

Estimulación espinal crónica (EEC) asociada a drogas intratecales en el tratamiento del dolor neuropático refractario

Mecanismos de acción implicados y experiencia clínica en Karolinska Institute (Estocolmo, Suecia)

Drug-enhanced Spinal Cord Stimulation for Neuropathic Pain Neurochemical mechanisms and clinical experience at Karolinska Institute

Gastón Schechtmann, MD, PhD; Göran Lind MD, PhD



Gastón Schechtmann MD
Neurocirujano

*Departamento de Neurociencia Clínica
Sección de Neurocirugía
Instituto Karolinska y Hospital Universitario
de Estocolmo, Suecia*

RESUMEN

La estimulación espinal crónica (EEC) es un tratamiento eficaz para el dolor neuropático, sin embargo aproximadamente un 40% de los pacientes no obtienen un adecuado alivio del dolor y además, muchos pacientes sienten que el efecto de la EEC tiende a disminuir con el paso del tiempo.

En este artículo se describe una nueva estrategia terapéutica combinando la EEC con dosis bajas de drogas administradas por vía intratecal (i.t.) con el objetivo de potenciar el efecto de la EEC en pacientes, en los cuales la EEC no ofrece un efecto terapéutico adecuado. Para tener una mejor comprensión de este abordaje terapéutico, se desarrollan en forma resumida las bases neuroquímicas de los mecanismos de acción de la EEC, en particular los mecanismos colinérgicos y GABAérgicos estudiados en modelos experimentales de dolor neuropático.

Para determinar la eficacia terapéutica de la combinación de la EEC con drogas i.t. que actúan sobre el sistema colinérgico o GABAérgicos, clonidina y baclofen, se realizó un estudio randomizado, doble ciego, placebo/control en 10 pacientes refractarios a la EEC con dolor neuropático puro o asociado a dolor nociceptivo¹. Siete de los diez pacientes reportaron reducción significativa del dolor al combinar la EEC con clonidina o con baclofen. En cinco de estos pacientes, previamente tratados solamente con EEC, fue implantada una bomba para la administración crónica de clonidina (n=3) o el baclofen (n=2). La clonidina como adyuvante a la EEC mostró ser más efectiva en los pacientes que presentaron dolor mixto (neuropático y nociceptivo) mientras que baclofen en combinación con EEC demostró ser una mejor opción en pacientes con dolor neuropático puro.

El abordaje terapéutico de potenciar el efecto de la EEC por medio de la combinación con drogas por vía i.t. en pacientes refractarios a la EEC constituye una nueva estrategia en el campo de la neuromodulación para tratar el dolor neuropático severo. El estudio de los mecanismos de acción de la EEC proporcionará en el futuro mejores alternativas terapéuticas para mejorar el efecto de la EEC.

Palabras clave: dolor neuropático; estimulación espinal crónica; baclofen; clonidina

ABSTRACT

Spinal cord stimulation (SCS) is an effective surgical treatment for neuropathic pain refractory to pharmacological therapy. For many patients suffering from this type of chronic pain, SCS is in fact the ultimate treatment option. However, 30 to 40 percent of well selected patients fail to obtain useful pain relief with SCS, and in some patients an initial good analgesic effect diminishes over time. Therefore, the need to improve the efficacy of SCS in these patients, prompted us to perform experimental research in order to advance the comprehension of the underlying mechanisms of SCS and further, to apply this knowledge clinically in order to develop new therapeutic strategies.

When SCS is applied to the dorsal columns, multiple neuronal networks may be activated and several neurotransmitters are released in the spinal dorsal horn. This neuronal response to SCS may be regarded as equivalent to in situ drug delivery to the spinal cord in physiological amounts.

The present article describes the analgesic effect of SCS, which partially relies on the activation of the cholinergic and GABAergic systems.

Intrathecal baclofen and clonidine have proven to be effective drugs for neuropathic pain. The concurrent i.t. administration of these drugs and SCS may potentiate the suppressive effect of SCS on mechanical hypersensitivity.

On the basis of experimental studies on SCS performed at Karolinska Institute, a double-blind, placebo-controlled clinical trial was performed, demonstrating that clonidine and baclofen in low intrathecal doses may enhance the analgesic effect of SCS in neuropathic pain, improving also quality of life. A long-term follow-up of a group of patients with combined SCS and clonidine or baclofen treatment revealed that they still enjoyed good pain relief. The present article contributes to the understanding of the mode of action of SCS and it provides a new therapeutic option to enhance the pain relieving effect of SCS by concomitant administration of low doses of intrathecal drugs for patients who obtain insufficient analgesia by SCS alone.

Key words: neuropathic pain; spinal cord stimulation; baclofen; clonidine

INTRODUCCIÓN

La estimulación espinal crónica (EEC) es un procedimiento mínimamente invasivo, reversible y, en casos bien seleccionados, un tratamiento muy efectivo para el dolor crónico severo resistente a los tratamientos farmacológicos. En la actualidad, la EEC es indicada en pacientes con dolor neuropático y en ciertos síndromes dolorosos de origen nociceptivo, por ejemplo, angina de pecho y dolor isquémico periférico². Sin embargo, a pesar de resultados muy satisfactorios en el dolor neuropático, hasta un 30-50% de estos pacientes no experimentan un alivio suficiente del dolor durante el período de prueba percutánea con EEC y por lo tanto, no se lleve a cabo a la implantación completa del sistema de EEC³. Existe además un grupo de pacientes tratados con EEC en los que, después de un período inicial con adecuado control sintomático del dolor (aproximadamente de seis meses a más de un año), el efecto de la estimulación disminuye y se convierte en un tratamiento inefectivo. La terapia adyuvante con fármacos por vía oral suele ser insuficiente y conlleva frecuentemente efectos secundarios sistémicos que limitan su uso (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos y antiepilépticos). Este grupo de pacientes refractarios a la EEC representa un desafío para el especialista en dolor debido que, en general, este tratamiento es considerado en muchos casos como la última alternativa posible para el alivio del dolor y constituye un reto para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas.

Es por eso que surge la hipótesis de potenciar la EEC con fármacos administrados en dosis subterapéuticas por vía i.t. para el tratamiento del dolor neuropático refractario y de este modo evitar los importantes efectos secundarios de su utilización. Estos fármacos adyuvantes de la EEC deben ser elegidos de acuerdo a su mecanismo de acción para actuar en forma sinérgica con los mecanismos de acción de la EEC, aún sólo parcialmente conocidos. Una síntesis de las bases neuroquímicas de la EEC se describen a continuación.

Mecanismos de acción de la EEC

El origen a la EEC fue una consecuencia directa de la Teoría de Control de Compuertas del dolor en la práctica clínica. En 1965, Melzack y Wall publicaron su bien conocida teoría⁴, en la cual fueron propuestos mecanismos espinales para el control del dolor. En dicha teoría sugirieron que los estímulos dolorosos agudos mediados por fibras A δ y fibras C podían ser inhibidos por la activación selectiva de fibras aferentes largas A β y de este modo cerrar la "compuerta" a nivel de la médula espinal. Sin embargo, en los postulados de la teoría no aparecen diferen-

ciados las formas de dolor nociceptivo y neuropático.

Durante los finales de las décadas de los setenta y principios de los ochenta la investigación experimental sobre los mecanismos de la EEC utilizados tuvieron un enfoque principalmente neurofisiológico⁵⁻⁷ basados en la Teoría de compuerta. Durante las últimas dos décadas el interés se ha dirigido a los mecanismos neuroquímicos subyacentes al efecto terapéutico de la EEC con el objeto de estudiar los transmisores y receptores involucrados en la EEC⁸⁻¹¹.

La investigación en modelos experimentales de dolor neuropático^{12,13}, llevando a cabo estudios de comportamiento animal, técnicas de microdialisis¹⁴ e inmunohistoquímica han permitido conocer en forma parcial los sistemas de neurotransmisión involucrados en la EEC. Un resumen de los mecanismos de acción se ilustran en la figura 1. Para una revisión más extensa de los mecanismos de acción de la EEC se sugiere ver, por ejemplo, Meyerson et al¹⁵.

Se ha demostrado que EEC induce la liberación del aminoácido inhibitorio GABA en el asta dorsal de la médula espinal en ratas normales⁹ y, posteriormente, en modelos animales de neuropatía¹⁶. La EEC también inhibe en forma concomitante la liberación de aminoácidos excitatorios como glutamato y aspartato¹⁷. Asimismo, se observó una abolición del efecto “antialodínico” de la EEC al administrarse un antagonista de los receptores

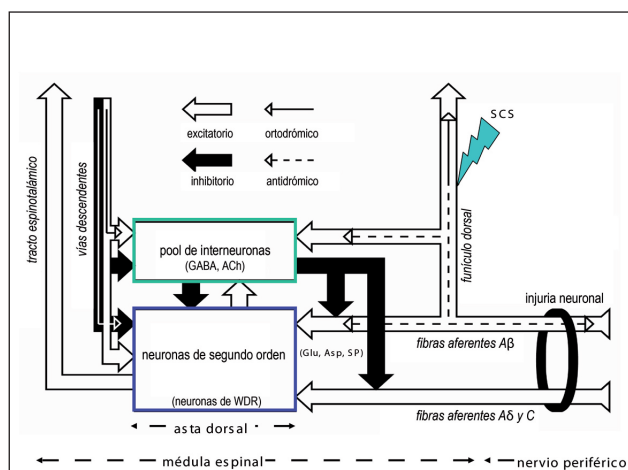


Fig. 1. Representación esquemática de los posibles mecanismos de acción de la SCS en el dolor neuropático. El efecto primario de la SCS se atribuye a una activación antidrómica de fibras en los cordones posteriores de la médula espinal, amplificando de este modo la actividad inhibitoria intrínseca de las interneuronas del asta dorsal. Los mecanismos pre y post sinápticos involucrados son la consecuencia del aumento en la liberación de neurotransmisores inhibitorios (GABA y ACh) y la disminución de las concentraciones de aminoácidos excitatorios (Glu, Asp) y SP. (Asp: aspartato; Glu: glutamato; SP: sustancia P; ACh: acetilcolina; WDR: neuronas nociceptivas no específicas -wide dynamic range)

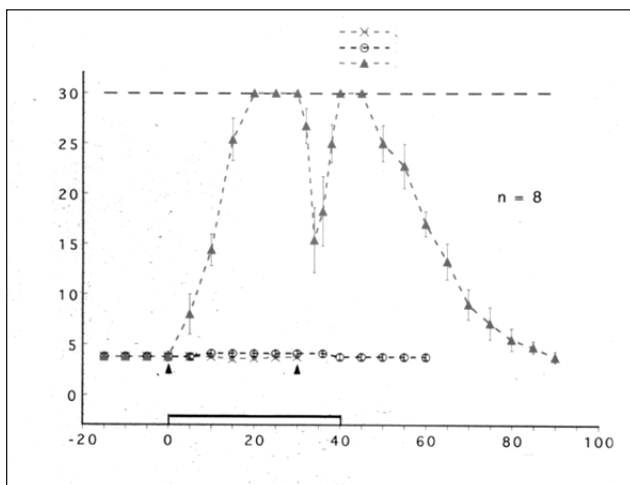


Fig. 2. Efecto de la EEC asociada a la administración de baclofen i.t. en animales. La EEC (SCS en inglés) fue utilizada por 30 min. Inicialmente se administró baclofen i.t. y luego 5-AVA para bloquear los receptores GABA-B y anular la potenciación de la ECC por el baclofen. g = gramos de los filamentos de von Frey, 7 g o menos fue considerado "alodinia".

GABA-B por vía i.t.^{17,18}. Por el contrario, la administración intratecal de dosis subterapéuticas de baclofen, agonista GABA-B, pudo convertir ratas refractarias a la EEC en "respondedores" a la EEC¹⁹ (figura 2). Un efecto similar se observó también para otras drogas administradas por vía i.t. como la gabapentina y la pregabalina²⁰. Estas drogas de uso clínico por vía oral suelen presentar importantes efectos adversos por lo cual fueron administradas por vía i.t. con el fin de disminuir su toxicidad sistémica.

A diferencia del baclofen que actúa modulando el sistema GABAérgico, la clonidina es un agonista parcial α_2 pero su acción analgésica es dependiente de la liberación de acetilcolina (ACh) en interneuronas del asta dorsal de la médula espinal²¹⁻²⁵. La clonidina tiene propiedades analgésicas tanto para el dolor nociceptivo como neuropático, lo cual representa una ventaja en pacientes con dolor mixto (neuropático y nociceptivo)²⁶.

En un estudio de microdiálisis se observó que en ratas que previamente habían respondido a la EEC, ésta inducía un marcado incremento en la liberación de ACh en el asta dorsal, mientras que en ratas que no respondieron a la EEC los niveles de ACh no sufrían variaciones¹⁰. Por lo tanto el efecto analgésico de la EEC estaría directamente asociado a la activación del sistema colinérgico en la médula espinal.

Se demostró en un modelo experimental que la EEC puede ser también potenciada con la administración intratecal de clonidina²⁷ (figura 3). De este modo, es importante destacar que tanto la EEC como la clonidina inducen en el asta dorsal de la médula la liberación de ACh^{10,28}.

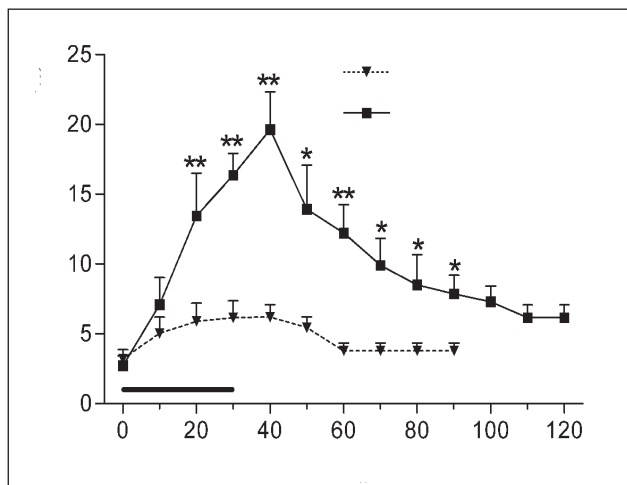


Fig. 3. Efecto de la EEC asociada a la administración de clonidina i.t. en animales. La EEC (SCS en inglés) fue utilizada por 30 min, siendo por sí misma inefectiva. Sin embargo la asociación con dosis subefectivas de clonidina produjo un efecto de potenciación de la EEC. g = gramos de los filamentos de von Frey, 7 g o menos fue considerado "alodinia".

Las mecanismos GABAérgicos y colinérgicos involucrados en el efecto terapéutico de la EEC han servido para sustentar la hipótesis de la potenciación de la EEC con drogas como baclofen y clonidina administradas en bajas dosis por vía intratecal en pacientes.

Estudios clínicos en pacientes refractarios a la EEC con clonidina, baclofen o placebo administradas por vía intratecal como adyuvante a la EEC

Inicialmente el abordaje de los pacientes refractarios a la EEC fue combinando la EEC con baclofen i.t., debido a que los mecanismos de la EEC conocidos entonces involucraban exclusivamente al sistema GABAérgico a nivel del asta dorsal de la médula espinal. Además la combinación de baclofen i.t. con la EEC había mostrado ser beneficiosa en animales de laboratorio¹⁹. En el primer estudio clínico donde se investigó este abordaje terapéutico^{29,48} 8 pacientes fueron incluidos en el protocolo de los cuales siete fueron finalmente implantados con sistemas de EEC y una bomba programable de baclofen intratecal. El seguimiento de este grupo de pacientes fue realizado por varios años (67 meses en promedio) para establecer la efectividad del tratamiento combinado³⁰. Estos pacientes presentaron muy buen grado de analgesia que en el reporte inicial, sin embargo, fue requerido un aumento de la dosis de baclofen en un 30% en promedio.

Posteriormente, nuevos estudios experimentales revelaron que el sistema colinérgico está involucrado en el efecto de la EEC y que la clonidina potenciaba

su efecto en animales²⁷. En consecuencia se estudió en un protocolo en forma sistemática el efecto de la EEC junto a una inyección diaria durante ocho días de clonidina, baclofen o placebo (solución fisiológica) en pacientes con dolor neuropático severo¹.

La evaluación de la intensidad del dolor en los pacientes tratados con EEC y la droga i.t. se hizo utilizando la escala visual analógica, midiendo los valores basales y luego cada 30 minutos hasta que la intensidad del dolor retornara nuevamente a los valores basales.

La clonidina se administró como bolo por vía i.t. en dosis de 25, 50 y 75 µg (y en algunos casos 100 µg) y baclofen en dosis de 25, 50 y 75 µg. Las inyecciones se administraron con una aguja fina de punción lumbar (27G) en la sala de procedimientos con controles adecuados de la presión arterial, oximetría, frecuencia cardíaca y respiratoria en forma continua. La EEC comenzó 90 minutos luego de la inyección i.t. para evaluar inicialmente sólo el efecto de la droga i.t.. La figura 4 muestra el efecto sobre la intensidad del dolor de la EEC sola y asociada a las distintas dosis de baclofen, clonidina y placebo.

Una respuesta dosis dependiente se observó para distintas dosis de baclofen, siendo la dosis más baja (25 µg) inefectiva en producir cambios en la intensidad del dolor. La EEC combinada con todas las dosis de baclofen produjo una mejora marcada del alivio del dolor en comparación con el valor basal y con el efecto obtenido por el baclofen i.t. sólo. En algunos pacientes, la EEC junto con el baclofen indujo un efecto terapéutico de hasta 12 horas. Los efectos adversos más frecuentes del baclofen i.t. fueron debilidad muscular en las piernas, mareos y somnolencia. Un paciente con factores de riesgo asociados presentó una trombosis

venosa profunda que requirió tratamiento prolongado con warfarina. En los dos pacientes implantados con un sistema de EEC y una bomba de baclofen (Synchromed II, Medtronic), se obtuvo una reducción del dolor del 32% y 82%, respectivamente.

La administración i.t. en bolo de clonidina fue eficaz en la reducción del dolor también en una forma dosis dependiente. Sin embargo, dosis altas de esta droga produjeron efectos secundarios más severos que el baclofen cuando fue administrado en bolo, como hipotensión y disnea, lo que produjo que dos pacientes debieran abandonar el protocolo del estudio.

El efecto de la EEC fue potenciado en forma significativa por la clonidina y algunos pacientes experimentaron un efecto analgésico de larga duración de más de 12 horas. Los pacientes que presentaron dolor neuropático y nociceptivo tuvieron una respuesta terapéutica más favorable con clonidina, como adyuvante de la EEC, en comparación con baclofen.

Tres pacientes que presentaron una clara reducción del dolor durante el estudio (entre 35 y 40%) con la EEC y clonidina fueron implantados con una bomba (Synchromed II, Medtronic) de clonidina i.t. para la administración crónica de la droga. Es importante resaltar que los efectos adversos, principalmente hipotensión, observados durante la administración de clonidina en bolo i.t. no se presentaron durante la administración crónica de clonidina.

Durante el tratamiento combinado con EEC y clonidina en forma continua por medio de la bomba de infusión, los efectos secundarios más frecuentes fueron sedación, cefalea y xerostomía. Sin embargo, estos efectos secundarios se atenuaron o desaparecieron mediante la reducción de la dosis de clonidina.

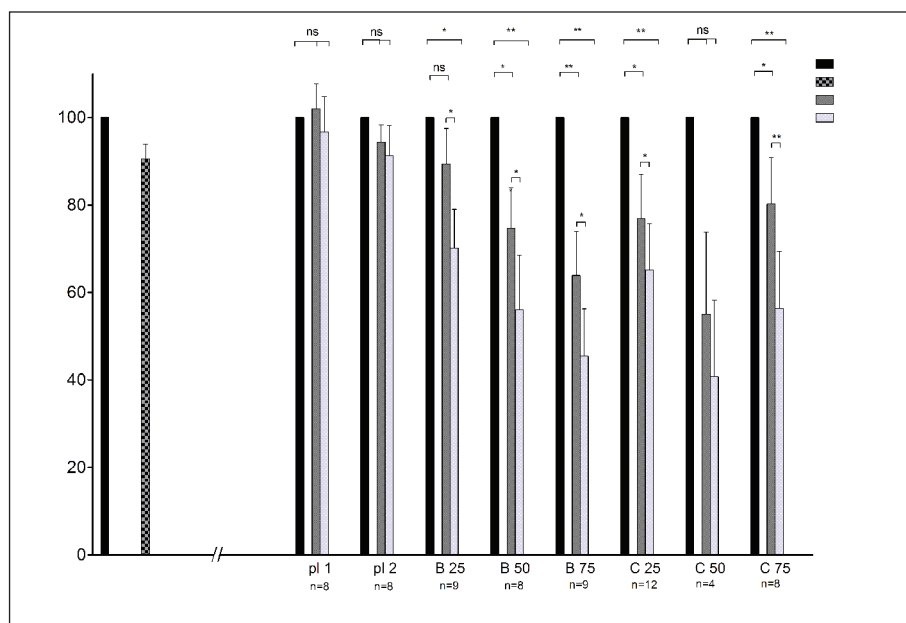


Fig. 4. Evaluación de la intensidad del dolor (escala visual analógica) antes de iniciar el estudio (basal = 100%), durante el trial: con EEC (SCS) sola; con las diferentes inyecciones en bolo i.t. de clonidina (C) baclofen (B) y placebo (pl) y finalmente la respuesta combinada EEC + la droga i.t.

El grado de reducción del dolor en los tres pacientes que recibieron EEC y bomba de infusión de clonidina fue de 45 a 55%.

En todos los casos, se requirió un continuo seguimiento de estos pacientes para ajustar las dosis tanto para las bombas de baclofen como de clonidina y lograr el máximo efecto terapéutico con mínima o ningún efecto adverso.

CONCLUSIONES

Este nuevo abordaje terapéutico asociando la EEC con drogas administradas por vía i.t. tiene por objetivo tratar de resolver un problema clínico complejo en pacientes que sufren durante muchos años dolor neuropático severo y refractario tanto al tratamiento farmacológico como a la EEC. Dado que la EEC es en muchos casos la última alternativa en este grupo de pacientes, cuando la EEC no produce alivio del dolor la evaluación sistemática con baclofen o clonidina por vía i.t. debe ser considerada para aumentar o potenciar el efecto analgésico de la EEC.

Este abordaje terapéutico tiene indudablemente un alto costo inicial por el impacto económico de la implantación de una bomba de infusión y del sistema de EEC. Sin embargo, debe considerarse que los pacientes con dolor severo refractario que no pueden tener una vida laboral activa y los gastos sanitarios que estos pacientes implican para el sistema de salud representan un importante problema no sólo en el plano de la calidad de vida sino un alto impacto económico negativo. Sería necesario realizar un estudio de costo/beneficio de este tratamiento para investigar las consecuencias económicas, aunque los costos del seguro social en cada país deben evaluarse individualmente y las extrapolaciones pueden inducir a errores.

La evaluación sistemática con inyecciones en bolo de drogas administradas por vía i.t., o con el uso de un catéter percutáneo, es necesaria para evaluar el efecto terapéutico y posibles efectos adversos. Esta abordaje terapéutico puede realizarse tanto en los pacientes tratados con EEC en forma temporal (con el cable externalizado y conectado al electrodo) y que no presentan una respuesta adecuada, como en pacientes implantados con un neuroestimulador con un buen efecto inicial con la EEC, pero donde el grado de analgesia disminuyó con el tiempo. Este tratamiento parece ser más efectivo para el alivio del dolor neuropático localizado en los miembros inferiores que de miembros superiores debido a que la drogas actúan más selectivamente en la región caudal.

Es necesario informar detalladamente a los pacientes no sólo de los posibles efectos secundarios posibles, sino también de la necesidad de visitas regulares al

hospital para seguimiento de la bomba de infusión y del sistema de EEC.

Este tratamiento ha demostrado ser efectivo en un grupo reducido de pacientes con dolor neuropático severo y refractario al tratamiento farmacológico o con EEC cuando fueron utilizados individualmente. Creemos, sin embargo, que el estudio de los mecanismos de la EEC permitirá en el futuro descubrir nuevos receptores involucrados y por ende nuevas drogas que puedan ser usadas junto a la EEC y mejorar así el manejo terapéutico del dolor neuropático severo.

REFERENCIAS

1. Schechtmann G, Lind G, Winter J, Meyerson BA, Linderöth B. Intrathecal clonidine and baclofen enhance the pain-relieving effect of spinal cord stimulation: a comparative placebo-controlled, randomized trial. *Neurosurgery* 2010;67:173-81.
2. Linderöth B, Meyerson BA. Spinal cord stimulation in limb ischemia--time for revival? *Eur J Pain* 2000;4:317-9.
3. Linderöth B, Foreman RD, Meyerson BA. Mechanisms of spinal cord stimulation in neuropathic and ischemic pain syndromes. In: Krames E, Peckham PH, Rezai A, eds. *Neuromodulation*. London: Academic Press/Elsevier; 2009.
4. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965;150:971-9.
5. Meyerson BA. Proceedings: Dorsal column stimulation for chronic pain. Preliminary clinical results and physiological observations. *Acta Neurochir (Wien)* 1975;31:264-5.
6. Campbell JN. Examination of possible mechanisms by which stimulation of the spinal cord in man relieves pain. *Applied Neurophysiology* 1981;44:181-6.
7. Shimizu K, Shimizu H, Maruyama Y, Matsuki M, Kuribayashi H, Fujioka H. Dorsal column stimulation in man: facilitation of primary afferent depolarization. *Anesthesia & Analgesia* 1982;61:410-3.
8. Cui JG, Linderöth B, Meyerson BA. Effects of spinal cord stimulation on touch-evoked allodynia involve GABAergic mechanisms. An experimental study in the mononeuropathic rat. *Pain* 1996;66:287-95.
9. Linderöth B, Stiller CO, Gunasekera L, O'Connor WT, Ungerstedt U, Brodin E. Gamma-aminobutyric acid is released in the dorsal horn by electrical spinal cord stimulation: an in vivo microdialysis study in the rat. *Neurosurgery* 1994;34:484-8; discussion 8-9.
10. Schechtmann G, Song Z, Ultenius C, Meyerson BA, Linderöth B. Cholinergic mechanisms involved in the pain relieving effect of spinal cord stimulation in a model of neuropathy. *Pain* 2008;139:136-45.
11. Stiller CO, Cui JG, O'Connor WT, Brodin E, Meyerson BA, Linderöth B. Release of gamma-aminobutyric acid in the dorsal horn and suppression of tactile allodynia by spinal cord stimulation in mononeuropathic rats. *Neurosurgery* 1996;39:367-74; discussion 74-5.
12. Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988;33:87-107.
13. Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 1990;43:205-18.
14. Ungerstedt U. Microdialysis--principles and applications for studies in animals and man. *J Intern Med* 1991;230:365-73.
15. Meyerson BA, Linderöth B. Mode of action of spinal cord stimulation in neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2006;31:S6-12.
16. Stiller C-O, Cui J-G, O'Connor WT, Brodin E, Meyerson BA, Linderöth B. Release of gamma-aminobutyric acid in the dorsal horn and suppression of tactile allodynia by spinal cord stimula-

- tion in mononeuropathic rats. *Neurosurgery* 1996;39:367-74.
17. Cui J-G, O'Connor WT, Ungerstedt U, Linderöth B, Meyerson BA. Spinal cord stimulation attenuates augmented dorsal horn release of excitatory amino acids in mononeuropathy via a GABAergic mechanism. *Pain* 1997;73:87-95.
 18. Cui J-G, Meyerson BA, Linderöth B. Effects of spinal cord stimulation on touch-evoked allodynia involve GABAergic mechanisms. An experimental study in the mononeuropathic rat. *Pain* 1996;66:287-95.
 19. Cui JG, Meyerson BA, Sollevi A, Linderöth B. Effect of spinal cord stimulation on tactile hypersensitivity in mononeuropathic rats is potentiated by simultaneous GABA(B) and adenosine receptor activation. *Neurosci Lett* 1998;247:183-6.
 20. Wallin J, Cui J-G, Yakhnitsa V, Schechtmann G, Meyerson BA, Linderöth B. Gabapentin and pregabalin suppress tactile allodynia and potentiate spinal cord stimulation in a model of neuropathy. *European Journal of Pain* 2002;6:1-12.
 21. Hood DD, Mallak KA, James RL, Tuttle R, Eisenach JC. Enhancement of analgesia from systemic opioid in humans by spinal cholinesterase inhibition. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;282:86-92.
 22. Iwamoto ET, Marion L. Characterization of the antinociception produced by intrathecally administered muscarinic agonists in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;266:329-38.
 23. Naguib M, Yaksh TL. Characterization of muscarinic receptor subtypes that mediate antinociception in the rat spinal cord. *Anesth Analg* 1997;85:847-53.
 24. Pan HL, Chen SR, Eisenach JC. Intrathecal clonidine alleviates allodynia in neuropathic rats: interaction with spinal muscarinic and nicotinic receptors. *Anesthesiology* 1999;90:509-14.
 25. Xu Z, Chen SR, Eisenach J, Pan HL. Role of spinal muscarinic and nicotinic receptors in clonidine-induced nitric oxide release in a rat model of neuropathic pain. *Brain Res* 2000;861:390-8.
 26. Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W. Alpha(2)-adrenergic agonists for regional anesthesia. A clinical review of clonidine (1984-1995). *Anesthesiology* 1996;85:655-74.
 27. Schechtmann G, Wallin J, Meyerson BA, Linderöth B. Intrathecal clonidine potentiates suppression of tactile hypersensitivity by spinal cord stimulation in a model of neuropathy. *Anesth Analg* 2004;99:135-9.
 28. Eisenach JC. Muscarinic-mediated analgesia. *Life Sci* 1999;64:549-54.
 29. Lind G, Meyerson BA, Winter J, Linderöth B. Intrathecal baclofen as adjuvant therapy to enhance the effect of spinal cord stimulation in neuropathic pain: a pilot study. *Eur J Pain* 2004;8:377-83.
 30. Lind G, Schechtmann G, Winter J, Meyerson BA, Linderöth B. Baclofen-enhanced spinal cord stimulation and intrathecal baclofen alone for neuropathic pain: Long-term outcome of a pilot study. *Eur J Pain* 2008;12:132-6.