

PROSJEKTOPPGAVE – MEDISIN

Fantomsmerter

Ida Benedicte Svalstuen
Kull H08



Litteraturstudie ved Det medisinske fakultet
Veileder: Dr. med. Gunnvald Kvarstein
(Professor ved Universitetet i Tromsø og overlege ved OUS)

UNIVERSITETET I OSLO

Abstract:

Phantom-limb pain is highly prevalent after limb amputation, occurring in up to 80% of people who undergo the procedure. It must be differentiated from non-painful phantom sensations and residual-limb pain. It is an extremely challenging pain condition to treat. A large part of its intractability stems from the myriad of pathophysiological mechanisms. A state-of-art understanding of the pathophysiologic basis underlying phantom-limb pain can be broadly categorized in terms of supraspinal, spinal, and peripheral mechanisms. Central changes seem to be a major determinant of phantom-limb pain; however, peripheral and psychological factors may contribute to it.

To optimize treatment outcomes, therapy should be individually tailored and mechanism based if possible. Treatment modalities include injection therapy, pharmacotherapy, complementary and alternative therapy, surgical therapy, and interventions aimed at prevention. Unfortunately, there is a lack of high quality clinical trials to support most of these treatments and most published reports are based on anecdotal evidence. Further investigation into the mechanisms responsible for and the factors associated with the development of this phenomenon is needed to provide an evidence-based foundation to guide current and future treatment approaches. In the meantime we must remember how these patients basically get their lives turned upside down. Not only do they experience severe pain, they also have to cope with the loss of a limb and the accompanied limitations. Healthcare providers who are familiar with this are hopefully better able to counsel and treat patients and make appropriate referrals for comprehensive care.

The goal of this paper is to review the epidemiology, mechanisms and treatment of phantom-limb pain and to focus on how this condition should be approached. This paper is a review of English literature after searching databases such as The Cochrane Library, Pubmed and research papers and books recommended by my supervisor.

INNHALDSFORTEGNELSE

1. Introduksjon	4
1.1 Problemstilling	4
2. Definisjoner og klassifisering	4
2.1 Fantomsmerter	4
2.2 Stumpsmerter.....	5
2.3 Fantomsensasjoner	5
3. Kliniske karakteristikk	6
3.1 Insidens.....	6
3.2 Debut og varighet	6
3.3 Intensitet, frekvens, lokalisasjon og karakter	7
3.4 Psykologiske faktorer og innvirkning på dagliglivet.....	7
4. Preamputasjonssmerter og fantomsmerter	8
5. Diagnostisering	8
6. Patofysiologi	8
6.1 Supraspinale mekanismer	9
6.2 Spinale mekanismer.....	9
6.3 Perifere mekanismer	10
6.4 The neuromatrix theory	10
7. Behandling	11
7.1 Injeksjonsterapi.....	11
7.2 Medikamentell behandling	12
7.3 Ikke-farmakologiske behandlingsformer.....	14
7.4 Invasive og kirurgiske behandlingsformer	15
7.5 Forebyggende strategier	16
8. Konklusjon og diskusjon	18
9. Litteraturhenvisning	22

1. INTRODUKSJON

Fenomenet har angivelig vært kjent helt fra antikken, men først på 1600-tallet ble de første medisinske beskrivelser publisert. Ambroise Pare, Rene Descartes, Aron Lemos og Charles Bell har alle beskrevet dette fenomenet med likheter hva gjelder karakteristika, dog med forskjellige forklaringer på hvordan det oppstår. Historisk sett er det Silas Weir Mitchell (1829-1914) som får størst oppmerksomhet. Han var den som kom frem med termen slik vi kjenner den i dag, og var en hovedaktør til å bringe dette fenomenet inn i de medisinske kretser. Med hans *Injuries of Nerves and their Consequenses* (1872), fremla han resultater fra kliniske studier på amputerte hvor han nærmet seg fenomenet fysiologisk, eksperimentelt samt terapeutisk (1). I ett av hans studier bestående av 86 soldater som under borgerkrig hadde blitt amputert, kom han frem til at hele 90% erfarte fantomsmerter (2). Til tross for dette, har fenomenet inntil nyere tid ofte blitt oversett og lagt liten vekt på. Rapporter fra andre verdenskrig gir til sammenligning tall på at under 5% opplevde fantomsmerter. Sannsynligvis har her en stor andel fått tilskrevet sine smerter som psykosomatiske, og videre blitt mer eller mindre utstøtt og sett ned på (2).

Per i dag har krig og ikke minst landminer skylden for at friske, uskyldige mennesker på tragisk vis mister kroppsdel. Vi ser også tilfeller hvor amputasjon blir gjort som ren tortur og under terroraksjoner. Heller ikke vårt lille land Norge har sluppet unna. To og tyvende juli 2011 ble hundrevis av unge mennesker ofre for en terroraksjon som skulle ryste en hel verden. Mange liv ble revet bort, og mange skulle under denne dagen bli så skadet at amputasjon var siste utvei. I den vestlige verden er perifer vaskulær sykdom hovedårsaken til amputasjon. Antall amputasjoner som foretas i medisinsk øyemed grunnet dette, sees stadig å øke ikke minst da det henger sammen med den økte forekomsten av diabetes (1).

I vår tid har fantomsmerter fått ny og oppdatert oppmerksomhet. Det blir i dag sett på som en av de mest utfordrende smertetilstandene å helbrede. Store ressurser og pengesummer tillegges forskning for å utarbeide tiltak og behandlinger som kan forebygge, behandle, lindre og helbrede dette svært komplekse og vanskelige fenomenet (2).

1.1 Problemstilling

Hva gjør fantomsmerter til en utfordring som krever nye tilnærminger?

2. DEFINISJONER OG KLASSIFIKASJON

Tapet av en kroppsdel kan føre til både smertefulle og ikke-smertefulle sequeler. Det kan være nyttig å dele disse utfallene inn i hver sin kategori. Når det kommer til fantomlemmer opererer man vanligvis med 3 hovedgrupper/elementer:

- a) *fantomsmerter*
- b) *stumpsmerter*
- c) *fantomsensasjoner*

2.1 Fantomsmerter

Fantomsmerter er smertefulle og ubehagelige smerter referert til den manglende kroppsdel (1,2). De beskrives i utallige varianter; som skarpe, skytende eller elektriske til mer tamme, klemmende og krampeaktige (2,3,4). Smertens lokalisasjon varierer også. Noen opplever smerter fra hele den manglende kroppsdel, mens andre har vondt i bare deler av den (1,3).

Fantomsmerter oppstår typisk innen de første 6 månedene etter tap av kroppsdelen. I et prospektivt studium av Jensen et al på 58 pasienter som gjennomgikk en lem-amputasjon, fant man at fantomsmerter endret karakter over tid. Initialt ble de beskrevet som knivlignende og stikkende lokalisert til hele lemmet eller til den proksimale delen. Senere hadde smertene endret seg til mer brennende og klemmende og var nå mest uttalt i områder distalt for amputasjonen (2).

2.2 Stumpsmerter

Stumpsmerter er som navnet tilsier lokalisert til den resterende kroppsdelen etter amputasjon, altså til amputasjonsstumpen. Den beskrives typisk som en skarp, brennende, elektrisk-lignende eller hudsensitiv smerte (2). Smerten kan være lokalisert til overflaten, mer i dybden eller som i enkelte tilfeller, over hele stumpen (2). Enkelte pasienter får i tillegg spontane bevegelser i stumpen og disse kan være alt fra såvidt synlige bevegelser til kraftige rykninger og kontraksjoner (1). Opptil 70-80% av amputerte opplever stumpsmerter og de er som oftest mest uttalt i den første tiden etter amputasjonen (2,3). I likhet med fantomsmerter vil også stumpsmerter ofte være vedvarende (1,2,3).

Ulike mekanismer kan bidra til stumpsmerter og de inndeles gjerne etter hvilken mekanisme som dominerer. Smertene kan følgende omtales som nevropatiske, nociseptive og med eller uten sympatikus-komponent. Postoperative smerter, smerter fra muskler og ledd samt en protese som er dårlig tilpasset er andre mekanismer som forårsaker stumpsmerter. Også projisert og referert smerte kan gi uttrykk for denne smertetyper (2).

2.3 Fantomsensasjoner

Fantomsensasjoner defineres som de sensasjonene utenom smerte som den amputerte persepterer fra den manglende kroppsdelen (1,2). Sensasjonene grupperes gjerne inn i *kinetiske*, *kinestetiske* og *exteroceptive*. *Kinestetiske* sensasjoner innebærer frivillige og ufrivillige bevegelser, slik som følelsen av å vifte med tærene i en amputert fot. *Kinestetiske* er knyttet til størrelse, form og posisjon av den amputerte del, et eksempel kan her være følelsen av en knyttet neve i en amputert hånd. *Exteroceptive* sensasjoner går på trykk, røring, temperatur, kløing og vibrasjoner.

Fantomsensasjoner oppleves oftest i regioner med uproporsjonal stor kortikal representasjon, slik som hender og føtter (2).

Fantom-sensasjonene er meget vanlige i den postoperative fasen, 1/3 opplever det allerede innen 24 timer, 3/4 innen de neste fire døgnene og hele 90% når 6 måneder har gått (2).

Omkring 1/3 av pasientene rapporterer også om et fenomen som har fått begrepet ”telescoping”. Dette kan beskrives som en slags form for krympning av utbredelsen til fantomområdet, en følelse av at fantomlemmet gradvis forkortes og nærmer seg amputasjonsstumpen og der den til slutt fester seg helt (1,2,3).

Til forskjell fra fantomsmerter og stumpsmerter, er ikke amputasjon nødvendig for å kjenne disse sensasjonene. Fantomsensasjoner har også blitt rapportert etter blant annet avulsjoner samt etter ryggmargsskader (2).

Det er et stort overlapp mellom disse tre symptomene. Og selv om de nå er presentert hver for seg, er det viktig å gjøre oppmerksom på at disse kan eksistere samtidig hos samme pasient hvilket vanskeliggjør det å skille dem fra hverandre.

3. KLINISKE KARAKTERISTIKKER

3.1 Insidens

Insidensen av fantomsmerter spriker veldig i litteraturen.

Tidlige studier oppga tall på bare 2-4%, mens nyere litteratur angir insidenstall mellom 60-80% av de amputerte. Variasjon i insidensen kan ha flere forklaringer, inkludert metodene for å estimere smerte.

De fleste assosierer fantomsmerter med noe som rammer ekstremitetene. Dette er en sannhet med modifikasjoner. Imidlertid har det også blitt rapportert om fantomsmerter etter mastektomi og enukleasjoner. Fantomsmerter sees angivelig like hyppig hos begge kjønn (1,3,7). Noe som er overraskende tatt i betraktning at smerter som oftest er mer vanlig hos kvinner. Insidensen er muligens heller ikke påvirket av kroppside, alder eller årsak til amputasjon (medisinsk vs traumatisk) (1). Man trodde lenge at det ikke var noen forskjell mellom amputasjon i en overekstremitet eller underekstremitet. Davidson med kollegaer fant imidlertid i en studie på 56 amputerte (n=17 overekstremitet, n=39 underekstremitet) en markant forskjell; av dem som hadde fått amputert en overekstremitet rapporterte kun en å være smertefri, mot 14 i gruppen med amputert underekstremitet. Gruppen med overekstremitetsamputasjon rapporterte dessuten signifikant sterkere smerter og langt hyppigere frekvens (8).

Det viser det seg at fantomsmerter er mindre hyppig hos små barn og hos dem med medfødte anomalier. I en studie med 60 barn og ungdom som enten var amputert grunnet traume eller operasjon (n=33) eller hadde blitt født med en ekstremitet for lite (n=27), var insidensen på 48,5% i den første gruppen og på 3,7% i den andre (9). Tatt i betraktning at gruppen med medfødte anomalier hadde et lengre tidsrom mellom fødsel og intervju enn de som var amputert kirurgisk ble det å finne en forklaring på den vesentlige forskjellen utfordrende. Imidlertid ble det foreslått at desto mer intens og traumatisk opplevelsen rundt selve amputasjonen var, desto mer sannsynlig var risikoen for å utvikle fantomsmerter. Det ble videre foreslått at hos barna med medfødte anomalier var omfanget av den sentrale reorganisasjonen mer utviklet både på grunn av tidsaspektet og mangelfull bruk av den fraværende kroppsdelen.

3.2 Debut og varighet

I prospektive studier hos pasienter som har gjennomgått en amputasjon, viser at smertene som oftest inntreier innen den første postoperative uken (1), men det er også rapportert om tilfeller der smertene ikke debuterer før etter måneder eller år. Rajbhandari med kollegaer beskrev en 58 år gammel mann som var blitt amputert under venstre kne i en alder av 13 år, og hvor smertene debuterte hele 44 år senere (10).

Det er mye som tyder på at individer som utvikler tidlige og intense fantomsmerter er mer utsatt for persisterende smerter, enn de som tidlig i forløpet er lite plaget. Dessverre foreligger ingen prospektive studier med langvarig(- mange års) oppfølging, noe som vanskeliggjør det å beskrive et eksakt forløp. Imidlertid finnes det eksempler der fantomsmertene har avtatt med tiden. I et retrospektivt studium (Wartan et al) ble 526 krigsveteraner fulgt gjennom en periode på to år etter amputasjon. Her rapporterte henholdsvis 16% at smertene var helt forsvunnet, 37% opplevde en markant reduksjon, smertene var som ved debut hos 44%, og hos 3% var smertene blitt verre enn ved debut (1).

3.3 Intensitet, frekvens, lokalisasjon og karakter

Til tross for at fantomsmerter sees hos 60-80% av amputerte, er ifølge litteraturen andelen pasienter med alvorlige smerter betraktelig lavere og ligger på rundt 5-10%.

Fantomsmerter opptrer vanligvis intermitterende, og mer sjelden sees konstante smerter. Episoder med smerteanfall kommer som oftest daglig eller med ukentlige intervaller. Hva gjelder varighet, rapporterer om lag halvparten kortvarige anfall på et par minutter, men dessverre finnes det pasienter med sammenhengende anfall over flere timer.

Fantomsmerter er primært lokalisert til de distale delene av den manglende kroppsdelen. I de som har amputert en overekstremitet, kjennes ofte smerten i fingrene og håndflaten, mens underekstremitets amputerte gjerne har smerter fra tær, fot og ankel. Forklaringen på dette er ikke fullstendig kartlagt, men en teori er at jo større kortikal representasjon en kroppsdelen har jo mer sannsynlig er det at den gir utslag (1,5).

Som nevnt i et tidligere avsnitt, beskrives fantomsmerter i en rekke varianter. Det er ikke sjeldent at man får høre levende beskrivelser som ”en hammer som knuser leggen min” eller ”maur som kravler rundt i foten min”.

En norsk ung mann som etter en motorsykkelulykke måtte amputere begge legger, kom med denne beskrivelsen; ”tenk at de skjærer et dypt sår i deg; vrir opp sårkanten, heller først kokende varmt vann i sårhulen, og deretter strør på med salt” (11).

3.4 Psykologiske faktorer og innvirkning på dagliglivet

Amputasjon av en kroppsdelen er en traumatisk opplevelse. Mange amputerte kjenner på en rekke av psykiske symptomer som depresjon, angst, selvmedlidenhet og isolasjon. Tap av en kroppsdelen oppleves for mange som å tape en del av sin identitet. På flere måter ansees det som et tap både på det fysiske og det psykiske plan, og hvor det kreves både praktiske og mentale omstillinger. Når man da i tillegg påminnes tapet gjennom kontinuerlige, sterke smerter, kan belastningen bli uutholdelig. Fantomsmerter er per i dag et velkjent og medisinsk akseptert fenomen, som det snakkes åpent om. Det er enighet om at det ikke representerer en psykisk forstyrrelse. Slik har det ikke alltid vært. Pasientgruppen har tidligere måttet gjennomgå harselering, og blitt sett på som simulanter og fått alvorlige psykiatriske diagnoser. Som med andre kroniske smertetilstander, kan imidlertid fantomsmerter bli forverret av psykososiale faktorer, og det er vist at mestringsstrategier er viktig for opplevelsen av disse smertene. Dette vil bli nærmere omtalt under kapittelet om behandling.

Fantomsmerter kan bli modulert av en rekke indre og ytre faktorer, slik som oppmerksomhet, stress, utmattelse, hosting, vannlating og manipulasjon av amputasjonsstumpen. Om lag halvparten av pasientene erkjenner at smertene kan relateres til endringer i dem selv eller til ytre faktorer. Værforandringer er en gjenganger. Det er postulert en rekke årsakssammenhenger, men med varierende utfall. For eksempel har enkelte hevdet at bruk av en funksjonell protese i motsetning til en kosmetisk kan redusere smertene.

Det er også blitt hevdet at fantomsmerter kan provoseres frem av spinal anestesi hos underekstremitets-amputerte. Dette ble testet av Tessler & Kleiman og resultatet var lite overbevisende. I en gruppe på 17 amputerte pasienter som til sammen mottok 23 doser spinalanestesi var utfallet at en pasient utviklet fantomsmerter, og smerten opphørte etter 10 minutter (1,15).

4. PREAMPUTASJONSSMERTE OG FANTOMSMERTE

Noen retrospektive studier har pekt på at preamputasjonssmerter er en risikofaktor for utvikling av fantomsmerter. Hypotesen går ut på at preoperativ smerte kan sensitisere nervesystemet og dermed forklare hvorfor noen er mer sårbare til å utvikle kronisk smerte.

Det er gjort flere studier på dette og med varierende konklusjoner (12,13,48).

Samtidig er det momenter som vanskeliggjør at det er en reell relasjon. Tallrike pasienter som tilsynelatende har vært friske og smertefrie før de utsettes for en ulykke rapporterer smerter i like høy grad og med samme intensitet som dem med sykdom preoperativt. Lacoux og hans kollegaer eksaminerte 40 menn med amputert overekstremitet etter skuddskader under borgerkrigen i Sierra Leone. Om lag halvparten hadde mistet armen umiddelbart, mens den resterende delen hadde som følge av alvorlige skader måttet ty til amputasjon på sykehus kort tid senere, i gjennomsnitt 10 dager etterpå. Man kunne tenke seg at den siste gruppen led store smerter i tiden mellom disse to hendelsene. Det ble imidlertid ikke funnet noen korrelasjon mellom utvikling av fantomsmerter og om amputasjonen hadde skjedd umiddelbart eller etter en drøy uke (1,14).

5. DIAGNOSTISERING

Fantomsmerter er først og fremst en klinisk diagnose som stilles på grunnlag av anamnese og klinisk undersøkelse. Visse supplerende tester kan allikevel gjøres for å utelukke annen sykdom. Referert ryggsmerte, gjenværende iskemi, proteserelatert smerte, neuromer, trykksår og infeksjoner, kan alle imitere fantomsmerter. En studie av Smith og kolleger utført på 92 pasienter som gjennomgikk en amputasjon, fant at ryggpasienter hadde høyere prevalens (71%) sammenlignet med befolkningen generelt (45%) (2). Pasienter med kroniske korsryggsmarter kan ha referert smerte til ben med opphav fra sacroiliacal- og zygapophysialleddene, og disse kan ofte mistolkes som fantomsmerter.

Ved å teste oksygensaturasjonen kan man finne ut om det er iskemi som gir opphav til smertene. Positiv Tinels tegn kan tyde på at det foreligger et neurom.

Ofte viser det seg at det en antok som stumpmerter eller fantomsmerter hovedsakelig stammer fra en vond protese. Her kan enkle grep gjøres for å eliminere ubehaget.

En nøyaktig undersøkelse av hud og bløtvev hører også med. Hudforandringer i den gjenværende stumpen kan medføre at protesen med tiden ikke får riktig passform, noe som igjen kan føre til trykksår, infeksjoner og patologiske benformasjoner (2).

Hos over halvparten av pasientene vil heldigvis fantomsmerter gradvis reduseres eller helt forsvinne. I situasjoner der en opplever at smerten forverres bør man tenke gjennom om det kan være andre årsaker. Radikulære smerter, prolaps, angina og metastaser kan bli mistolket som fantomsmerter. Det samme gjelder helvetesild, spesielt hos dem med redusert immunforsvar (6).

6. PATOFYSIOLOGI

Det nevrologiske grunnlaget og mekanismene til fantomsmerter er uavklart. Teoriene stammer fra eksperimentelle undersøkelser. Mange av dem bygger på dyrestudier.

Man tenker seg at det eksisterer en slags «mal» eller «kroppskart» i hjernen for de ulike kroppsdelene. Etter en amputasjon skjer det en kortikal reorganisering som inkluderer; *supraspinale, spinale og perifere mekanismer*.

6.1 Supraspinale mekanismer

De supraspinale mekanisene innebærer primært en reorganisering av den somatosensoriske hjernebarken som representerer den deafferenterte kroppsdelene (2).

Hva som i utgangspunktet forårsaker denne reorganiseringen er man usikker på, men det antas at det skjer som en konsekvens av redusert terskel for aksjonspotensialer i både thalamus, hjernestammen og ryggmargen (18).

Ramachandran med kollegar viste i et eksperiment med pasienter som var overekstremitestamputerte, at det å stryke/børste dem i ansiktet kunne fremprovosere fantomsensasjoner. De satte frem en hypotese om at reorganisering i den somatosensoriske barken kan forklare hvorfor afferent stimulering av en kroppsdel med kortikal representasjon nærliggende fantomområdet representasjon kan forårsake sensasjoner i fantomområdet (2). Taktile, proprioceptive og nociceptive signaler fra ansikt og vev nær amputasjonsstumpen har vist seg å ta over områder i hjernen som ikke lenger mottar afferente signaler (2).

FMRI studier utført etter amputasjon av en hånd har demonstrert at barkområdet som er tilknyttet hånden aktiveres under bevegelse av den proksimale delen av ekstremiteten samt at stimulering av denne delen av hjernebarken fremprovoserer kontraksjon av de proksimale musklene i ekstremiteten (2). Videre viser det seg at jo større områder som er deafferentert, desto sterkere og mer intense blir fantomsensasjonene (3).

6.2 Spinale mekanismer

Deafferenteringen som følger perifere nerveskader synes å føre til funksjonelle forandringer i bakhornet i ryggmargen. Disse forandringene omfatter hovedsakelig en degenerasjon av C fibre og innvekst av terminerende A fibre til lamina II (området som er involvert i overføring av nociceptive afferente signaler) (3,18). Degenerasjonen av C fibre fører til tap av afferente signaler til bakhornet som igjen leder til redusert strøm av nedadgående, inhibitoriske impulser fra hjernestammens retikulære områder. Svekket inhibisjon fører til kraftigere sensoriske input. Impulser fra A fibre som normalt ikke gir smerte, vil med de nye forgreiningene i bakhornet aktivere nervebaner i ryggmargen som er assosiert med smerteopplevelse (18). Det er beskrevet at substans P (en nevrotransmitter fra nociceptive C fibre) etter nerveskade også skilles ut fra A(beta) fibre. Det skjer altså en fenotypisk switch av A(beta) fibre som gjør dem til nociceptive fibre. Dette kan forklare at selv harmløse stimuli kan oppleves som smertefulle (3). Når ryggmargen nå bombarderes av en unaturlig stor mengde nociceptive stimuli, fører dette til at ryggmargen hypersensitiviseres. Under denne prosessen oppstår det økt aktivitet i bakhornets NMDA reseptorer mediert av substans P, takykinin og neurokininer. Følgende oppstår det et fenomen kalt "windup", som forklares med en oppregulering av NMDA reseptorene i det aktuelle segment. Og med oppreguleringen skjer det en endring i fyringsmønsteret til de sentrale nociceptive nevronene (17,18).

I likhet med kortikal reorganisering, er også en spinal reorganisering beskrevet. Denne går ut på at nærliggende afferente fibre "invaderer" områder i ryggmargen som er funksjonelt inaktivert av skadde afferente fibre. Denne teorien styrkes av kliniske situasjoner der man har sett at pasienter med en amputert underekstremitet har utviklet fantomsmerter etter å ha blitt rammet av skiveprolaps, og at pasienter med en amputert overekstremitet etter herpes zoster

infeksjon har fått nyoppståtte fantomsmerter. I et annet noe uvanlig tilfelle, forsvant de langvarige fantomsmerter hos en pasient som utviklet cauda equina kompresjon. Da kompresjonen ble opphevet gjenoppstod fantomsmerter (2).

6.3 Perifere mekanismer

Ved en amputasjon skjer det en aksonal nerveskade som initierer inflammasjon og regenerativ sprouting av nervevev hvilket kan resultere i neuromdannelse. Afferente fibre i neuromet kan utvikle ektopisk aktivitet og mekanisk og kjemisk sensitivitet for stimulering (2,18). Det oppstår videre en endret sammensetning av transduksjonsmolekyler (ekstracellulære molekyler som ved å aktivere overflateresptorer på intracellulære molekyler bidrar til at disse intracellulære molekylerne utøver en repons) en oppregulering av spenningsavhengige Na⁺ kanaler, nedregulering av K⁺ kanaler samt utvikling av nye ufunksjonelle forbindelser mellom aksoner (ephapser) (2). Endringene fører til økt stimulusuavhengig (spontan) og stimulusavhengig signalering til ryggmargen, som igjen kan lede til smerte. Dette ble blant annet demonstrert av Nystrøm & Hagbarth i en mikronevrografisk studie; perkusjon på en amputasjonsstump med identifisert neurom førte til økt aktivitet i afferente C fibre og utløsning av fantomsmerter (16).

Det sympatiske nervesystemet synes også å ha en medvirkende rolle i å generere samt i å vedlikeholde fantomsmerter. Fra dyrestudier har man fått kunnskap om at tilførsel av noradrenalin eller aktivering av sympatiske nervefibre stimulerer og sensitiviserer skadete nervefibre (1). Sympatikusblokkere lindrer nevropatisk smerte, mens påfølgende vevsinjeksjon av noradrenalin lokalt fører til at smerten raskt gjenoppstår. Med kunnskapen om at økt sympatisk aktivitet og utslipp av katekolaminer bidrar til fantomsmerter, kan en lettere forstå sammenhengen mellom emosjonell stress, kulde og fantomsmerter (2).

6.4 The neuromatrix theory

I tillegg til de supraspinale, spinale og perifere mekanismene som nettopp er beskrevet, har den kjente psykologen Melzack postulert «*the neuromatrix theory*». Denne beskriver det omfattende nettverket som forbinder thalamus og hjernebarken, og hjernebarken og det limbiske system. Teorien strekker seg lengre enn antagelsen om et inkorporert kroppsskjema, og inkluderer også det at mennesker har en bevisst selvoppfattelse. Teorien innebærer at bevisst oppmerksomhet og persepsjon av «selvet» blir moderert av ulike perseptuelle stimuli. Dette nettverket er genetisk forutbestemt, men modifiseres gjennom livet av forskjellige sensoriske inntrykk og det skapes en "nevro-signatur". Det er nevro-signaturen til den spesifikke kroppsdel som avgjør hvordan den oppfattes. Systemene som hovedsakelig bidrar til denne signaturen tilhører det somatosensoriske, det limbiske og det talamokortikale system. Formålet med denne teorien er å forklare hvordan aktiviteter assosiert med smerte, fører til en bevisst oppfatning av fantomsmerter. Det at nevrosignaturen bevares etter en eventuell amputasjon, kan derfor være årsaken til at fantomsmerter og sensasjoner oppstår. Teorien er blitt kritisert fordi den omfatter et for bredt spekter av fantomfenomenet, også de smertefrie fantomsensasjonene og at teorien ikke lar seg teste empirisk (18,19).

Oppsummert kan man anta at smerter etter amputasjon skyldes en kombinasjon av de beskrevne mekanismene, og at interaksjoner mellom perifere, spinale og supraspinale fenomener sammen bidrar til fantomsmerter. Dette er viktig for vurderingen av behandling.

7. BEHANDLING

Utfordringene i å identifisere mekanismene bak fenomenet fantomsmerter, gjør at det å behandle tilstanden er svært vanskelig. Fantomsmerter er meget behandlingsresistente.

I et litteratursøk fra 1980 identifiserte Sherman 68 ulike behandlingsmetoder, hvorav 50 fortsatt er i bruk (6).

Av systematiske oversikter som er blitt publisert kommer det frem at de fleste behandlingene har ingen eller begrenset suksess (20,21). Det må også bemerkes at det kun finnes et begrenset utvalg av studier som fokuserer spesifikt på fantomsmerter (20,21).

Siden Sherman sin oversiktsartikkel fra 1980, er det ikke blitt rapportert om noen banebrytende terapeutiske nyutviklinger (21). Halbert et al presenterte i 2002 en systematisk oversikt som konkluderte med at verken epidural analgesi, regional nerve blokkering eller behandling med calcitonin eller ketamin gir varige resultater (20). Det er imidlertid senere publisert tre positive studier som viser at nerveblokkering kan ha noe effekt. Den analgetiske effekten av transkutan elektrisk nerverestimulering (TENS) ble vurdert i en Cochrane artikkel, men mangelen på RCTs gjorde det vanskelig å trekke noen konklusjon om effekt (22).

Et annet problem som må belyses, er at ikke alle pasienter med fantomsmerter får behandling. En studie av Hanley et al på 183 amputerte viste at 53% ikke fikk noen form for behandling hvorav 38% opplevde alvorlige fantomsmerter. De som mottok behandling fikk hovedsakelig paracetamol, morfin-lignende substanser og NSAIDS. Kun opioider samt noe kiropraktisk behandling gav en viss lindring (5,22).

Selv om det fremdeles er mange åpne spørsmål, har man fått større innsikt i de underliggende mekanismene bak fenomenet. Som følge av en amputasjon, følger en mangelfull somatosensorisk impulsledning, ofte omtalt som en deafferentering. Med tanke på de strukturelle og funksjonelle endringene som oppstår i nervesystemet, argumenterer mange for en tidlig intervensjon for å unngå kronifisering. Dessverre gir preoperativ og postoperative epidurale blokkeringer tvetydige resultater, og det er tydelig at det gjenstår mye å lære hva gjelder effektive intervensjoner med respekt for nervesystemets plastisitet. En multimodal tilnærming synes logisk dersom både nociseptive, inflammatoriske, hormonelle, fysiologiske og mentale forandringer er med på å påvirke tilstanden. Adekvat informasjon, om mulig effektiv mental forberedelse og ettervern, korrekte operasjonsindikasjoner og teknikker for amputasjon, langsiktig rehabilitering og optimal smertebehandling bør integreres i behandlingen (5).

Med dette i mente vil det være aktuelt å vurdere alt fra injeksjoner, farmaka, ikke-farmakologiske intervensjoner, operative behandlinger og forebygging.

7.1 Injeksjonsterapi

Basert på tilgjengelig litteratur, synes lokal injeksjons terapi å være mer effektiv mot stumpmerter enn mot fantomsmerter. Regional nerveblokkering med lidokain og/eller kortikosteroid gir ofte en midlertidig lindring av stumpsmertene. Dette kan skyldes at stumpmerter involverer i større grad perifere nervemekanismer sammenlignet med fantomsmerter. Det forskes aktivt på måter for å kunne forlenge effekten. En liten, men randomisert kontrollert pilot studie sammenlignet effekten av fokal denervasjon med perineural injeksjon av botulinum toxin type A med kombinert lidokain og metylprednisolon.

Begge gruppene viste statistisk signifikant forbedring av stumpsmertene etter en måned og ut studieperioden på 6-måneder, men ingen av terapiformene forbedret fantomsmerter (24). I en annen studie var effekt av botulinum toxin B på stumpsmertene kortvarig (25).

En kasuistisk serie av pasienter som hadde amputert en ekstremitet siste året, viste at perineural injeksjon av tumor nekrose inhibitor kan dempe både fantomsmerter og stumpsmertene (6). En liten observasjonsstudie demonstrerte at sympatisk nerveblokkering gir kortvarig lindring av fantomsmerter, men i mindre grad av stumpsmertene (5).

Lokal injeksjonsterapi synes å ha effekt utover den lokale nerveblokkaden. En liten observasjonsstudie fant at kontralateral myofascial injeksjon med lokalbedøvelse, svekket fantomsmerter og fantomsensasjoner i den amputerte ekstremiteten. Oppfølgingen her var dessverre begrenset til 1 time (6). Den presise mekanismen for en slik effekt er uklar, men dyrestudier har vist at blokkering av afferente signaler på kontralateral side kan redusere spontan hyperaktivitet hos nevroner på affisert side, noe som kan tale for sentrale, spinale mekanismer (1).

7.2 Medikamentell behandling

Valg av medikamentell behandling for pasienter med etablerte fantomsmerter, forutsetter at behandler vurderer grad av kronisitet, administrasjonsmåte og bivirkninger.

Medikamentgruppen som oftest benyttes er NSAIDs. Disse inhiberer syntesen av prostaglandiner og har analgetiske, anti-innflammatoriske og platehemmende effekter. Den smertestillende effekten på fantomsmerter er sparsom, og de fleste må derfor ty til andre medikamenter.

Det er seks hovedgrupper medikamenter som ifølge litteraturen hevdes å ha effekt mot fantomsmerter; *opioider*, *antikonvulsiva*, *antidepressiva*, *lokalbedøvende*, *NMDA-reseptor antagonist*, samt *calcitonin*.

Opioider virker gjennom inhibisjon av smertesignalveiene spinalt, og supraspinalt ved å dempe den kortikale reorganisasjonen. Administrering opp mot 6 uker både oralt og intravenøst har vist seg å være effektive mot smertene.

I en dobbelt-blindet cross-over studie sammenlignet man oral morfin med placebo. Deltagerne (n= 12) var amputert unilateralt i en overekstremitet eller underekstremitet. Samtlige var plaget med fantomsmerter. Måleinstrumentene under forsøket omfattet VAS skalering av smertene og «neuromagnetic source imaging» for vurdering av den kortikale reorganisasjon. Før og etter behandling ble også reorganiseringen av den somatosensoriske barken, smerteterskelen samt pasientens persepsjons og –oppmerksomhetsevne kontrollert. Alle som hadde fått morfin, rapporterte mindre smerter, og kortikal reorganisasjon var redusert hos to av tre deltakere som mottok oral morfin, for to av dem bare under behandlingsfasen som varte i 6 uker, for den siste også ved oppfølging 6 og 12 måneder senere (29).

Også tramadol har i en placebo kontrollert studie vist effekt på langvarige fantomsmerter. Dette ble demonstrert i en studie hvor man sammenlignet tramadol med placebo gitt over en måned (30).

Bivirkningsprofilen til opioidene omfatter respirasjonsproblemer, sedasjon, svimmelhet, hudkløe og tretthet, og er relatert til preparatets potens.

Antikonvulsiva har lenge vært en bærebjelke i behandling av nevrologiske smerter.

Imidlertid har studier vist til motstridene resultater ved fantomsmerter. Wilder-Smith et al konkluderte i et studie med 94 deltagere at tramadol og amitriptylin gitt hver for seg, var mer effektive mot fantomsmerter enn placebo-behandling. Imidlertid sier ikke forsøket noe om effekten utover oppfølgingsperioden på 1 måned (30). I en annen tilsvarende studie med 39 deltagere fant man ingen forskjell (31).

Antikonvulsiva gir dessuten ofte CNS bivirkninger som somnolens, svimmelhet, hodepine og kvalme.

Et stort antall randomiserte kontrollerte forsøk har vist at *trisykliske antidepressiva* og *natrium kanal blokkere* kan ha en gunstig effekt på flere nevrologiske smertetilstander. Trisykliske antidepressiva virker til dels ved å blokkere natriumkanaler, mens deres evne til å hemme reopptaket av serotonin og noradrenalin forsterker de nedadstigende og inhibitoriske banene. Robinson et al undersøkte i 2004 effekten av et trisyklisk antidepressivum (amitriptylin) på fantomsmerter over en 6 ukers forsøksperiode. Tretti pasienter ble randomisert til amitriptylin eller aktiv placebo. Dosen amitriptylin ble gradvis økt inntil en maksimal tolerabel dose eller maksimalt 125 mg/daglig. Resultatet var dessverre lite overbevisende, smerteintensiteten var uforandret og sekundære utfall slik som livskvalitet var ikke forbedret (31).

Det er også forsøkt behandling med *lokalbedøvelse*. Wu et al utførte en randomisert dobbelt-blindet cross-over studie med 31 deltagere hvor intravenøs lidokain viste seg å lindre stumpmerter, men ikke fantomsmerter (33). De fulgte opp med en ny studie med samme pasientpopulasjon, hvor en sammenlignet morfin og mexiletin (effekten ligner lidokain). Etter 6 uker behandling ga morfin fortsatt smertelindring, men mexiletin viste ingen effekt (34).

NMDA reseptor antagonister som ketamin, dextromethorphan og memantine blokkerer NMDA reseptorer og kan hindre en kaskade av hendelser som leder til sensitivisering av wide dynamic range nevroner i bakhornet. Hos pasienter med fantomsmerter etter amputasjon for kreft fant Nikolajsen med kollegaer en signifikant reduksjon i smertens intensitet og markant økning av terskelen for smerte ved en 45 minutters lav-dose ketamin infusjon, sammenlignet med placebo (26). En nyere studie ved Eichenberger hvor etiologien til fantomsmerter var knyttet til ulike årsaker ga også positive resultater. En gruppe av deltagerne fikk injisert både ketamin (0.4 mg/kg) samt en infusjon bestående av ketamin og calcitonin. De andre gruppene mottok henholdsvis kun calcitonin, infusjon med kombinert ketamin og calcitonin eller placebo. Resultatet fra forsøket demonstrerte at kun gruppen som mottok både infusjon med ketamin og kombinert infusjon med ketamin og calcitonin opplevde en midlertidig effekt mot fantomsmerter (27). I en liten placebo-kontrollert cross-over studie har dextromethorphan (gitt oralt) hatt effekt på fantomsmerter, mens oral memantine har ikke vist de samme analgetiske fordeler. Derimot har memantine i kombinasjon med plexus brachialis blokkade vist å forhindre akutte fantomsmerter. Effekten viste seg også gjeldende ved oppfølging 4 uker og 6 måneder senere. Dette ble demonstrert ved et randomisert dobbeltblindet kontrollert studie med 19 overekstremitetsamputerte (28). Man tenker seg at tidspunkt for administrasjon er en viktig faktor.

Blant NMDA reseptor antagonistene er ketamin det preparatet som oftest er utprøvd. Bevissthetsendringer, visuelle hallusinasjoner, hørselstap og kraftige humørsvingninger er ofte rapportert av brukere, noe som begrenser nytten ved langtidsbehandling (5,17).

Calcitonin virker sentralt ved å inhibere nevronenes avfiring under perifer stimulering.

Denne mekanismen har vekket interessen for calcitonin som et supplerende medikament ved behandling av fantomsmerter, men resultatene er motstridende. Jaeger og Maier utførte i 1992 et kontrollert forsøk hvor en enkel infusjonsdose calcitonin ble administrert. Resultatet demonstrerte en reduksjon i smerteintensitet sammenlignet med placebo, og hos 8 av 13 var det fortsatt effekt ved oppfølging ett år senere (32). Senere har Eichenberger et al evaluert calcitonin som ineffektivt for fantomsmerter sammenlignet med både ketamin og med placebo (27).

Bivirkningene inkluderer hodepine, svimmelhet, døsighet, kvalme/oppkast samt hetetokter og frostanfall.

Høsten 2011 ble det utgitt en systematisk oversikt som vurderte effekten av medikamentgruppene ved fantomsmerter. De kliniske utfallene de vurderte omfattet smerte, funksjon, humør, søvn, livskvalitet, tilfredsstillelse samt bivirkninger. Forfatterne konkluderte med at langtids- og -kortidseffekten var uklar for både opioider, NMDA reseptor antagonister, antikonvulsiva, antidepressiva, calcitonin og lokalanestetika. Resultatene var i stor grad basert på mindre studier uten informasjon om langtidseffekt og sikkerhet. Man trenger derfor større og mer nøyaktige randomiserte kontrollerte forsøk for å kunne komme med kliniske anbefalinger om medikamentell behandling (35).

Flere andre medikamenter er gjennom tiden blitt forsøkt; benzodiazepiner, betablokkere og capsaicin, for å nevne noen. Ingen har hittil vist dokumentert effekt mot fantomsmerter.

7.3 Ikke-farmakologiske behandlingsformer

Det at fantomsmerter er såpass resistente for farmakologisk behandling og intervensjonsterapi, gjør andre behandlingsformer mer interessante. Litteraturen viser til at pasienter med fantomsmerter kan dra nytte av ikke-invasive støttebehandlinger slik som refleksologi, massasje, fysioterapi, varmebehandling og hypnose (1,17).

I et randomisert kontrollert forsøk på 20 pasienter som de siste 6 månedene hadde vært plaget med fantomsmerter eller stumpsmerter, ble hypnose introdusert. Pasientene gjennomgikk tre individuelle møter med hypnotisør. Resultatet viste en reduksjon i smerteskår, sammenlignet med hva de oppga den som før hypnosen (36).

Andre psykologiske intervensjoner kan og bør også benyttes. Med disse ønsker man å oppnå en bedre smertetilpasning, et forbedret kroppsbilde og redusere eller fjerne negative følelser assosiert med amputasjon.

Å danne seg mentale bilder som skal fremme avslapning og tilfriskning, samt biofeedbackteknikker bestående av det å lære seg å ta kontroll over autonome fysiologiske prosesser, har i anekdotiske rapporter vist effekt (2). Beaumont et al gjorde en kasus-serie med seks pasienter som alle hadde kroniske fantomsmerter. Behandlingen besto av visuell-kinetisk tilbakemeldings terapi i et tidsrom over 8 uker. Kort fortalt omfattet dette at deltagerne fikk se en video hvor 48 kroppsbvegelser ble utført, deretter skulle de imaginært utføre disse bevegelsene. De 10 øvelsene som deltagerne fant enklest å utføre imaginært skulle de fortsette å utføre i sine hjem. Fire deltakere demonstrerte mer enn 30% smertereduksjon i det terapien var fullført, men kun en av pasientene hadde vedlikeholdt reduksjonen ved oppfølging 6 måneder senere. Forfatterne pekte ut at psykisk helse, sosial støtte og grad av kontroll før terapistart kan være viktige faktorer i avgjørelsen av hvem som vil og ikke vil ha nytte av en slik behandling (37).

Kognitiv adferdsterapi har vært en suksess hos enkelte med kroniske nevrologiske smertetilstander. Dessverre finnes det per idag ingen resultater fra kontrollerte forsøk på fantomsmerter. McQuaid med kollegaer har inntil nylig hatt et forsøk gående. Her ønsket de å

undersøke om kognitiv adferdsterapi sammen med speilterapi kan gi høyere reduksjon i fantomsmerter enn hva som forventes ved hjelp av tradisjonell hjelpe- og støtteomsorg. Foreløpig er ingen resultater fra forsøket utgitt (August 2013) (38).

Med speilterapi benytter man seg av hjernens preferanse til å prioritere visuell informasjon fremfor somatosensorisk tilbakemelding. Denne terapiformen er tenkt å kunne behandle fantomsmerter gjennom det å påvirke kortikal reorganisering. Speilterapi, også kjent under navnet "visuell speil feedback", går ut på at man plasser et speil ved siden av den intakte ekstremiteten for å gi en illusjon om at den amputerte kroppsdelen fortsatt er tilstede og kan beveges. Siden introduksjonen av denne terapiformen ved Ramachandran og Altschuler i -92, har multiple studier demonstrert kortvarig smertereduksjon ved bruk av speil og virtuelle videomodaliteter (40).

Chan et al utførte et forsøk på 18 pasienter, tilfeldig fordelt på 3 grupper; seks fikk speilterapi, seks fikk tildekket (sløret ark ble plassert foran speilet) speilterapi og de resterende fikk behandling i form av visuell billeddannelse. Etter 4 uker var smerten blitt redusert hos speilterapi gruppen, den var lik hos dem som hadde tildekket speilterapi og smerten hadde faktisk økt i gruppen som utøvet visuell billeddannelse. Ni av pasientene som i utgangspunktet hadde praktisert dekket speilterapi eller visuell billeddannelse skiftet deretter over til speilterapi. Over de neste 4 ukene rapporterte disse om en smertereduksjon på i gjennomsnitt 75% sammenlignet med den opprinnelige smerten (41).

Speil terapi er en enkel, lett anvendelig og ikke invasiv behandlingsform. Disse egenskapene gjør den til en behandling som ofte forsøkes mot fantomsmerter. Foruten å bli brukt hos amputerte, benyttes den også gjerne som forebygging.

Transkutan elektrisk nerverestimulering (TENS) blir ofte anbefalt som et behandlingsalternativ for fantomsmerter og stumpsmerter. Denne terapiformen er utviklet med utgangspunkt i "portteorien", som ble lansert av Melzack og Wall (39). Ifølge teorien kan elektriske impulser virke smertedempende ved å blokkere nociceptive signaler til hjernen. En annen teori går på at TENS stimulerer hjernens produksjon av endorfiner, og dermed gir smertelindring. Per i dag finnes det ingen randomiserte kontrollerte forsøk på TENS mot fantomsmerter, og man har derfor ikke noe grunnlag for å vurdere effekten av denne formen for terapi (40).

De ovennevnte terapiformene er trygge og minimalt invasive. Det mangler imidlertid kvalitetsstudier til å kunne si om de har langsiktig nytte.

7.4 Invasive og kirurgiske behandlingsformer

Andelen pasienter som ikke har respondert på ikke-invasiv behandling for fantomsmerter, har gjennomgående vært høy. Derfor har mange invasive og destruktive prosedyrer vært forsøkt, slik som termisk ødeleggelse av nerverøtter, rhizotomi, fjerning av spinale ganglier samt utføring av omfattende lesjoner i ryggmargen. Enkelte av prosedyrene medførte uheldelige smerter som følge av skaden på nervernes vev og funksjoner. Hos pasienter med smerter som påvirker livskvaliteten i svært stor grad og som i tillegg vurderes til å ha en begrenset tid igjen å leve, utføres fortsatt inngrep med det formål om å ødelegge deler av nervesystemet. Antall slike operasjoner blir imidlertid mer og mer sjelden.

Der konvensjonelle tiltak ikke fører frem, anbefaler man i dag ikke-ødeleggende intervensjoner som nevromodulerende og rekonstruktiv behandling (3).

Innen nevro-modulering er perifer nerverestimulering mest kjent. Det finnes i litteraturen ingen randomiserte kontrollerte forsøk på effekt og sikkerhet ved denne behandlingen, men behandlingen hevdes å ha et potensiale hos pasienter hvor smerten hovedsakelig stammer fra en til to perifere nerver. Fra gammelt av var det nødvendig med kirurgisk disseksjon av nerven for å kunne plassere elektrodene langs nervestammen (2). I en studie har Rauck med kollegar vist at en perkutan teknikk kan gi god elektrodeplassering, med bedret smertelindring og livskvalitet, men stimuleringen hadde fortrinnsvis effekt på stumpsmertene og oppfølgingsperioden var på bare to uker (43). Det oppfordres til mer forskning innen dette området.

Fantomsmarter omfatter også spinale og supraspinale forstyrrelser. Det kan derfor være nødvendig å modulere på spinalt og supraspinalt nivå. Stimulering av ryggmargen har vist seg å være effektivt ved en rekke nevro-patiske smertetilstander. Dessverre foreligger det svakere bevis på effekten ved fantomsmarter. Svakheten ligger i at studiene består av små kasus serier, og manglende kriterier for hva suksessfulle utfall innebærer (2). Til tross for dette har USA gjennom sitt medisinske program Medicare innført refusjonsmuligheter for ryggmargstimulering. Refusjon innebærer imidlertid at pasienten ikke har respondert på andre medisinske tiltak (2).

Stimulering av den motoriske hjernebarken er en lovende terapiform. Her stimulerer man direkte målområdet til kortikal reorganisering og smerte ved bruk av nøyaktige posisjonsteknikker slik som preoperativ funksjonell MRI og awake intraoperative stimulation. En metaanalyse på 155 pasienter fra ni studier, der deltakerne led av en rekke kroniske smertetilstander, ga optimistiske resultater. 53 % av pasientene med fantomsmarter ble behandlet med suksess, hvorav varigheten for oppfølging var fra 6 måneder til 10 år (44).

Det er også forsøkt behandling med dyp hjernestimulering. Ved denne behandlingsformen elektrostimuleres den periventriculære grå substansen og i enkelte tilfeller også thalamus. Effekten viser seg imidlertid å være best hos pasienter med smerte av nociseptiv natur, slik en ser ved blant annet "failed back surgery syndrome". Ved den sentrale deafferentesieringen som ved fantomsmarter, er resultatene derimot mer sprikende. Og selv om det finnes studier med god effekt, er forsøksgruppene for små til at man oppnår statistisk signifikante resultater (45).

Nevromer er en nesten uunngåelig komplikasjon ved store nerveskader og amputasjoner. Klinisk signifikante nevromer oppstår i opp mot 80% av tilfellene, og fører ofte til smerte og unormale sensasjoner i området som forsynes av de(n) affiserte nerven(e). Til forskjell fra heterotrofiske ossifikasjoner, gir her kirurgi på perifere nerver varierte resultater. Eldre studier har rapportert om kortvarig og midlertidig lindring, samt residiv av nevromet. En nyere studie har derimot vist at rekonstruksjonsteknikker på perifere nerver kan lindre både stumpsmarter og fantomsmarter og øke livskvaliteten for pasienten (45).

7.5 Forebyggende strategier

I lys av alle utfordringene og den begrensede suksessen en ser ved behandling av fantomsmarter, har mange forskere undersøkt om en forebyggende behandling mot fantomsmarter kan være veien å gå. Strategien går ut på å blokkere de nociseptive impulsene som oppstår etter nerveskade og dermed avverge en spinal sensitivisering (46). Intervensjonene gjennomføres preoperativt, under operasjon eller i den tidlige postoperative fasen (<2 uker) etter amputasjonen.

Bevis som understøtter at forebyggende intervensjoner kan redusere eller forhindre kronisk smerte er begrenset til et mindre utvalg av forsøk av varierende kvalitet og ofte med et begrenset antall deltagere. Halbert et al har i en systematisk oversikt identifisert åtte kontrollerte forsøk på slike forebyggende intervensjoner. I tre av forsøkene benyttet man seg av epidural anestesi, det var tre forsøk med regional nerve blokkering, hvorav et omfattet intravenøs calcitonin infusjon og et annet transkutan elektrisk nerve stimulering (TENS). Resultatene var blandet for epidural behandling. Den minste studien viste til en smertereduksjon etter 1 uke, 6 måneder og etter 1 år. Den nest minste nådde statistisk signifikant reduksjon bare ved oppfølgingen etter 6 måneder, mens den største studien som også metodisk sett var best viste ingen forskjell mellom de to gruppene. Forsøkene med nerveblokkering, calcitonin og TENS viste heller ingen forskjell i smertekontroll mellom intervensjon og kontrollgruppene ved langtidsoppfølging (6 måneder eller lenger). For å vurdere sannsynligheten av mulige bias, benyttet forfatterne seg av et "quality assessment instrument" som avdekket bias både innenfor randomisering, dobbeltblindingen, tilbake trekkingen og frafallet. I diskusjonen bemerkes det at forsøkene i sin helhet var av dårlig kvalitet grunnet bruk av ulike målreferanser for fantomsmerterutfallet. Dette forhindret dem i å kunne undersøke behandlingseffekten. Konklusjonen på det hele ble at slik form for behandling har for svake bevis til å kunne anbefales som forebyggende tiltak (47). Karanikolas et al har imidlertid i den senere tid demonstrert at pasienter som mottok epidural og systemisk analgetika 48 timer før amputasjon rapporterte 6 måneder postoperativt om en markant redusert prevalens og alvorlighetsgrad på fantomsmerter (46).

Generelt sett viser studiene til at timingen er en kritisk faktor. Studiene hvor effekt ble påvist hadde det til felles at intervensjonen var gitt inntil 24 timer før amputasjon. En annen viktig faktor som har påvirket studienes resultater er hvordan kontrollgruppen er blitt tatt vare på. I de tilfellene hvor kontrollgruppene har fått adekvat smertelindring postoperativt har resultatene ofte ikke vist økt effekt hos intervensjonsgruppen, mens der kontrollgruppen ikke fikk epidural behandling og samtidig opplevde at de postoperative smertene ikke ble optimalt behandlet, har oftere intervensjonsgruppen kommet seirende ut (2).

Et begrenset antall studier har forsøkt perinevral anestesi, men resultatene fra disse er motstridende. Tidlig på 90-tallet utførte Fisher & Meller et forsøk der de under amputasjon la inn et kateter i den transekterte nerven. Bupivakain ble heretter injisert i de påfølgende 72 timene. Ved oppfølging 12 måneder senere rapporterte ingen av de 11 deltagere om fantomsmerter (1). Noen år senere utførte Elizaga med kollegaer et tilsvarende forsøk uten å kunne vise noen effekt (1). En ukontrollert studie av Borghi et al viste at kontinuerlig perifer nerve blokkade med oppstart rett før operasjon og fortsettelse postoperativt, kan være effektivt i å redusere insidensen av alvorlige fantomsmerter i løpet av en 12 måneders oppfølging postoperativt (48).

Sammenlagt gir ikke studiene noe grunnlag for perinevral anestesi postoperativt. Derimot er det enighet om at effekten ved å blokkere nerver før operasjon bør videre utredes og forskes mer på.

Også systemisk administrasjon av medikamenter har vært forsøkt, men med varierende resultater. Tidlig på 90-tallet ble det utført et dobbeltblindt cross-over studium på 21 deltagere som fikk amputert en underekstremitet. Her fant de at intravenøs calcitonin gitt tidlig i den postoperative fasen førte til at færre fikk fantomsmerter gjennom oppfølgingsperioden på 1 år (49). En større, randomisert og placebokontrollert studie med gabapentin de første 30 dager postoperativt, viste ingen reduksjon i andelen med fantomsmerter (50).

Et randomisert, kontrollert forsøk ble utført på 51 pasienter som hadde fått amputert en underekstremitet akutt. Her sammenlignet man TENS med ”narre” TENS pluss et antipsykotikum (klorpromazin) og ”narre” TENS eksklusivt. Gruppen som mottok aktiv TENS rapporterte effekt ved oppfølgingen 4 måneder senere, men etter 12 måneder hadde effekten avtatt. Imidlertid rapporterte TENS gruppen lavere reoperasjonsrate og raskere sårtilhelning enn de andre gruppene (51).

Overraskende få studier har undersøkt om psykologiske intervensjoner kan forebygge fantomsmerter til tross for hva vi vet om de supraspinale mekanismene.

Hanling med kollegaer tok for seg fire pasienter som gjennomgikk speilterapi de siste to ukene før en elektiv ekstremitetsamputasjon. De ble videre fulgt i en måned etter amputasjon. Av disse fire pasientene rapporterte en om fravær av fantomsmerter, to hadde sjeldent og milde episoder med smerte og den siste hadde moderate smerter (41). Med såpass få pasienter er det vanskelig å trekke noen slutninger, og det er behov for nye kvalitetsstudier.

8. KONKLUSJON OG DISKUSJON

Fantomsmerter er et komplekst og utfordrende fenomen. Den opptrer i så utrolig mange former, både hva gjelder smerteform, smerteintensitet, varighet og utbredelse. Også frekvensen av anfall kan variere hos den enkelte. Mens noen heldigvis opplever at smerten roer seg eller forsvinner med tiden, finnes det også dem som opplever en forverring. Nye smerter og endrede smerter kan også oppstå, og enkelte opplever til og med et skift fra intermitterende til kontinuerlige smerter. Med et såpass heterogen preg, vil det å tilnærme seg smertene være en stor utfordring. Og som det er blitt beskrevet i oppgaven viser litteraturen til en jungel av behandlingsformer, dog med varierende kvalitet og effekt.

Fantomsmerter rammer majoriteten av amputerte pasienter, og *bør* få større fokus. Vi må forvente at andelen med fantomsmerter vil tilta i årene som kommer med økende andel pasienter med diabetes og perifere vaskulære lidelser. Tilstanden innebærer ikke bare fysiske smerter, men skaper stor frustrasjon, fortvilelse og hjelpesløshet, og svekker livskvalitet betydelig.

Selv om fantomsmerter i vår tid er et etablert begrep og noe de fleste har hørt om, vil pasientene oppleve ulike reaksjoner. Mange vil bli godt ivaretatt av sine nærmeste og møte forståelse, andre vil ikke være like heldige. Enkelte opplever anklager om at det er noe galt i hodene deres, beskjed om å skjerpe seg samt bastante konklusjoner om at det ikke er mulig å ha vondt i en kroppsdel som ikke lenger finnes. Også helsepersonell kan frustreres; mange rapporterer om en maktesløshet og fortvilelse over å ikke kunne være til hjelp. Et fåtall vil til og med tvile på sin kompetanse.

Fantomsmerter er en ekstremt utfordrende tilstand å behandle. Og hvorfor er det slik? Årsaken ligger hovedsakelig i den avanserte, kompliserte og ikke fullstendig klarlagte patofysiologien. For å kunne utvikle nye behandlingsformer eller forbedre dem som allerede finnes, er det derfor nødvendig å investere i mer forskning på disse mekanismene. Enkelte ser for seg en fremtidig mekanismebasert behandling. Ut i fra erkjennelsen om ulike patofysiologiske mekanismer er det foreslått en systematisk metode som kan klassifisere pasienter med fantomsmerter for å kunne utvikle en fenotypisk modell, hvor pasientene klassifiseres etter type smerte(fantomsmerter versus stumpmerter), hvordan smertemønsteret er, hva slags tilleggssymptomer de opplever og om smertene er kroniske eller intermitterende. Ved å fenotype pasientene kan det være lettere å avgjøre hvilke(n) mekanisme som dominerer

hos den enkelte og dermed styre behandlingen etter dette. Fremtidige studier bør også belyse hvordan fenotypiske grupper responderer på ulike mekanisme-spesifikke terapier (2).

Andre har fokusert på videre genetisk forskning. Det er grunn til å anta at det finnes gener som har betydning for utvikling av fantomsmerter. Å identifisere disse vil muligens hjelpe oss med å forstå eventuelle disponerende faktorer samt fremskynde utviklingen av nye, og viktigst av alt; effektive behandlingsformer (3).

I arbeidet med oppgaven har jeg lest gjennom mengder av litteratur om fantomsmerter. Det har ikke alltid vært like enkelt. Mye av forskningen er preget av suboptimale studiedesign, små forsøksgrupper, fraværende eller for kort oppfølging, svake definisjonskriterier, ulike bias osv. Det er i det hele tatt tynt med forsøk som oppfyller validitetskriteriene og som gir resultater av klinisk relevans. Videre har det slått meg at mye i litteraturen spriker, og at det er delte meninger og erfaringer om det meste. Det som hjelper for den ene, har ingen effekt på den andre. Mye blir diffust og relativt, og som igjen gjør en selv usikker og forvirret. Det har truffet meg at innenfor hver terapiform er det nesten alltid noen som får effekt. Så da kommer spørsmålet er det effekt av intervensjonen eller placeboeffekten som gjør utslaget eller en kombinasjon? Når dette er sagt, er det klart at visse terapiformer har fått bedre omtale og flere respondenter som beskriver positiv effekt. Opioider og NMDA-reseptor antagonister skiller seg ut blant de medikamentelle behandlingene. Speilterapi har fått mye fokus og har hos mange gitt gode resultater. Det at behandlingen ikke er invasiv, lar seg enkelt gjennomføre og er så godt som fri for bivirkninger, gjør den spesielt interessant.

Litteraturen er klar på at pasientens mentale helse og mestringsmåter samt støtten pasienten får fra omgivelsene kan være avgjørende for hvordan de vil håndtere smertene. Pasienter med en sårbar personlighet, som lettere resignerer ved motgang og som lettere tolker utfordringer som problemer, affiseres ofte kraftigere enn dem med sterke mentale ressurser. Som med mye annen helseproblematikk er det å ha et nettverk og god støtte fra omgivelsene helsefremmende. Det å få forståelse, støtte og trøst når ting er tøft og vondt kan være helt avgjørende for hvordan en takler situasjonen.

Mitt arbeid med dette stoffet har gitt meg både kunnskap og frustrasjoner. Fantomfenomenet er per i dag en uløst gåte. Selv de fremste forskerne innen fagfeltet har ikke kunnet komme opp med en konkret veileder for å forhindre, hemme eller behandle denne smerten. Når de er usikre, kan jeg trygt si at også jeg er usikker. Hvordan skal man egentlig tilnærme seg dette fenomenet?

Jeg har grublet mye over denne problemstillingen. På sett og vis har det dukket opp et par ideer underveis. Og jeg ønsker nå å dele mitt synspunkt på hvordan en kan tilnærme seg denne pasientgruppen.

Det er viktig å huske på at alle mennesker er ulike. Dette gjelder også for dem med fantomsmerter. Som lege vil man møte pasienter som er villige til å gjøre alt for å bli bra, mens andre kanskje ikke er like medgjørliche eller kanskje rett og slett ikke har ressurser nok. Det er synd på pasientgruppen med fantomsmerter. De lider av smerter som ikke objektivt synes. Mange lider samtidig av tapet av en kroppsdel og må leve med de begrensningene som dette tapet medfører. Som behandler er det vesentlig at man uttrykker en forståelse og viser sympati over deres situasjon.

Etter mitt synspunkt er det viktig at man i kontakt med denne pasientgruppen bruker tid på samtaler. Gode samtaler som både er informative og støttende, og hvor behandleren er flink til å dele sin kunnskap, men samtidig ser, lytter og gir håp til pasienten.

Samtaler med pårørende kan også være aktuelt, mulig trenger også disse kunnskap og forståelse om fenomenet samt tips om hvordan de kan håndtere situasjonen. For pasienter med lite eller ingen nettverk kan støttegrupper være til god hjelp. Det å kunne dele sine tanker, ideer og smerter med andre er god terapi.

Videre er det viktig å skape en god allianse med sine pasienter slik at de får tillit til deg som lege. Samtidig utøver man en profesjonell rolle, man er der for å gi dem behandling.

Min tilnærming til dem med fantomsmerter vil være avhengig av hva vedkommende ønsker og dens ressurser. Jeg forstår at ikke alle vil kunne gjøre og forsøke alt som finnes av foreslåtte behandlinger. Noen vil. Enkelte vil prøve alt i desperasjon for å bli kvitt disse smertene, om det så opptar all deres tid og penger. Andre velger andre strategier. Og slik er det. Og derfor mener jeg man gjør best ved å gi en individuell tilnærming til hver og en. Faglig sett bør alle få informasjon og tilbud om de behandlingsmåtene vi har, og hvor man naturligvis sørger for at de med dette også får vite hva forskningen sier med tanke på effekt og andre vesentlige opplysninger. Deretter kan den enkelte velge hva som passer for en selv. Når det er sagt ville jeg aldri i min praksis helt ukritisk la pasienten få velge blant samtlige behandlinger som litteraturen omtaler.

Enkelte inngrep og intervensjoner innebærer stor risiko for alvorlige komplikasjoner og bivirkninger og i verste fall forverring av smertene. Videre må naturligvis behandlingene rent praktisk la seg gjennomføre. Men jeg ville allikevel presentert en god del av de terapiformene som oppgaven omtaler. Og da tenker jeg på både medikamentelle og ikke-medikamentelle behandlinger, muligens også deler av den kirurgiske behandlingen og i de tilfeller det lar seg forsøke forebyggende behandling. Mitt valg kan kanskje virke noe selvmotsigende, da jeg tidligere har beskrevet at mange av terapiformene har svake bevis på effekt. Argumentet for å prøve selv behandlinger med svak dokumentasjon, er nettopp det at det nesten alltid er enkelte som opplever at det hjelper. Og hvis jeg er trygg på at de har fått tilstrekkelig med informasjon om både fordeler og ulemper, synes jeg det er riktig å gi dem muligheten til å selv velge.

Selv om mange nok vil benytte seg av det en har å tilby, vil det også finnes dem som avstår. Blant dem som forsøker det som kan forsøkes, vil det være mange som ikke blir bedre. Det er dette som er utfordringen med fantomsmerter og som gjør det så frustrerende. Og dette må de opplyses om. Samtidig er det viktig å ikke ta fra dem håpet om at de noensinne skal bli bedre. De som er mer tilbakeholdne og skeptiske til intervensjoner, skal også bli sett og hørt. De som er tilbakeholdne på grunn av resignasjon kan trenge et lite puff om nødvendig; en mer psykologisk rettet metode hvor man hjelper dem ut av selvmedlidenheten og endrer på deres tankemønster. Kanskje dette er nok til at de mestrer smertene bedre og at de blir mindre uttalte. Andre kan være godt opplyste og ha god innsikt i sin egen situasjon, men allikevel være skeptiske til intervensjoner. Disse bør slippe å bli påtvunget den ene behandlingen etter den andre.

Det er behov for individuell tilnærming med ulike tilnærminger til de ulike pasientene. Og dette vil føre til at noen ønsker og får mye hjelp og behandling, mens andre ønsker ikke og får mindre. Til tross for dette har jeg tro på at noe bør være felles for dem alle: nemlig det å bli tatt på alvor, bli hørt på og føle seg forstått. Videre at de får trøst og kan kjenne på et håp.

Fantomsmertenes forløp utarter seg like ulikt som mange andre medisinske fenomener. Mange blir bedre både med og uten intervensjon. Noen få blir derimot verre. Man vil følge

pasienter som blir tilnærmet helbredet og man vil muligens også treffe enkelte som stadig får det verre. Personlig har jeg stor tiltro til at mentale mestringsteknikker og positive tanker kan gjøre en forskjell. Man skal ikke undervurdere tankens kraft. Det å endre tankemønster, lære seg nye mestringstaktikker og skape gode bilder i hodet, har hjulpet mange med kroniske lidelser

Ved fantomsmerter kan det allikevel tenkes at det finnes enkelte hvor selv ikke dette vil hjelpe. Og man kan jo bare tenke seg hvor fortvilende en slik situasjon er. Slike fortvilende situasjoner vil oppstå i møte med denne pasientgruppen. I stedet for å da grave seg ned og så tvil over sin egen faglige kompetanse, kan det være lurt å tenke tilbake på hva gode, gamle Sokrates en gang i tiden sa:

Sjelden kurere, ofte lindre, alltid trøste.

Et av de mest kjente aforismer i medisinen, og som kanskje er det som best beskriver hva slags tilnærming man per i dag bør ha mot fantomsmerter. I hvert fall mens vi venter på at forskningen skal komme med nye banebrytende oppdagelser innen dette fascinerende, mystiske og for noen svært smertefulle fenomenet.

9. LITTERATURHENVISNING

1. McMahon S, Koltzenburg M. Wall and Melzack's Textbook of Pain. Phantom limb. 5 utgave. Nikolajsen & Staehelin Jensen. s 961-969.
2. Hsu E, Cohen SP. Postamputation pain: epidemiology, mechanisms, and treatment. *J Pain Res.* 2013;6:121-36.
3. Flor H. Phantom-limb pain: characteristics, causes, and treatment. *Lancet Neurol.* 2002 Jul;1(3):182-9. Review.
4. Hill A. Phantom limb pain: a review of the literature on attributes and potential mechanisms. *J Pain Symptom Manage.* 1999 Feb;17(2):125-42.
5. Wolff A, Vanduyhoven E, van Kleef M, Huygen F, Pope JE, Mekhail N. 21. Phantom pain. *Pain Pract.* 2011 Jul-Aug;11(4):403-13.
6. Jensen S, Wilson P, Rice A. Clinical pain management Chronic Pain. 2003. Postamputation Pain. Sherman A. s427-434.
7. Kooijman CM, Dijkstra PU, Geertzen JHB, Elzinga A, van der Schans CP. Phantom pain and phantom sensations in upper limb amputees: an epidemiological study. *Pain* 2000; 87: 33-41.
8. Davidson JH, Khor KE, Jones LE. A cross-sectional study of post-amputation pain in upper and lower limb amputees, experience of a tertiary referral amputee clinic. *Disabil Rehabil.* 2010;32(22):1855-62.
9. Wilkins KL, McGrath PJ, Finley GA, Katz J. Phantom limb sensations and phantom limb pain in child and adolescent amputees. *Pain.* 1998 Oct;78(1):7-12.
10. Rajbhandari SM, Jarratt JA, Griffiths PD, Ward JD. Diabetic neuropathic pain in a leg amputated 44 years previously. *Pain.* 1999 Dec;83(3):627-9.
11. Nordtvedt, Finn. Innelukket I smerte og utelukket fra verden- noen menns erfaringer. 2004.
12. Nikolajsen L, Ilkjaer S, Krøner K, Christensen JH, Jensen TS. The influence of preamputation pain on postamputation stump and phantom pain. *Pain.* 1997 Sep;72(3):393-405.
13. Hanley MA, Jensen MP, Smith DG, Ehde DM, Edwards WT, Robinson LR. Preamputation pain and acute pain predict chronic pain after lower extremity amputation. *J Pain.* 2007 Feb;8(2):102-9. Epub 2006 Sep 1.
14. Lacoux PA, Crombie IK, Macrae WA. Pain in traumatic upper limb amputees in Sierra Leone. *Pain.* 2002 Sep;99(1-2):309-12.

15. Tessler MJ, Kleiman SJ. Spinal anaesthesia for patients with previous lower limb amputations. *Anaesthesia*. 1994 May;49(5):439-41.
16. Nyström B, Hagbarth KE. Microelectrode recordings from transected nerves in amputees with phantom limb pain. *Neurosci Lett*. 1981 Dec 11;27(2):211-6.
17. Knotkova H, Cruciani RA, Tronnier VM, Rasche D. Current and future options for the management of phantom-limb pain. *J Pain Res*. 2012;5:39-49.
18. Subedi B, Grossberg GT. Phantom limb pain: mechanisms and treatment approaches. *Pain Res Treat*. 2011;2011:864605.
19. Giummarra MJ, Gibson SJ, Georgiou-Karistianis N, Bradshaw JL. Central mechanisms in phantom limb perception: the past, present and future. *Brain Res Rev*. 2007 Apr;54(1):219-32. Review.
20. Halbert J, Crotty M, Cameron ID. Evidence for the optimal management of acute and chronic phantom pain: a systematic review. *Clin J Pain*. 2002 Mar-Apr;18(2):84-92.
21. Sherman RA. Published treatments of phantom limb pain. *Am J Phys Med*. 1980 Oct;59(5):232-44.
22. Mulvey MR, Bagnall AM, Johnson MI, Marchant PR. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for phantom pain and stump pain following amputation in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 May 12;(5):CD007264.
23. Hanley MA, Ehde DM, Campbell KM, Osborn B, Smith DG. Self-reported treatments used for lower-limb phantom pain: descriptive findings. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006 Feb;87(2):270-7.
24. Wu H, Sultana R, Taylor KB, Szabo A. A prospective randomized double-blinded pilot study to examine the effect of botulinum toxin type A injection versus Lidocaine/Depomedrol injection on residual and phantom limb pain: initial report. *Clin J Pain*. 2012 Feb;28(2):108-12.
25. Kern KU, Martin C, Scheicher S, Müller H. Effects of botulinum toxin type B on stump pain and involuntary movements of the stump. *Am J Phys Med Rehabil*. 2004 May;83(5):396-9.
26. Nikolajsen L, Hansen CL, Nielsen J, Keller J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain*. 1996 Sep;67(1):69-77.
27. Eichenberger U, Neff F, Svetcic G, Björger S, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. Chronic phantom limb pain: the effects of calcitonin, ketamine, and their combination on pain and sensory thresholds. *Anesth Analg*. 2008 Apr;106(4):1265-73.
28. Schley M, Topfner S, Wiech K, Schaller HE, Konrad CJ, Schmelz M, Birbaumer N. Continuous brachial plexus blockade in combination with the NMDA receptor

- antagonist memantine prevents phantom pain in acute traumatic upper limb amputees. *Eur J Pain*. 2007 Apr;11(3):299-308. Epub 2006 May 22.
29. Huse E, Larbig W, Flor H, Birbaumer N. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain*. 2001 Feb 1;90(1-2):47-55.
30. Wilder-Smith CH, Hill LT, Laurent S. Postamputation pain and sensory changes in treatment-naive patients: characteristics and responses to treatment with tramadol, amitriptyline, and placebo. *Anesthesiology*. 2005 Sep;103(3):619-28.
31. Robinson LR, Czerniecki JM, Ehde DM, Edwards WT, Judish DA, Goldberg ML, Campbell KM, Smith DG, Jensen MP. Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: results of a randomized controlled study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004 Jan;85(1):1-6.
32. Jaeger H, Maier C. Calcitonin in phantom limb pain: a double-blind study. *Pain*. 1992 Jan;48(1):21-7.
33. Wu CL, Tella P, Staats PS, Vaslav R, Kazim DA, Wesselmann U, Raja SN. Analgesic effects of intravenous lidocaine and morphine on postamputation pain: a randomized double-blind, active placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology*. 2002 Apr;96(4):841-8.
34. Wu CL, Agarwal S, Tella PK, Klick B, Clark MR, Haythornthwaite JA, Max MB, Raja SN. Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology*. 2008 Aug;109(2):289-96.
35. Alviar MJ, Hale T, Dungca M. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7;(12):CD006380.
36. Moura VL, Faurot KR, Gaylord SA, Mann JD, Sill M, Lynch C, Lee MY. Mind-body interventions for treatment of phantom limb pain in persons with amputation. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012 Aug;91(8):701-14
37. Beaumont G, Mercier C, Michon PE, Malouin F, Jackson PL. Decreasing phantom limb pain through observation of action and imagery: a case series. *Pain Med*. 2011 Feb;12(2):289-99.
38. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00731614>. Cognitive Behavior Therapy (CBT) and Mirror Training for Phantom Limb Pain
39. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965 Nov 19;150(3699):971-9.
40. Mulvey MR, Radford HE, Fawkner HJ, Hirst L, Neumann V, Johnson MI. Transcutaneous electrical nerve stimulation for phantom pain and stump pain in adult amputees. *Pain Pract*. 2013 Apr;13(4):289-96.

41. Hasanzadeh Kiabi F, Habibi MR, Soleimani A, Emami Zeydi A. Mirror therapy as an alternative treatment for phantom limb pain: a short literature review. *Korean J Pain.* 2013 Jul;26(3):309-11.
42. Chan BL, Witt R, Charrow AP, Magee A, Howard R, Pasquina PF, Heilman KM, Tsao JW. Mirror therapy for phantom limb pain. *N Engl J Med.* 2007 Nov 22;357(21):2206-7.
43. Rauck RL, Kapural L, Cohen SP, North JM, Gilmore CA, Zang RH, Boggs JW. Peripheral nerve stimulation for the treatment of postamputation pain--a case report. *Pain Pract.* 2012 Nov;12(8):649-55.
44. Nguyen JP, Nizard J, Keravel Y, Lefaucheur JP. Invasive brain stimulation for the treatment of neuropathic pain. *Nat Rev Neurol.* 2011 Sep 20;7(12):699-709.
45. Prantl L, Schreml S, Heine N, Eisenmann-Klein M, Angele P. Surgical treatment of chronic phantom limb sensation and limb pain after lower limb amputation. *Plast Reconstr Surg.* 2006 Dec;118(7):1562-72.
46. Rathmell JP, Kehlet H. Do we have the tools to prevent phantom limb pain? *Anesthesiology.* 2011 May;114(5):1021-4.
47. Halbert J, Crotty M, Cameron ID. Evidence for the optimal management of acute and chronic phantom pain: a systematic review. *Clin J Pain.* 2002 Mar-Apr;18(2):84-92.
48. Borghi B, D'Addabbo M, White PF, Gallerani P, Toccaceli L, Raffaelli W, Tognù A, Fabbri N, Mercuri M. The use of prolonged peripheral neural blockade after lower extremity amputation: the effect on symptoms associated with phantom limb syndrome. *Anesth Analg.* 2010 Nov;111(5):1308-15.
49. Jaeger H, Maier C. Calcitonin in phantom limb pain: a double-blind study. *Pain.* 1992 Jan;48(1):21-7.
50. Nikolajsen L, Finnerup NB, Kramp S, Vimtrup AS, Keller J, Jensen TS. A randomized study of the effects of gabapentin on postamputation pain. *Anesthesiology.* 2006 Nov;105(5):1008-15.
51. Finsen V, Persen L, Løvlien M, Veslegaard EK, Simensen M, Gåsvann AK, Benum P. Transcutaneous electrical nerve stimulation after major amputation. *J Bone Joint Surg Br.* 1988 Jan;70(1):109-12.

