan vara alternativ

Således hade bägge metoderna lika god effekt på symtom, vilket är intressant då symtomlindring var enda indikationen för åtgärd hos dessa patienter. Bypass-gruppen hade signifikant bättre resultat på ischemiska variabler som arbetskapacitet, »rate pressure»-produkt och ST-sänkning än ryggmärgsstimuleringsgruppen. Avsaknaden av effekt på arbetsförmåga och ST-sänkning av ryggmärgsstimulering i denna studie står i kontrast till tidigare studier där ischেমiregistrering gjorts under pågående stimulering.

Det bör noteras att ryggmärgsstimulering i ESBY-studien var avstängd minst 24 timmar inför uppföljande arbetsprov. Orsaken till att man valde denna design var att försöka utröna eventuella långtidseffekter av stimuleringen, eftersom den anti-ischemiska effekten av pågående stimulering är väldokumenterad i tidigare studier. Man kunde alltså inte påvisa några positiva anti-ischemiska effekter 24 timmar efter avslutad stimulering. Detta skall beaktas i den kliniska vardagen; det är av stor vikt att fortsätta med daglig stimulering även om patienten inte har anginösa symtom.

Begränsningar med studien är att det inkluderades relativt få patienter och uppföljningen var relativt kort, mortalitet och morbiditet skall därför tolkas försiktigt. Studien var inte blindad för vare sig patient eller doktor eftersom den jämförde två kirurgiska ingrepp som tydligt skiljer sig åt.

Slutsatsen som dras är att ryggmärgsstimulering kan vara ett alternativ till bypass-kirurgi i denna patientkategori. Fortsatt uppföljning av patienterna med avseende på symtom och morbiditet och mortalitet pågår.

Sammanfattningsvis har vi nu i Göteborg över 13 års goda erfarenheter av denna behandlingsmetod för denna patientkategori som man tidigare inte haft några möjligheter att hjälpa. Det har under de senaste åren presenterats resultat som ytterligare bekräftar den anti-ischemiska effekten. Man har undersökt mekanismerna bakom den anti-ischemiska effekten närmare, men mycket finns kvar att göra. ESBY-studien visar att det finns ytterligare patientgrupper som kan bli aktuella för behandlingen i

framtiden.

Referenser

1. Schoebel F, Frazier H, Jessurun G, De Jongste M, Kadipasaoglu K, Jax T et al. Refractory angina pectoris in end-stage coronary artery disease: Evolving therapeutic concepts. *Am Heart J* 1997; 134: 587-602.
2. Mulcahy D [editorial]. *British Heart Journal* 1994; 71: 406-7.
4. Blomberg S, Curelaru I, Emanuelsson H, Herlitz J, Ponten J, Ricksten SE. Thoracic epidural anesthesia and central hemodynamics in patients with unstable angina pectoris. *Anesth Analg* 1989; 69: 558-62.
6. Wetterwik C, Claes G, Drott C, Emanuelsson H, Lomsky M, Rådberg G et al. Endoscopic transthoracic sympathectomy for severe angina. *Lancet* 1995; 345: 97-8.
9. Mannheimer C, Augustinsson LE, Eliasson T. Ryggmärgsstimulering vid angina pectoris – minskad ischemi och ökad livskvalitet. *Läkartidningen* 1994; 91: 3257-61.
10. Mannheimer C, Carlsson CA, Ericsson K, Vedin A, Wilhelmsson C. Transcutaneous electrical nerve stimulation in severe angina pectoris. *Eur Heart J* 1982; 3: 297-302.
13. Börjesson M, Eriksson P, Dellborg M, Eliasson T, Mannheimer C. Transcutaneous electrical nerve stimulation in unstable angina pectoris. *Coron Artery Dis* 1997; 8: 543-50.
18. Linderöth B, Meyerson B, Skoglund C. Spinal cord stimulation for the treatment of peripheral vascular disease: review and short-term effects. In: 13th meeting of the Scandinavian Association for the Study of Pain. Kolding, Denmark: 1987.
19. Jacobs M, Jörning P, Beckers R, Ubbink D, van Kleef M, Slaaf D et al. Foot salvage and improvement of microvascular blood flow as a result of epidural spinal cord electrical stimulation. *J Vasc Surg* 1990; 12: 354-60.
20. Eliasson T, Augustinsson LE, Mannheimer C. Spinal cord stimulation in severe angina pectoris – presentation of current studies, indications and practical experience. *Pain* 1996; 65: 169-79.
21. Mannheimer C, Eliasson T, Andersson B, Berg H, Augustinsson LE, Emanuelsson H et al. Effects of spinal cord stimulation in angina pectoris induced by pacing and possible mechanisms of action. *BMJ* 1993; 307: 477-80.
23. de Jongste M, Haaksma J, Haustvay R, Hilleghe H, Meyler P, Staal M et al. Effects of spinal cord stimulation on myocardial ischemia during daily life in patients with severe coronary artery disease. *British Heart Journal* 1994; 71: 413-8.
24. Sanderson JE, Brooksby P, Waterhouse D, Palmer RBG, Neubauer K. Epidural spinal electrical stimulation for severe angina: a study of its effects on symptoms, exercise tolerance and degree of ischaemia. *Eur Heart J* 1992; 13: 628-33.
27. Norrrell H, Eliasson T, Albertsson P, Augustinsson LE, Emanuelsson H, Eriksson P et al. The effects of spinal cord stimulation on coronary blood flow velocity. *Coron Artery Dis*. Under publ.
30. Eliasson T, Albertsson P, Hårdhammar P, Emanuelsson H, Augustinsson LE, Mannheimer C. Spinal cord stimulation in angina pectoris with normal coronary arteriograms. *Coron Artery Dis* 1993; 4: 819-27.
32. Norrrell H, Eliasson T, Mannheimer C, Augustinsson LE, Bergh CH, Andersson B et al. Effects of pacing-induced myocardial stress and spinal cord stimulation on whole body and cardiac norepinephrine spillover. *Eur Heart J* 1997; 18: 1890-6.

in the human heart and the effects of spinal cord stimulation on pacing-induced angina pectoris. *Cardiology* 1998; 89: 170-7.

37. Mannheimer C, Eliasson T, Augustinsson LE, Blomstrand C, Emanuelsson H, Larsson S et al. Electrical stimulation versus coronary artery bypass surgery in severe angina pectoris: the ESBY study. *Circulation* 1998; 97: 1157-63.

En fullständig referenslista kan erhållas från Henrik Norrsell, Multidisciplinärt smärtcentrum, medicinska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset Östra, 416 85 Göteborg.

Summary

Current perspectives on spinal cord stimulation in the treatment of angina pectoris

Henrik Norrsell, Tore Eliasson, Lars-Erik Augustinsson, Clas Mannheimer

Läkartidningen 1999; 96: 1430-7

Spinal cord stimulation has been used to treat intractable angina pectoris since 1985 with good results. Several studies have shown the treatment to yield both anti-anginal and anti-ischaemic effects. The mechanisms underlying these effects have been investigated in a number of studies, but remain unclear. In a recent randomised prospective study, where spinal cord stimulation was compared to coronary artery bypass surgery, both treatments yielded adequate relief of symptoms, and there was no subgroup difference in this respect. The article consists in a review of current trends in this field.

Correspondence: Dr Henrik Norrsell, Multidisciplinary Pain Centre, Sahlgrenska Universitetssjukhuset Östra, SE-416 85 Göteborg, Sweden. E-mail: henrik.norrsell@invmed.gu.se

Navelsträngsblod från icke besläktad givare

Alternativ till benmärgstransplantation

Två svenska barn med recidiverande akut leukemi har genomgått stamcellstransplantation med navelsträngsblod. Blodet erhöles från blodbank i New York respektive Milano. Med detta förfarande erbjuds barn, som saknar konventionell benmärgsgivare, en alternativ väg för varaktig bot mot sjukdomen. Behandlingsmetoden väcker frågan om behovet av en navelsträngsblodbank inom landet.

Det finns idag flera alternativ till benmärg som stamcellskälla. Under senaste decenniet har användning av perifera blodets tillväxtfaktorstimulerade hematopoetiska stamceller tillkommit, först som stöd vid högdoskemoterapi – så kallad autolog transplantation – och numera även för allogent bruk.

En källa som är betydligt mer ovanlig är navelsträngsblodets stamceller som erbjuds barn som saknar konventionell benmärgsgivare ett alternativ för transplantation och varaktig bot av sjukdomen. Som kuriosum torde nämnas att navelsträngsblod attraherade läkare i kinesisk medicin redan på 1590-talet och användes enligt ett dåtida dokument [Cao Lu Xian, Beijing, 1997, pers medd] för humant bruk som ögon-droppar. Den biologiska grunden lades bland annat av H Broxmeyer och hans forskargrupp [1] med påvisande av riklig förekomst av hematopoetiska stamceller i navelsträngsblod, vilket första gången 1988 kom till klinisk användning [2] i stället för allogen benmärgstransplantation.

E Gluckman och medarbetare genomförde i Paris en lyckad transplantation med navelsträngsblod som insamlades vid födelsen från ett syskon till ett barn med Fanconis anemi. I Norden har åtta transplantationer rapporterats från Finland, utförda sedan 1994 [3]. Världen över har navelsträngsblod som stamcellskälla för klinisk transplantation från syskon eller frivilliga givare kommit över 1 000 patienter tillgodo [4, 5]. De allra flesta transplantationer

Författare

ALBERT N BÉKÁSSY

överläkare, sektionen för barnonkologi-hematologi, Barn- och ungdomscentrum

BENGT SALLERFORS

överläkare, hematologisektionen, medicinkliniken

PETER BJÖRK

ST-läkare, blodcentralen

THOR ANDREAS ALVEGÅRD

docent, överläkare, onkologiska kliniken; samtliga blod- och märgtransplantationsgruppen, Universitetssjukhuset i Lund

MATS BENGTSOON

överläkare, klinisk immunologi

KRISTINA CARLSON

avdelningsläkare, medicinkliniken

GUDMAR LÖNNERHOLM

docent, överläkare, Akademiska Barnsjukhuset

BENGT SIMONSSON

docent, överläkare, medicinkliniken; samtliga även blod- och märgtransplantationsgruppen, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

har gjorts under de tre senaste åren, varav hälften i Europa. Med denna rapport presenterar vi de, enligt vår känedom, första två barn i Sverige som transplanterats med navelsträngsblod från en icke besläktad givare.

Första fallet behandlades i Lund

En 11-årig gosse insjuknade i akut myelomonocytleukemi (AMMoL M4) i december 1996. Remission uppnåddes trögt i februari 1997 efter två kemoterapiblock enligt det nordiska barn-AML-(akut myeloisk leukemi)-protokollet. Han erhöles därefter tre konsolideringskurer och skördades vid två tillfällen på autolog benmärg. Eftersom ingen syskongivare fanns, genomfördes i maj 1997 en autolog benmärgstransplantation (ABMT) efter förbehandling med farmakologiskt styrd högdos av busulfan, 16 mg/kg, och cyklofosamid, 200