

神經調控的觀念和疼痛介入性治療的新進展

溫永銳^{1,2}

摘要：近年來對慢性疼痛的研究越來越豐富，雖然仍無法完全解除病人的疼痛，但治療手段及觀念更完備。除了止痛藥、復健、手術、及注射阻斷外，現在更加入神經調控(neuromodulation)技術，將非藥物、非破壞性、低侵入性、長期止痛為目標的電刺激裝置植入體內。雖然傳統的脊髓刺激器(spinal cord stimulator)已將近 50 年，但是近 10 幾年來發展出許多新的刺激技術，如：高頻刺激(high-frequency)、爆發型(burst)刺激、封閉迴路型(closed-loop)刺激、差異標靶多路(differential targeted multiplexed)刺激等，不僅提高止痛效率，改善情緒和生活機能，臨床的應用也更廣泛。又如迷走神經刺激器用於慢性頭痛、各種暫時或永久的周邊神經刺激器，都將神經調控觀念更全面地運用在慢性疼痛治療上，將逐漸替代嗎啡類止痛藥，成為治療頑固型疼痛病人的新趨勢及新主流。

關鍵詞：慢性頑固性疼痛，神經調控，脊髓刺激器，迷走神經刺激器，周邊神經刺激器
(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:212-20) DOI:10.6320/FJM.202403_28(2).0010

慢性疼痛觀念的進展

近數 10 年來疼痛醫學的基礎研究發展迅速，例如 2021 年的諾貝爾生理醫學獎就頒給發現 TRPV1 受器的 David Julius 教授，以獎勵他對 TRPV1 受器又稱「辣椒素受器」，在溫度誘發疼痛的貢獻[1]。

而對疼痛機轉的更深層認識，臨床上也重新檢視慢性疼痛的分類：早期將疼痛只分成神經病變疼痛(neuropathic pain)及傷害性疼痛(nociceptive pain)，現在加上另一個分類，稱為 nociplastic pain，把纖維肌痛症(fibromyalgia)或複雜性局部疼痛症候群(complex regional pain syndrome)等這些不易分類的慢性疼痛歸類，同時提出相關的治療方向及使用藥物建議[2]。同時確認傷害性造成身體疼痛外，社會文化的因素如生理性及精神等層面，也會改變或加劇病人的疼痛，造成失能、生活機能的喪失、疼痛機制或路徑的改變，及藥物的濫用等。例如：精神層面可能造成憂鬱症、認知功能下降、無助感加劇、焦慮、及注意力下降，在社會功能方面造成了社交萎縮、人際關係下降、失能獨居、及自殺傾向增加[2]。

所以臨床上病人的疼痛，往往只是冰山的一角。在疼痛症狀下，可能混合了多種的器質性疼痛問題、廣泛性疼痛、憂鬱焦慮、毀滅性思考模式、自尊喪失、社會孤立、及物質成癮的行為。

對於這麼複雜的慢性疼痛狀況，完整的醫療的解決策略應該包括：減輕疼痛的敏感度、增加內源性的止痛機制、以及尋求身心的平衡(body mind balance)。因此，可以用藥物，例如：消炎止痛藥、神經補助藥、鴉片類管制藥等。物理治療，如：復健、職能治療、替代療法如按摩、針灸。介入性疼痛治療，例如：注射治療、神經阻斷或破壞、神經調整。加上精神的支持，如：精神治療、團體治療。改變生活方式，如：運動、減重、營養等。綜合這些多模式的止痛治療(multimodal analgesia, MMA)，目標不只止痛，更要能提高病人的生活品質[3]。

介入性疼痛控制及神經調控觀念的應用

因此，本文特別提出疼痛科醫師常用的止痛觀念及技術，尤其是：介入性疼痛治療、神經調控，並介紹目前神經調控相關的最新技術。

¹中國醫藥大學附設醫院麻醉部疼痛治療暨研究中心，²中國醫藥大學醫學系
通訊作者聯絡處：溫永銳，中國醫藥大學附設醫院麻醉部疼痛治療暨研究中心，台中市北區育德路 2 號。
E-mail: yray.wen@gmail.com; yrwen@mail.cmu.edu.tw

一. 介入性疼痛治療

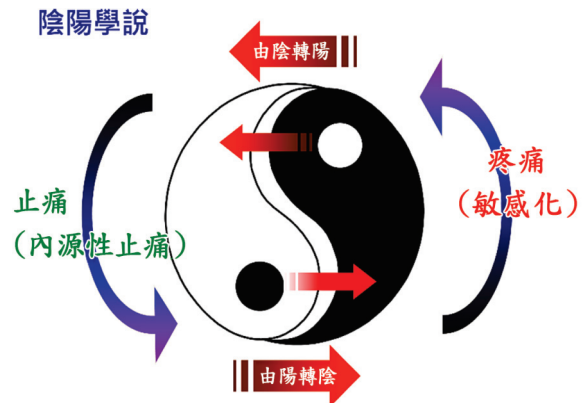
為什麼需要積極地採用介入性疼痛治療？有幾個理由：(一)傳統的止痛藥療效低，需長期使用，且容易造成許多副作用。其中，嗎啡類藥物又特別引起嚴重副作用，包括濫用、誤用或成癮。(二)人口結構改變，高齡病患增加，這類病人健康退化，往往有多種內科合併症，接受手術的意願也低。(三)目前介入性治療的技術及設備進展非常快，不只可以快速止痛，病人滿意度高，越來越多的臨床研究報告也都支持其療效。

以下背痛為例：無論其原因為何，以藥物、局部按摩、針灸復健或手術外，疼痛專科醫師會在治療不同階段，加入適合介入性治療，達到短、中、長期的止痛。由於介入性治療的技術不斷翻新，由早期的局部性激痛點注射、類固醇注射、及周邊神經阻斷，到近幾年利用影像引導，如超音波、C-臂 X ray、CT 引導的注射技術，採用高頻熱凝破壞、脈衝式射頻、各類增生注射治療（葡萄糖、濃縮自體血小板、或幹細胞等），神經解套術、水冷式射頻、椎盤內注射、椎盤纖維環成形術、椎盤髓核成型術、硬膜外粘連分離術、經皮椎間孔鏡等，都屬於介入性疼痛治療範疇。但在台灣，還缺一塊的介入性治療技術尚待彌補，這就是神經調控治療！這包括了後面介紹的脊椎刺激器 (spinal cord stimulator, SCS)，迷走神經刺激器 (vagus nerve stimulator, VNS)、及週邊神經刺激器 (peripheral nerve stimulator, PNS)等。

二. 神經調控觀念

神經調控的定義，根據過國際神經調控學會 (International Neuromodulation Society)，它是一種技術，可以直接作用於神經系統；主要是經由電刺激或藥理方式，直接對神經活性做改變 (alteration) 及調控 (modulation)，達到治療疾病的目的。這包括了許多技術，針對的疾病種類也不同，如：脊髓刺激器 (SCS)、鞘內泵 (intrathecal pump, ITP)、深腦刺激器 (deep brain stimulation, DBS)等。而疼痛，絕對是神經調控的重要治療領域。

近年來，對疼痛神經學的研究，包括脊髓傳遞路徑及參與腦區、神經互動迴路、分生調控機制等，清楚地了解人體神經系統會對慢性疼痛做動態性、



圖一：對應中醫的陰陽學說在慢性疼痛「神經調控」理論

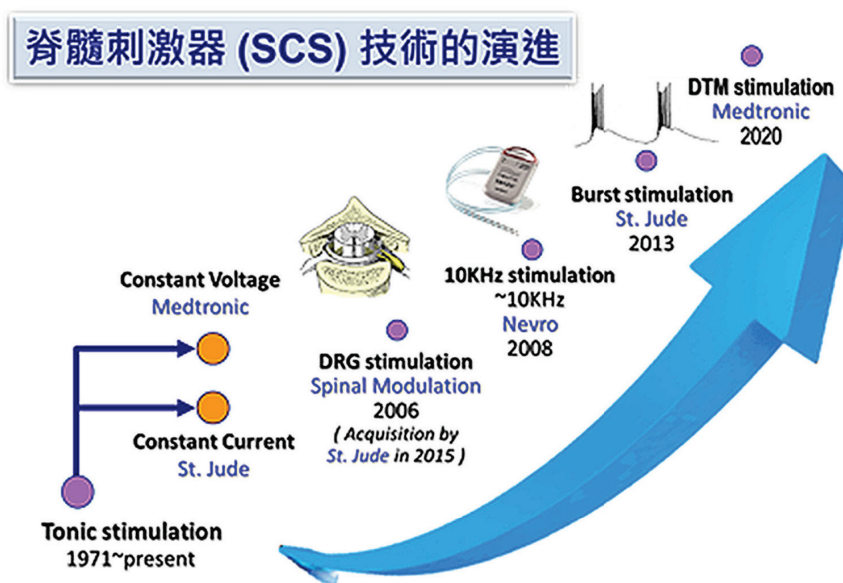
可塑性 (plastic)、雙向性的控制，包括反覆強化疼痛神經的敏感化 (hypersensitivity)、或內源地抑制疼痛敏感 (endogenous inhibitory system) 及釋放減敏物質 (如：endorphin)。而神經調控，就好像中醫的「陰陽調節」：當疼痛加劇「由陽轉陰」出現 sensitization 時，我們可以利用強化內源性抑制系統來減少疼痛「由陰轉陽」(圖一)。

此外，醫材技術的快速進步，刺激裝置的迷你化、無線化、及安全性、可調控晶片製造的成熟等，使得以非藥物、非破壞性、低侵入性、長期植入神經電刺激裝置的安全有效，更為醫界接受。雖然其單價目前仍偏高，而繼國外醫療保險普遍接受這類治療後，台灣健保署也逐漸將這類治療納入健保，分別通過全額給付迷走神經刺激器應用於頑固性癲癇病人 (2020 年)、深腦刺激器應用於巴金森氏病人 (2022 年)、及部分給付脊髓刺激器應用於頑固性疼痛病人 (2022 年)。可預見未來，不同模式的植入式電刺激器或微型給藥裝置，將更廣泛普遍的應用於各類疾病。以下針對慢性疼痛控制，分別簡述目前幾種新型的神經調控裝置，包括：新型脊髓刺激器、迷走神經刺激器、及周邊神經刺激器。

傳統及新型的脊髓刺激器

一. 傳統的脊髓刺激器

脊髓刺激器 (spinal cord stimulation) 主要的病人，包括長期頑固性的背痛合併放射性神經疼痛，



圖二：目前市面上幾種新型的脊髓刺激器的演進

病因可能是椎板切除後症候群(failed back surgery syndrome, FBSS)、脊髓神經病變(radiculopathy)、複雜性局部疼痛症候群(CRPS)、缺血性疼痛(peripheral ischemic pain)、及頑固性心絞痛(refractory angina pectoris)，這包含上、下肢類似病變疼痛的病人[4]。

裝置包括三大部分：刺激電極(electrode or probe)、體內可調式電池 (internal programmable generator, IPG)、及體外調節器 (external device)。植入手術分成兩階段，分別為測試期(trial phase)及永久植入(permanent implant)。這樣做的目的是因為並非所有的病人都可以適應或接受長期植入的電刺激，且療效的滿意度也必須經過測試。當病人經過幾天至約 1 週的測試期，並對止痛效果滿意後，才考慮永久植入。療效取決於非常多的因素，包括：疼痛種類、病人選擇、情緒因素、預期滿意度、手術技術、電極位置、刺激參數、長期植入副作用、手術及裝置本身的長期併發症等[5]，但這些並非本次文章主要內容，需另文說明。

傳統的 SCS 發展已超過 40 年，最早是基於 Melzack and Wall 於 1965 年提出的「門閥理論」(Gate control theory)[6]，以低頻的電流刺激脊髓背柱的特定區域，藉以興奮傳遞非疼痛感覺的粗神

經，來抑制傳遞疼痛的細神經，所謂「以麻代痛」的治療方式，這系統也經過許多臨床及基礎的研究證實其療效。但是，數 10 年的臨床報告顯示，其療效大約只能讓大約 55-60% 植入病人，得到大於 50% 的疼痛減輕 (50-50 effect)[7]。雖然植入 SCS 的病人，大部分屬於使用嗎啡無效或效差的狀況，而 SCS 是可接受的替代療法，但畢竟效果有限，不能滿足大多人的無痛需求。於是，新一代的 SCS 在這近 20 年來不斷出現，並有取代傳統 SCS 的趨勢(圖二)。

二. 新型的脊損刺激器

(一) 高頻脊髓神經刺激器 (high-frequency SCS, HF-SCS, HF10)

傳統的 SCS 屬於低頻刺激(60-120 Hz)，放電時病人會有局部麻刺的感覺，且須覆蓋在疼痛部位[8]。因此，手術植入時，必須將刺激電極精確放置在疼痛的脊髓部位，稱為定位(mapping)。

新型的高頻電刺激，以 1 萬赫茲(10K Hz，或簡稱 HF10)頻率刺激，完全顛覆傳統的低頻刺激。其中，SENZA study [9] 1 年的追蹤報告顯示，HF10 在背痛和下肢痛的效果都優於低頻 SCS。統計結果止痛效果超過 50% 以上的病人，在下肢放射痛大約有 83.5% 病人減輕 (簡稱 83-50 effect)，對下背痛

止痛達到 84.2% (84.2-50 effect)，相對於對照組使用傳統低頻的病人只有下肢 55.0% (55-50 effect) 和下背 43.8% (43-50 effect)，是有顯著的差異。代表傳統低頻刺激不易減輕的下背痛，在 HF10 可以輕鬆完成。而這個療效可以一直維持到 2 年的追蹤研究[10]。

此外，高頻病人不會感受麻刺的電感，而且電極放置的節段，只要放在胸椎 T8 到 T11 間，完全不需要做電極定位。長期治療後，病人使用的鴉片類藥物可以減少甚至不用。除了下背及下肢痛應用外，對頸部及上肢頑固型疼痛，也有類似療效。另 1 篇多中心前瞻研究顯示，HF SCS 不只明顯改善上肢及頸部疼痛，也改善病人生活品質、殘障程度、及滿意度[11]。

高頻是不是只有 10k Hz 才會有效呢？後來的 RROCO study 發現[12]，降低刺激頻率也有效。病人隨機測試 1K, 4K, 7K, 10KHz，都有類似的止痛效率，然而使用 1K Hz 可以減少高頻電刺激的耗電量達 60-70%，因此可延長電池壽命，該研究建議可以只採用 1K Hz SCS，然而此結論並未得到後續的支持。

(二) 爆發式脊髓神經刺激器(burst SCS)

Burst 刺激是指陣發型或爆發式的放電，以相對於傳統 SCS 的連續強直性(tonic)刺激。爆發式的刺激，可以在大腦產生較強電流及較強的止痛效果。Burst SCS 的參數是每秒 40 Hz bursts，每個 burst 內有 5 個波(pulses)，每個 pulse 是 1 msec 波寬和 500 Hz [13-15]。

大腦的研究發現，40 Hz 的刺激與正常大腦內的自然震盪頻率接近，其效果不只可以減輕疼痛，甚至可以改善情緒。生理上，疼痛傳遞上行路徑有兩大類，其中外側區別路徑 (lateral discriminatory pathway) 負責疼痛訊號的感受，而內側情感/注意力路徑 (medial affective/attentional pathway) 負責情緒和認知調節[16]。傳統的 tonic SCS 只能作用在外側路徑(lateral pathway)，而 Burst SCS 則可以同時控制內側和外側兩路徑[16]。

最有名的研究是 Sunburst study [17]，這是大型多中心、隨機單盲、交叉的研究。100 名病人隨機分派到傳統或爆發式刺激組，12 週刺激後，休息一段 wash-out 期，再轉換到另一組刺激參數。結果

顯示 1 年後，這兩組的病人止痛效果相同，而明顯有效的病人約 60%。其中，大約 70% 的病人傾向選擇 Burst SCS，只有大約 24% 的病人傾向選擇 tonic SCS，而 burst 病人同樣沒有感受的傳統電刺激的麻刺感。

1. 封閉迴路式神經刺激器(closed-loop SCS)

傳統低頻 SCS 是開放式迴路(open-loop)設計，有固定的輸出電量。由於電刺激是固定的，病人的麻刺電感，會因為身體的體位改變，而有不同的強度。例如站立、坐下、平躺、咳嗽，都會變化，如此電量不只沒辦法維持在有效治療範圍 (therapeutic window)內，有時過強刺激反而造成不舒服的感覺，如：咳嗽、平躺，影響治療品質。而封閉迴路式神經刺激器，是以電誘發複合動作電位 (evoked compound action potentials, ECAP)技術，達到動態的電量輸出，讓刺激強度控制在治療範圍內 [18]。ECAP 在電路的設計上，保留感測電極上電流強度的迴路，故可以自我調整電量輸出，讓病人不會因為姿勢改變有電量強弱差別感覺。

最初的研究是澳洲進行的 Avalon study [19]，這是一個單臂的觀察型研究，35 名永久植入的病人，觀察 3-6 個月後，發現下肢痛及背痛至少 50% 減輕的百分比，可以達到 85% 及 82% 的病人；同時簡易疼痛量表、生活品質、背痛殘障程度、及睡眠都有明顯的改善。後續更完整的研究，以多中心、隨機雙盲、雙臂平行設計，發現的 125 植入病人，在 1 年、3 年的表現，都遠優於傳統的開迴路式神經刺激器(open-loop SCS) [20,21]。不只整體疼痛減輕程度可以達 72.3%，大於傳統 SCS 的 56.2%、50%疼痛減輕的病人可以達 83% (83-50 effect)，而 80%疼痛減輕的病人更可以達 56% (56-80 effect)。其它生活品質、情緒、睡眠、及嗎啡減量上，也都有較好的表現[21]。作者的假說，是因為 closed-loop SCS 可提供較長的止痛時間，因此有較優越的治療效果。

2. 差異式標靶多路脊髓神經刺激器(differential targeted multiplexed or DTM SCS)

DTM SCS 的刺激設計又與前面幾類的 SCS 完全不同。簡單的說，DTM 是綜合了低頻與高頻的刺激參數，讓低頻跟高頻在不同的電極上交叉反覆的刺激。而依據其原始理論，認為在這種的刺激狀

態下，可以同時作用在神經元及神經膠細胞上，達到不同的止痛效果。目前疼痛研究發現，脊髓內神經膠細胞的數量遠超過神經元，是神經元的 12 倍 [22]。而慢性的神經病變疼痛，除了神經元敏感化外，神經膠細胞，不論是微膠細胞(microglia)，或者是星狀膠細胞(astroglia)，都會參與神經性疼痛的興奮跟維持[23]。

最早的動物研究上，發現 DTM 刺激可比單獨低頻或高頻刺激更有效的抑制疼痛，並減輕神經膠細胞相關的轉譯體 (transcriptomes)[22,24,25]。在人體的多中心隨機雙盲研究[26]，也發現 1 年後，DTM SCS 比傳統低頻 SCS 更有效地減輕疼痛 (80-50 vs. 51-50)，而大於 80%疼痛減輕的病人比率達 69%，下肢疼痛減輕 VAS 分數在 DTM 和 傳統 SCS 分別是 5.36 vs. 3.37，而生活品質、殘障量表、及滿意度，DTM 都優於傳統 SCS。

3. 超高頻脊髓刺激器(ultrahigh frequency SCS, UFH-SCS)

台灣事實上也參與了新型脊髓刺激器的研發。我們團隊，藉由脈衝式射頻治療作用在背根神經節的介入性疼痛治療技術，開發出可置放於脊髓硬膜外的超高頻電刺激電極及植入式刺激器。在神經結紮的神經性疼痛大鼠上，利用超高頻 500 kHz 的刺激，以間歇的刺激方式，作用於胸椎脊髓硬膜外，發現以 5 分鐘、10 分鐘、20 分鐘 UHF 刺激，止痛效果可由數小時延長至第 2 天。同時在大腦的紀錄電極可發現，前額葉體感覺區 (pre-frontal somatosensory cortex)和代表情緒控制的前扣帶迴 (anterior cingulate cortex)，都可以有明顯的疼痛訊號抑制。

我們也完成 2 項小型的前驅型人體試驗，分別將電極暫時性的植入背根神經節或脊髓背柱，發現 UHF SCS 均有止痛效果。其中 SCS 的試驗，病人共 10 位，連續 5 天刺激後，最大的 VAS 分數可以由平均 7.9 降到 3.1，平均的 VAS 疼痛分數，也由 6.2 降為 1.1，且所有病人，沒有發生嚴重的副作用。簡易疼痛量表上大部分的干擾因子都有明顯的改善，而殘障量表，重殘比率也在刺激第 5 天後減到最低，所有效果可繼續維持約 1 週。目前此刺激參數已申請多國專利，並將於 2023 年在美國進行多中心大規模的樞紐性臨床試驗(Pivotal study)。

迷走神經刺激器

自 1997 年美國 FDA 通過迷走神經刺激器 (vagus nerve stimulation, VNS)，發展也超過 20 年。植入式 VNS，需以手術在頸部迷走神經繞上電極，並接上內植式電池(IPG)，最早的臨床應用是治療頑固型癲癇症，但適應症也慢慢擴張到不同的疾病，包括重度憂鬱症、阿茲海默症等[27]。雖然有病例報告 VNS 用於偏頭痛或叢集頭痛，但大部分的回溯研究顯示證據不夠。迷走神經掌管體內大部分的副交感神經控制，包含了 80% 的輸入神經及 20% 的輸出神經，可以對中樞神經系統及周邊標的器官間，作雙向的調控，其中包括是腸胃道著名的「益生菌-腸-腦迴路連結(microbiota-gut-brain communication)」。

不同於傳統植入式 VNS，近幾年發展出多種體外經皮的 VNS，如可以手持方式作用頸部迷走神經路徑的非侵入式 VNS (noninvasive VNS)[28]，或戴耳機方式作用於耳郭或外耳道的 auricular VNS[29]。已有研究證實，這類非侵入性 VNS 可以減輕偏頭痛及叢集型頭痛[28-30]。此外，迷走神經可透過下視丘-腦垂體-腎上腺路路徑(HPA axis)，抑制巨噬細胞釋放 TNF-alpha 而具有消炎特性，大腦可以透過 HPA 迴路及腸腦迴路來調控腸胃道機能 [31]。

雖然詳細機轉目前還不是非常清楚，但是動物研究發現，經由減輕腸胃系統的發炎，對治療克隆氏症(Crohn's disease)和潰瘍性結腸炎(ulcerative colitis) 及其疼痛具有潛力[31]。類似消炎機制，也被認為可能對纖維肌痛症及慢性退化關節炎有治療潛力[32,33]。

周邊神經刺激器

周邊神經刺激器(peripheral nerve stimulation, PNS)是很籠統的名詞，統稱臨床上不同種類的刺激方式，包括長期植入式周邊神經刺激器(permanent PNS)、穿皮神經刺激器(percutaneous PNS)，及復健常用的經皮神經刺激器(transcutaneous nerves stimulator, TNS)。其中，穿皮神經刺激器(percutaneous PNS)又包括，皮下植入

電極的周邊神經場域刺激器(peripheral nerve field stimulation, PNfS)及透皮針刺型(percutaneous electrical nerve stimulation, PENS)。如果放大定義,其實電針灸刺激,也可以被歸類在 PNS 的一員。

最傳統的 PNS 是永久植入式型,往往需要以手術方式同時植入電池(IPG)。最常見的是植入後腦的枕神經上,同時刺激枕大神經、枕小神經及第 3 枕神經,治療偏頭痛或其它頭痛。PNS 也可以植入薦椎神經,用來控制膀胱過動症(overactive bladder)、腸躁症(irritable bowel syndrome)、骨盆腔疼痛、及會陰部疼痛。由於電池體積較大,在周邊神經附近造成不便。這幾年也開發出來一種不需要電池(IPG)的 PNS,其電線的體表端是微型電源接收器,可以經由貼附皮外皮膚的 IPG 進行充電,例如 Nalu system [34]。

由於傳統的植入式 PNS,需要進行一個小手術來植入和固定電極及電池,容易合併一些問題如:電極移位失效、導線脫落、手術傷口感染、電池造成皮膚破損、電池價位高等;所以最新開發的周邊神經器,是不帶電池,不需要手術,直接以超音波引導注射植入,且價位較低。其好處是對有些表淺周邊神經,以簡單方式將 PNS 做中長期的植入,例如 sprinter PNS 可以植入 60 天,StimRouter 可以長期植入,而這些 PNS 的療效,發現可以對 50-60% 的肩部手術後疼痛病人達到 50% 的疼痛減輕[35]。

雖然身體大部分周邊神經都有病例報告或研究,但是目前對 PNS 的最佳適應症及最好療效還未定論。近年來開始有些回溯性研究,分析 PNS 的整體療效。譬如說在 2020 年研究,分析了 754 篇論文,最後只有 14 篇可以進行客觀分析[36]。其結論依證據的強弱,發現現階段止痛效率最強(level I)的疾病是偏頭痛及慢性下背痛,其次 level II 包括叢集性頭痛、中風後肩部疼痛、及四肢或軀幹的神經病變疼痛,而 Level III 的痛症為骨盆腔疼痛。未來,對於 PNS 的選擇則需更多的大型研究支持。

結論

本文以疼痛科醫師的角度,提出了介入性疼痛治療選項中最具潛力的神經調控觀念及治療技術。基於此觀念所開發的 SCS、VNS、及 PNS,

在可預見的將來,會越來越廣泛的應用在各類頑固型的疼痛病人。雖然其中許多治療裝置必須以手術方式植入體內,但是隨著醫材技術的提高、晶片調控的靈活度、及對神經調控相關生理知識的探索,這類非藥物、非破壞、低侵入性、可逆轉或可移除的疼痛晶片控制,將可為慢性疼痛治療版圖,加上最後一塊的拼圖。

聲明

本文作者目前是精能醫公司的科學顧問和董事會成員,該公司正在開發一種新型植入式脊髓刺激器裝置,作者還持有該公司的股票。

參考文獻

1. 【2021 諾貝爾生理或醫學獎】為何會有「熱熱的、刺刺的」感覺?溫度與觸覺受體的發現。泛科學 PanSci, 2021。https://pansci.asia/archives/332251/ Accessed December 19, 2023.
2. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: An update on burden, best practices, and new advances. *Lancet* 2021;397:2082-97.
3. Knotkova H, Hamani C, Sivanesan E, et al. Neuromodulation for chronic pain. *Lancet* 2021;397:2111-24.
4. Mekhail N, Visnjevac O, Azer G, et al. Spinal cord stimulation 50 years Later: Clinical outcomes of spinal cord stimulation based on randomized clinical trials-A systematic review. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43:391-406.
5. Shamji MF, Westwick HJ, Heary RF. Complications related to the use of spinal cord stimulation for managing persistent postoperative neuropathic pain after lumbar spinal surgery. *Neurosurg Focus* 2015;39:E15.
6. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: A new theory. *Science* 1965;150:971-9.
7. Zhang TC, Janik JJ, Grill WM. Mechanisms and models of spinal cord stimulation for the treatment of neuropathic pain. *Brain Res* 2014;1569:19-31.

8. Miller JP, Eldabe S, Buchser E, et al. Parameters of spinal cord stimulation and their role in electrical charge delivery: A review. *Neuromodulation* 2016;19:373-84.
9. Kapural L, Yu C, Doust MW, et al. Novel 10-kHz high-frequency therapy (HF10 Therapy) is superior to traditional low-frequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back and leg pain: The SENZA-RCT randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2015;123:851-60.
10. Kapural L, Yu C, Doust MW, et al. Comparison of 10-kHz high-frequency and traditional low-frequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back and leg pain: 24-month results from a multicenter, randomized, controlled pivotal trial. *Neurosurgery* 2016;79:667-77.
11. Amirdelfan K, Vallejo R, Benyamin R, et al. High-frequency spinal cord stimulation at 10 kHz for the treatment of combined neck and arm pain: Results from a prospective multicenter study. *Neurosurgery* 2020;87:176-85.
12. Thomson SJ, Tavakkolizadeh M, Love-Jones S, et al. Effects of rate on analgesia in kilohertz frequency spinal cord stimulation: Results of the PROCO randomized controlled trial. *Neuromodulation* 2018;21:67-76.
13. Swadlow HA, Gusev AG. The impact of 'bursting' thalamic impulses at a neocortical synapse. *Nat Neurosci* 2001;4:402-8.
14. Kriek N, Groeneweg G, Huygen FJ. Burst spinal cord stimulation in a patient with complex regional pain syndrome: A 2-year follow-up. *Pain Pract* 2015;15:E59-64.
15. Sherman SM. A wake-up call from the thalamus. *Nat Neurosci* 2001;4:344-6.
16. Ahmed S, Yearwood T, De Ridder D, et al. Burst and high frequency stimulation: Underlying mechanism of action. *Expert Rev Med Devices* 2018;15:61-70.
17. Deer T, Slavin KV, Amirdelfan K, et al. Success using neuromodulation with BURST (SUNBURST) study: Results from a prospective, randomized controlled trial using a novel burst waveform. *Neuromodulation* 2018;21:56-66.
18. Lempka SF, Patil PG. Innovations in spinal cord stimulation for pain. *Curr Opin Biomed Eng* 2018;8:51-60.
19. Russo M, Cousins MJ, Brooker C, et al. Effective relief of pain and associated symptoms with closed-loop spinal cord stimulation system: Preliminary results of the avalon study. *Neuromodulation* 2018;21:38-47.
20. Mekhail N, Levy RM, Deer TR, et al. Durability of clinical and quality-of-life outcomes of closed-loop spinal cord stimulation for chronic back and leg pain: A secondary analysis of the evoke randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2022;79:251-60.
21. Mekhail N, Levy RM, Deer TR, et al. Long-term safety and efficacy of closed-loop spinal cord stimulation to treat chronic back and leg pain (Evoke): A double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol* 2020;19:123-34.
22. Cedeno DL, Smith WJ, Kelley CA, et al. Spinal cord stimulation using differential target multiplexed programming modulates neural cell-specific transcriptomes in an animal model of neuropathic pain. *Mol Pain* 2020;16:1744806920964360.
23. Wen YR, Tan PH, Cheng JK, et al. Microglia: A promising target for treating neuropathic and postoperative pain, and morphine tolerance. *J Formos Med Assoc* 2011;110:487-94.
24. Vallejo R, Kelley CA, Gupta A, et al. Modulation of neuroglial interactions using differential target multiplexed spinal cord stimulation in an animal model of neuropathic pain. *Mol Pain* 2020;16:1744806920918057.
25. Smith WJ, Cedeno DL, Thomas SM, et al. Modulation of microglial activation states by

- spinal cord stimulation in an animal model of neuropathic pain: Comparing high rate, low rate, and differential target multiplexed programming. *Mol Pain* 2021;17:1744806921999013.
26. Fishman M, Cordner H, Justiz R, et al. Twelve-Month results from multicenter, open-label, randomized controlled clinical trial comparing differential target multiplexed spinal cord stimulation and traditional spinal cord stimulation in subjects with chronic intractable back pain and leg pain. *Pain Pract* 2021;21:912-23.
 27. Giordano F, Zicca A, Barba C, et al. Vagus nerve stimulation: Surgical technique of implantation and revision and related morbidity. *Epilepsia* 2017;58(Suppl 1):85-90.
 28. Mwamburi M, Liebler EJ, Tenaglia AT. Review of non-invasive vagus nerve stimulation (gammaCore): Efficacy, safety, potential impact on comorbidities, and economic burden for episodic and chronic cluster headache. *Am J Manag Care* 2017;23:S317-25.
 29. Szulczewski MT. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation combined with slow breathing: Speculations on potential applications and technical considerations. *Neuromodulation* 2022;25:380-94.
 30. Lai YH, Huang YC, Huang LT, et al. Cervical noninvasive vagus nerve stimulation for migraine and cluster headache: A systematic review and meta-analysis. *Neuromodulation* 2020;23:721-31.
 31. Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Therapeutic potential of vagus nerve stimulation for inflammatory bowel diseases. *Front Neurosci* 2021;15:650971.
 32. Martins DF, Viseux FJF, Salm DC, et al. The role of the vagus nerve in fibromyalgia syndrome. *Neurosci Biobehav Rev* 2021;131:1136-49.
 33. Cruz CJ, Dewberry LS, Otto KJ, et al. Neuromodulation as a potential disease-modifying therapy for osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2023;25:1-11.
 34. Kalia H, Pritzlaff S, Li AH, et al. Application of the novel Nalu Neurostimulation System for peripheral nerve stimulation. *Pain Manag* 2022;12:795-804.
 35. Ilfeld BM, Finneran JJ, Gabriel RA, et al. Ultrasound-guided percutaneous peripheral nerve stimulation: Neuromodulation of the suprascapular nerve and brachial plexus for postoperative analgesia following ambulatory rotator cuff repair. A proof-of-concept study. *Reg Anesth Pain Med* 2019;44:310-8.
 36. Deer TR, Esposito MF, McRoberts WP, et al. A Systematic literature review of peripheral nerve stimulation therapies for the treatment of pain. *Pain Med* 2020;21:1590-603.

Neuromodulation Concept and the Novel Advances of Interventional Pain Therapy

Yeong-Ray Wen^{1,2}

Abstract: In recent years, researches on chronic pain are getting more abundant. Although the patient's pain cannot be completely relieved so far, the means and concept of pain management are becoming more and more complete. In addition to traditional pain relief drugs, rehabilitation, surgery, and injection block commonly used by pain physicians, the technology of neuromodulation is included for treatment by implantation of a non-drug, non-destructive, low-invasive, and long-term effective electrostimulation devices in body. Taking spinal cord stimulator (SCS) as an example, although traditional low-frequency SCS have been utilized for nearly 50 years, more and newer stimulation concepts, parameters, and paradigms have been developed in the past decade, such as: high-frequency SCS (HF SCS), burst SCS, closed-loop SCS, differential targeted multiplexed (DTM) SCS, etc., not only improve the efficiency of pain relief, but also control emotion, enhance daily activities, and have a wider range of clinical applications. In addition, such as the application of vagus nerve stimulators (VNS) to chronic headache, and emergence of various permanent or temporary implantable peripheral nerve stimulators (PNS) for different peripheral neuropathic pain or degenerative pain, the concept of neuromodulation has been widely applied for treatment of chronic pain. This will gradually replace opioid painkillers and become a new trend and new mainstream in the treatment of intractable pain patients.

Key Words: chronic intractable pain, neuromodulation, spinal cord stimulation, vagus nerve stimulation, peripheral nerve stimulation

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:212-20) DOI:10.6320/FJM.202403_28(2).0010

¹Pain Management and Research Center, Department of Anesthesiology, China Medical University Hospital; ²School of Medicine, China Medical University, Taichung, Taiwan

Address correspondence to: Yeong-Ray Wen, Pain Management and Research Center, Department of Anesthesiology, China Medical University Hospital, No. 2, Yu-Der Road, Taichung, Taiwan.

E-mail: yray.wen@gmail.com; yrwen@mail.cmu.edu.tw