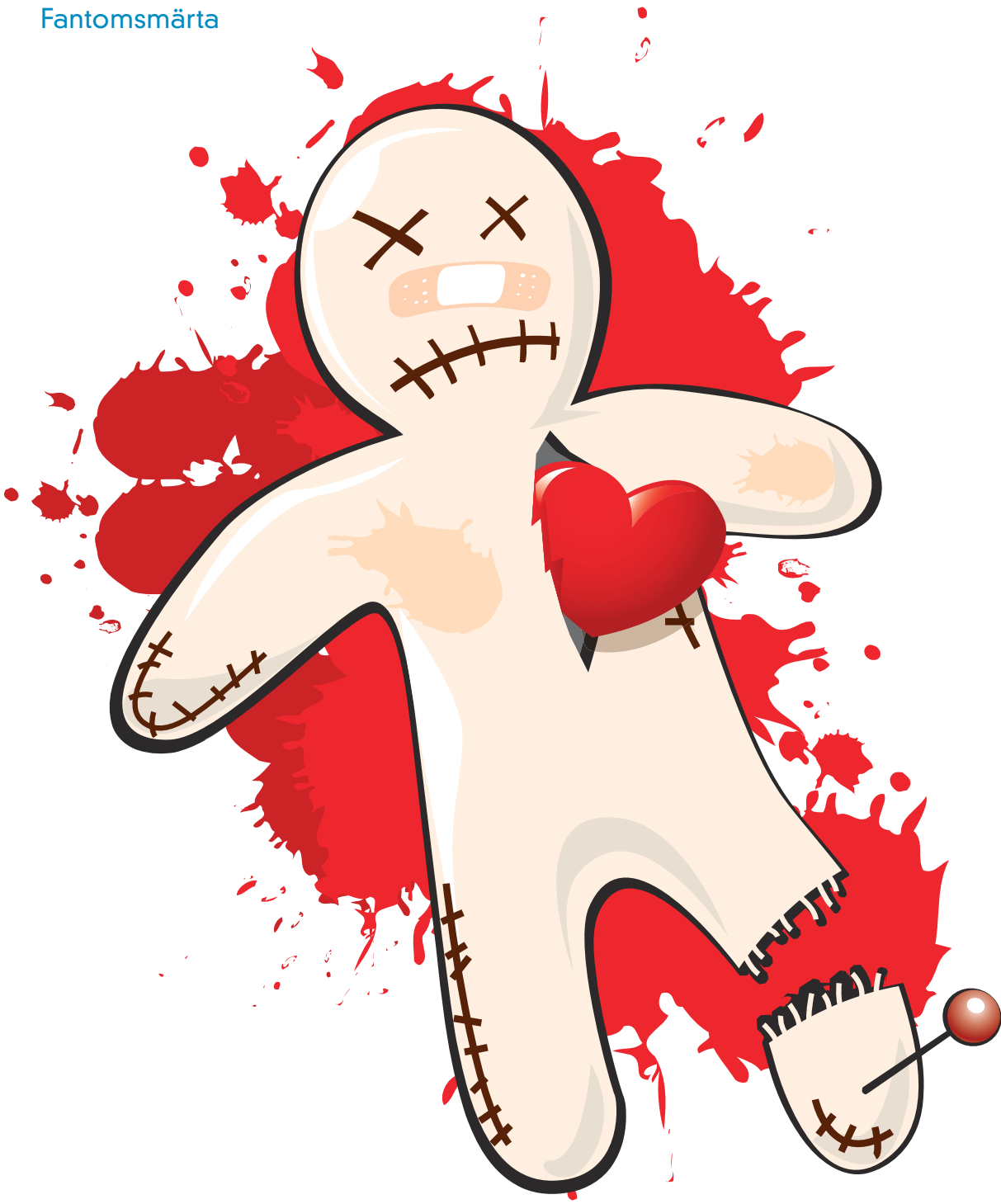




Ny datasimuleringsteknik mot **FANTOMSMÄRTA**

Behandling av fantomsmärta med hjälp av EMG-styrd mönsterigenkänningsteknik och datasimulering (Myoelectric Controlled Augmented Reality and Gaming).

Chalmers Tekniska Högskola och Sahlgrenska Universitetssjukhuset har i samarbete med Integrum AB utvecklat en ny teknik för behandling av fantomsmärta. Metoden har testats på en patient med kronisk fantomsmärta (Phantom Limb Pain, PLP) sedan 48 år, där andra typer av behandlingar inklusive spegelterapi, inte lyckats påverka smärtan. Inom kort påbörjas en klinisk multicenterstudie som förhoppningsvis ger svar på om metoden kan ge effekt även för andra patienter med kronisk fantomsmärta. Här beskrivs metoden av docent **Rickard Brånemark**, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

Fantomsmärta är ett relativt vanligt fenomen efter amputation och kan drabba upp till ca 70% av amputerade¹ oberoende av orsaken till amputation. I dag har vi en begränsad kunskap om hur fantomsmärta uppstår. En hypotes är att tillståndet kan bero på att en grupp neuron i hjärna och ryggmärg blir "sysslolösa" efter en amputation. I det centrala nervsystemet sker en omorganisation av neuronala kontaktnätverk, när en del av hjärnan inte längre stimuleras av rörelser och förmimmelser.

Hjärnan genererar neuronal aktivitet, som kan upplevas som klåda, kyla, stickningar eller tryck i den frånvarande, amputerade kroppsdel. Dessa upplevelser kallas för fantomsensationer, dvs icke-smärtsamma känslor eller förmimmelser. Fantomsensationer är ofta ett relativt beskedligt problem.

Betydligt värre blir det när en amputerad person upplever smärta från den saknade kroppsdel. Denna fantomsmärta kan vara mycket varierande både i intensitet och varaktighet (det kan göra invalidiserande ont) och kan liksom annan kronisk smärta påverka livskvalitet negativt. Patienterna kan beskriva smärtan som brännande, kramptig, pulserande, blixtrande, stickande och svidande. Smärtan kan vara konstant med exacerbationer eller paroxysmal.

BAKGRUND TILL METODEN

Trots att man har studerat fantomsmärta i många decennier är kunskapen fortfarande begränsad. Tillståndet är svårt att behandla. I dag finns olika metoder att behandla denna typ av smärta (farmakologiska, kirurgiska, fysiska terapier/sjukgymnastik och psykologiska), men ingen av dem är helt effektiv och reproducerbar i ett större antal patienter. De vanligaste behandlingsmetoderna är elektrisk stimulering via huden (TENS, Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation) och Ramachandras spegelterapi².

Trots fördelarna med den senare, jämfört med den konventionella spegelboxen, kräver Ramachandras spegelterapi användning av den kontralaterala, friska extremiteten och är därför begränsad till ensidigt amputerade. Dessutom bortser denna strategi från den kortikala neuronala ansträngning av patienten som krävs för att producera fantomrörelser. Just denna kortikala neuronala ansträngning kan vara en viktig tilläggskomponent i vår behandlingsstrategi.

Ett problem med flera nuvarande terapier är att patienten inte orkar fortsätta med dem. De är helt enkelt inte tillräckligt stimulerande. Terapi som är baserad på virtuell verklighet (Virtual Reality, VR) har därmed klara fördelar.

Patienten kan göra flera rörelser och flera övningar. Under senare år har den virtuella verkligheten använts för att behandla fantomsmärta, som en mer tekniskt sofistikerad version av den välkända "spegelterapien".

Hittills har VR-spegelterapi använt sig av att patienter gör motorneuronexekvering för den intakta extremiteten. Patienterna har därför ingen direkt viljemässig kontroll över sin virtuella fantomrepresentation. I stället utför de samma rörelser samtidigt i båda extremiteterna. Med sådan teknik är det inte patientens intention att flytta fantomextremiteten som styr den virtuella förflyttningen. Den virtuella förflyttningen styrs av patientens förflyttning av den intakta extremiteten, utan att intention att förflytta fantomen kan påverka detta. Det har föreslagits att den variabla effekten av denna terapi främst skulle bero på individuella skillnader i känslighet för visuell feedback.

Man har tidigare sett att användningen av stumpmuskulaturen för styrning av konventionella myoelektriska proteser har kunnat leda till en reduktion av fantomsmärta³, trots att det oftast inte är de fysiologiskt "korrekta" musklerna, ursprungligen relaterade till rörelsen, som aktiveras (till exempel för en underarmsamputerad, där en elek-

trod över bicepsmuskler styr stängning-
en av en proteshand). Men även om
muskulaturen för en fysiologiskt lämp-
lig aktivering inte längre finns kvar, har
det visats att amputerade kan skilja mel-
lan att föreställa sig en fantomrörelse
(imaginär motoraktivering) och att fak-
tiskt utföra den (verklig motoraktive-
ring). Detta tyder på att förmågan att
naturligt utföra en rörelse bibehålls efter
amputation, men ännu viktigare är att
effekten på neuroplasticitet är annorlun-
da när man tränar verkligt motorutfö-
rande jämfört med imaginärt motorut-
förande.

Ett experiment visade på minskad
fantomsmärta vid användning av im-
planterade neurala gränssnitt som förli-
tar sig på fysiologisk exekvering av mo-
torfunktion.⁴ Detta stöder användning-
en av direkt viljemässig kontroll genom
myoelektriska signaler på stumpen. Det
system som presenteras här är icke-inva-
sivt och tillåter motsvarande fysiologiskt
lämplig kontroll (muskelsynergier som
genereras med avsikt att exempelvis
stänga den saknade handen, resulterar
också i stängning av den virtuella han-
den).

Det har föreslagits att individuella
variationer i visuell stimulans och sen-
sorisk perception kan producera varie-
rande resultat när det gäller smärtlind-
ring. Detta problem undviks i en Myo-
electric Controlled Augmented Reality-
miljö (MCARE), där en konventionell
webbkamera fångar hela miljön runt
patienten och integrerar denna i rehabi-
literingsuppgiften. Detta är första gång-
en som virtuell verklighet, datoranime-
rade spel och rörelseförutsägelse genom
myoelektrisk mönsterigenkänning på
den amputerade sidan har använts till-
sammans som en behandling av fan-
tomsmärta.

FÖRSTA BEHANDLADE PATIENTEN

En 72-årig man som förlorade sin arm
strax nedanför armbågsleden 1965, på
grund av en trafikolycka. Han har sedan
amputation upplevt fantomsmärtor
och har beskrivit en hårt knuten näve
som permanent ställning av fantomhan-
den. Trots konventionell spegelterapi,
olika läkemedelsbaserade behandlingar,
akupunktur och hypnos har fantoms-
märtna fortsatt genom åren med en
väsentligen oförändrad intensitet.

Före behandlingsstart rapporterade
patienten en konstant brännande smär-
ta med en intensitet på 3 på en VAS-
skala (SF-MGPQ)⁵, med episoder som
eskalerade upp till maximal intensitet
(10) ungefär varje timme under några
minuter, redovisad som en olidlig smär-
ta. Patienten vaknade ofta på natten på
grund av intensiva smärtepisoder.

BESKRIVNING AV METODEN

Smärtupplevelsen följdes upp efter var-
je behandlingssession genom att använ-
da short-form McGill Pain Questionn-
aire (SF-MGPQ)⁵ översatt till svenska.
Patienten rapporterade själv smärtinten-
sitet och procent av total tid för varje
smärtas nivå under dygnet. Dessutom
kunde patienten rapportera andra syn-
punkter på systemet och behandlingen.

Förutsägelsen av rörelseavsikt gjordes
med BioPatRec, som är en öppen käll-
kodsplattform, ursprungligen utvecklad
för avancerade reglerstrategier baserade
på mönsterigenkänningsalgoritmer.⁶
Den myoelektriska aktiviteten på patien-
tens stump användes som indata för att
bestämma de avsedda fantomrörelserna.
När den avsedda rörelsen är känd, kan
den användas för att styra en mängd oli-
ka virtuella miljöer och robotutrust-
ningar. En skräddarsydd Artificial Rea-
lity (AR)-miljö utvecklades för studien,
vilken tillsammans med BioPatRec lät
patienten visualisera sig själv (i realtid)
med en virtuell arm som projicerades
över stumpen.

För skapandet av denna AR-miljö
användes en konventionell webbkame-
ra, som matade in en videoström som
analyserades för att spåra en referens-
markör, så att den virtuella armen visas
i den anatomiskt korrekta positionen
när patienten rör sig. Referensmarkören
kan skrivas ut med en konventionell
skrivare. Den virtuella armen läggs
ovanpå en markör och förändringar i
position och rotation av fantomen base-
ras på spårning av markören. Dessa pa-
rametrar kan även justeras i realtid, för
att förbättra inpassningen av den virtu-
ella armen.

Åtta bipolära elektroder (självhäftan-
de Ag/AgCl, diameter = 1 cm och ~2 cm
avstånd mellan elektroder) och mar-
kören placerades runt stumpen (figur
1A). Placeringen av elektroder hade
definierats genom att be patienten att

utföra olika rörelser och genom palpa-
tion av motsvarande muskelaktivitet. Vi
har empiriskt funnit att detta förfaran-
de, jämfört med en fördefinierad selek-
tiv placering, bättre tillåter oss att han-
tera svårigheten med att optimera elek-
trodplacering på den förändrade ana-
tomin hos den distala delen av stumpen.
De efterfrågade rörelserna var hand öp-
pen/stängd, handled pronation/supina-
tion, handled flexion/extension och
armbåge flexion/extension.

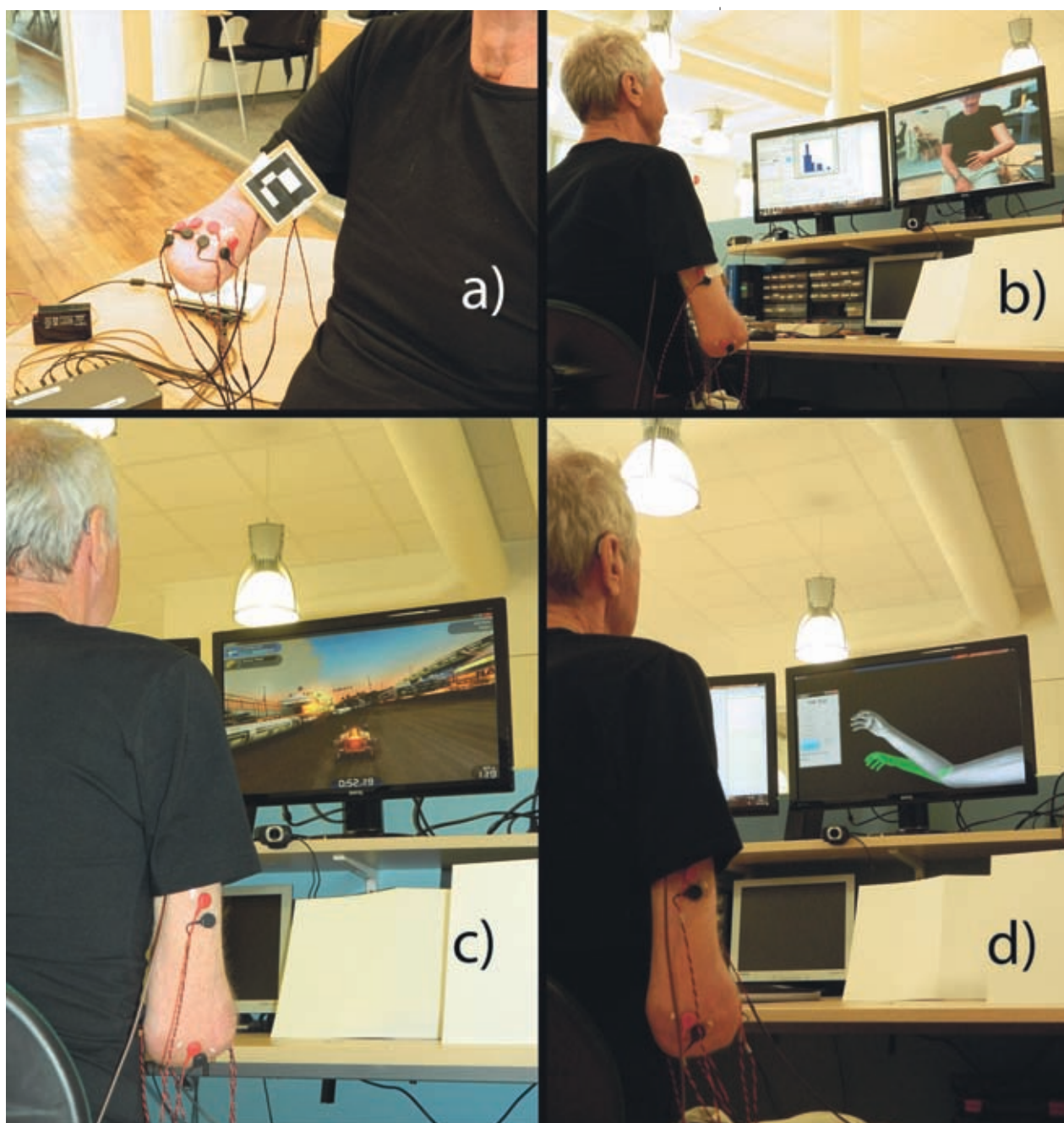
Förstärkarna som användes var ut-
vecklade av forskargruppen och bestod
av en förstärkare (MyoAmpF2F4-VGI8)
med inbyggd aktiv filtrering: 4:e ord-
ningens högpasfilter vid 20 Hz, 2:a
ordningens lågpasfilter på 400 Hz och
ett så kallat Notch-filter vid 50 Hz. Sig-
nalerna förstärktes med en faktor 2000
och digitaliserades med en samplings-
frekvens på 2 kHz och 16 bitars upplös-
ning.

Detaljer i protokollet för insamling
och behandling av de myoelektriska sig-
nalerna beskrivs i Ortiz-Catalan et al,
2013.⁶ Klassificerarna som användes för
mönsterigenkänningsalgoritmerna var
linjär diskriminantanalys i en One-Vs-
One topologi (LDA-OVO) samt flerla-
gers perceptron i en dedikerad topologi
per frihetsgrad (MLP-AAM), både för
enskilda och samtidiga rörelser. I andra
realitidsstudier som forskargruppen ut-
fört har dessa klassificerare visat sig vara
framgångsrika för båda uppgifterna.

BEHANDLINGENS GENOMFÖRANDE

När elektroder och markören satts på
plats och kvaliteten på EMG-signalerna
verifierats genom korta inspelningar i
realtid av de myoelektriska signalerna,
ombads patienten att utföra de åtta rö-
relserna en i taget (hand öppen/stängd,
handled pronation/supination, handled
extension/flexion samt armbåge exten-
sion/flexion). Instruktionerna till pa-
tienten var att utföra rörelserna "som
om han fortfarande hade den saknade
extremiteten", därmed genererades den
fysiologiskt korrekta myoelektriska ak-
tiviteten som skulle användas för kon-
troll. LDA-OVO-algoritmen "tränades"
så att algoritmen lärde sig att förstå vad
dessa komplexa signalpaket hade för rö-
relseavsikt.

Patienten genomförde en 10-minu-
ters träningsession i AR-miljö, där pa-



Figur 1. Åtta bipolära elektroder och en referensmarkör placerades runt stumpan (A). Miljön fångas av en webbkamera och visas på en datorskärm, med tillägg av den virtuella extremiteten som placeras ovanpå referensmarkören (B). Patienten spelar ett racingspel där han styr bilen med hjälp av fantomrörelser (C). Rörelsecombinationerna användes i Target Achievement Control (TAC)-test som ett rehabiliteringsverktyg (D).

tienten uppmanades att utföra rörelserna en och en i en slumpmässig ordning (figur 1B) samtidigt som signalerna registrerades.

Efter sessionen i AR-miljö gjordes nya EMG-inspelningar för samtidiga rörelser med hjälp av handled pronation/supination och armbåge flexion/extension. Denna information användes för att träna algoritmen MLP-AAM, vilken i realtid användes för att spela ett

racingspel (Trackmania Nations Forever, gratisversionen). Spelets racingbil styrdes vänster/höger med hjälp av handledspronation/-supination, medan armbågsflexion/-extension kontrollerade bilens acceleration/retardation. Efter en spelsession på ca 10 minuter, upprepades samma procedur för hand öppen/stängd och handled flexion/extension – alltid i kombination med armbåge flexion/extension (figur 1C).

Dessa rörelsecombinationer användes också i Target Achievement Control (TAC) test⁷, med vissa ändringar som i detalj beskrivs i Ortiz-Catalan, et al⁸. Protesens hastighet var inställd på två grader/förutsägelse (nya förutsägelser var 50 ms) och målet rördes i upp till 2 frihetsgrader (Degrees of Freedom; DoF). Algoritmen hastighetsramp användes för att underlätta styrbarheten. I detta arbete användes TAC-test för re-

habilitering och utbildning – inte som ett utvärderingsverktyg vilket är den mer frekventa användningen (figur 1D).

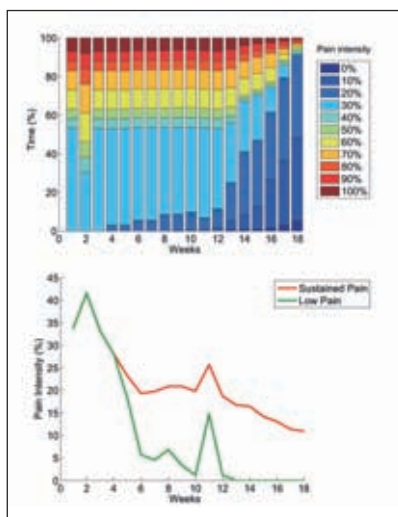
När TAC-uppgifter hade utförts, spelades en ny uppsättning av rörelser in med alla åtta rörelserna för att användas till en "Motion Test", som genomfördes i BioPatRec⁶. På liknande sätt som TAC-testet användes Motion Test som ett rehabiliteringsverktyg. Frågeformulär administrerades av en undersökare i slutet av sessionen.

POSITIVA RESULTAT

Efter första sessionen rapporterade patienten en smärtökning, men efter den andra sessionen hade smärtan minskat till motsvarande något under den ursprungliga nivån. Därefter skedde en långsam men stadig förbättring i upplevd smärtnivå (figur 2). Efter 4 veckor rapporterade patienten att han började uppleva episoder av lägre smärtintensitet. Efter 10 veckor började episoder av nästan total smärtfrihet förekomma och utvecklades sedan till helt smärtfria perioder ett par sessioner senare. Detta rapporterades av patienten som den mest dramatiska effekten. "Dessa smärtfria perioder är något nästan nytt för mig och det är en extremt trevlig känsla." Dessutom rapporterade patienten smärtfria perioder på 15–60 minuter omedelbart efter rehabiliteringssessionerna.

Eftersom patienten, trots sitt handikapp, är mycket aktiv i sitt jordbruk utför han fysiska uppgifter som innefattar användning av sin protes. Dessa aktiviteter inducerade ofta perioder av smärta under de följande dagarna. Patienten rapporterade att de perioder av smärta, som normalt kom dagarna efter verksamheten, hade minskat dramatiskt och att han kunde arbeta hårdare utan att drabbas av smärta.

Överraskande nog visade det sig att patienten kunde göra en sekventiell styrning av tre frihetsgrader (DoF) redan vid det första mötet, som sedan utvecklats till styrning fyra frihetsgrader och därefter till en samtidig kontroll av fyra frihetsgrader efter fyra sessioner. Patienten rapporterade också att han nu kunde styra rörelsen av sin fantomextremitet i de tränade frihetsgraderna. Detta kunde han utföra även i frånvaro av visuell återkoppling. Dessutom, vaknade han inte längre upp på natten på



Figur 2. Utveckling av smärtintensiteten över tid. Efter 4 veckor rapporterade patienten att han började uppleva episoder av lägre smärtintensitet. Efter 10 veckor började episoder av nästan total smärtfrihet förekomma och utvecklades sedan till helt smärtfria perioder ett par sessioner senare.

grund av fantomsmärta. Patientens livspartner rapporterade att det är hennes övertygelse att "min man kan leva 10 år längre, eftersom smärtan nu spelar en mindre viktig roll i hans liv".

Vi har tidigare observerat att patienter som använder BioPatRec, rapporterade en teleskopisk effekt på positionen av fantomsmärtorna. Patienten rapporterade initialt att hans fantomhand var positionerad vid stumphöjd, något som förändrades under behandlingen till ett normal-anatomiskt läge. Intressant är att när han vilar armen över ett bord som producerar sensorisk återkoppling, går den upplevda positionen av handen tillbaka till slutet av stumpen. Men så snart han börjar producera fantomrörelser, är den upplevda positionen återigen återställd till den "normala" anatomien. Detta är ett fenomen som nu är permanent reproducerbart och det illustrerar komplexiteten hos självuppfattning och hur den kan förändras genom sensorisk återkoppling och utförande av motoraktiviteter. Det är värt att notera att närvaron av en så kallad fantomkarta på stumpen är svag och ganska svår för patienten att identifiera, vilket ger begrän-

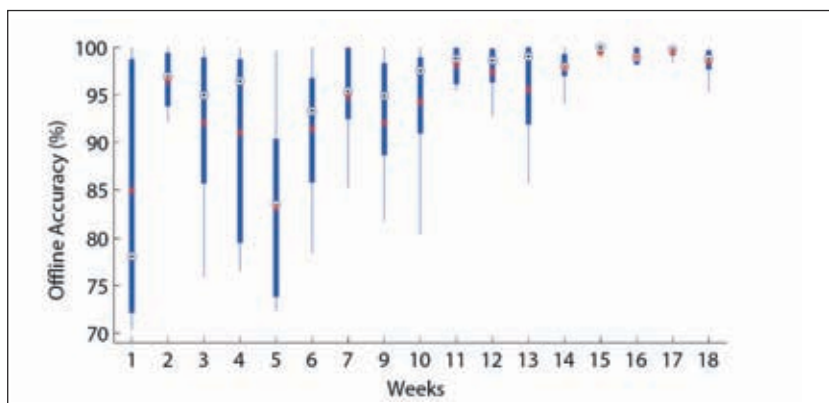
sad sensorisk information från fantomhanden vid beröring av stumpen.

Initialpositionen för fantomhanden beskrevs av patienten som en permanent, hårt knuten näve och detta hade varit fallet under de senaste 48 åren. Efter sex sessioner förbättrades detta till en halvöppen handposition, som sammanfaller med neutralläget (avspänd) av den virtuella handen. Detta är nu patientens permanenta uppfattning av fantomhandens hållning och det är mycket uppskattat (patientens självrapport).

Vi har inte tillräckligt med uppgifter för att hävda att en konstant visualisering av en sådan ställning som den normala virtuella handpositionen, har påverkat patientens uppfattning eller om det i stället är ett resultat av patientens skicklighet i att flytta sin fantomhand. Förändringen och förbättringen av det knutna läget inträffade samtidigt som smärtperioderna började minska och det kan således spekuleras i om fantomlagesförändringen i sig leder till minskad fantomsmärta.

Patientens förmåga att styra olika rörelser förbättrades under loppet av behandlingen. Det är intressant att notera att inga muskler som normalt är ansvariga för mer distala rörelser fanns kvar, på grund av den höga amputationsnivån (exempelvis öppna och stänga handen). Men patienten var trots detta i stånd att styra den virtuella handen för att producera dessa rörelser. Vår hypotes är att mönstren av myoelektrisk aktivitet som produceras av muskelsynergier är tillräckligt distinkta för att låta klassificerarna differentiera direkt relaterade muskelaktiviteter proximalt, vilka således har tillräcklig specificitet för att prediktera distala rörelser.

Figur 3 visar inlärningskurvan genom förbättring av klassificeringens noggrannhet på nio klasser (åtta rörelser plus "ingen rörelse"). I det här fallet anger klassificeringens noggrannhet hur bra rörelser kan urskiljas från varandra med hjälp av information från de inspelade sessionerna (off-line). Trots den relativt låga nivån på noggrannhet off-line i början av behandlingen, var rörelseprediktion fortfarande möjlig. Detta kan delvis hänföras till att endast ett fåtal rörelser diskriminerades för varje rehabiliteringsuppgift, vilket gör differentiering lättare för klassificerarna



Figur 3. Noggrannhet offline. Diskrimineringsnoggrannhet offline över tid presenteras i diagrammet där den röda markeringen i mitten representerar medianvärde; kanterna på det tjocka blå strecket är den 25:e och 75:e percentilen; de tunna strecken markerar hela spannet av datavärden. "+" representerar medelvärdet.

– bara två frihetsgrader (fyra movements/satser) användes för spelkontroll och TAC-test.

Rörelsetestresultatet efter vecka 15 visar en prestanda jämförbar med den för 17 arbetsföra individer som bedömts tidigare⁶, där signalbearbetning, funktioner och rörelsetestinställningar var samma. Även om dessa resultat inte kan jämföras direkt, fungerar de som en indikation på patientens förmåga att producera distinkta rörelser i realtid. Det är värt att notera att antalet elektroder har reducerats till fyra sedan denna rapport, utan en märkbart försämrad effekt i klassificeringsprestanda.

SLUTSATSER

I denna fallstudie presenterar vi ett system, som kan användas för behandling av fantomsmärta och som har inneburit betydande smärtreduktion för en patient som haft kronisk fantomsmärta i 48 år, där tidigare behandlingar haft mycket begränsad effekt. Trots att smärtan inte har försvunnit helt och hållet vid tidpunkten för denna rapport, har dess reducering och intermittenta frånvaro väsentligt förbättrat patientens tillstånd (patientens självrapport). Det återstår att se om smärtan försvinner helt efter långvarig användning av systemet eller om den kommer tillbaka.

Den idealiska medicinska behandlingen vore förstås att genomföra rehabiliteringen under en begränsad tid och permanent eliminera smärtan. Vi har avsiktligt undvikit att avsluta sessionerna för att utvärdera den långsiktiga effekten

av behandlingen. För att underlätta fortsatt träning har patienten fått ett fristående system som används hemma och har instruerats att använda den efter eget omdöme. Uppföljning kommer att genomföras varannan månad under det första året och därefter varje år i 5 år.

Det är värt att notera att en begränsning av denna icke-invasiva metod är att viss kvarvarande muskulatur behövs, vilket innebär att exempelvis axeldisartikulationer knappast skulle vara behandlingsbara om de inte var mottagare av Targeted Muscle Reinnervation⁹. Å andra sidan, kan den föreslagna behandlingen användas även för patienter som behöver neuromuskulär rehabilitering, exempelvis efter stroke och inkompleta ryggmärgsskador, där den nödvändiga tillgången på myoelektriska signaler bör vara tillräcklig.

FRAMTIDSPLANER

Under hösten kommer en multicenterstudie att påbörjas i Göteborg, Örebro och Stockholm för att under kontrollerade former studera effekten av denna behandlingsmetod.



RICKARD BRÅNEMARK

docent, Institutionen för kliniska vetenskaper, Avdelningen för ortopedi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
rickard.branemark@orthop.gu.se

REFERENSER

1. Dijkstra PU, Geertzen JHB, Stewart R, van der Schans CP. Phantom pain and risk factors: a multivariate analysis. *J Pain Symptom Manag* 2002; 24:578–585. doi: 10.1016/S0885-3924(02)00538-9.
2. Ramachandra V, Rogers-Ramachandra D. Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. *Proc Biol Sci* 1996; 263:377–386. doi: 10.1098/rspb.1996.0058.
3. Lotze M, Grodd W, Birbaumer N, Erb M, Huse E, Flor H. Does use of a myoelectric prosthesis prevent cortical reorganization and phantom limb pain? *Nat Neurosci* 1999; 2:501–502. doi: 10.1038/9145.
4. Di Pino G, Porcaro C, Tombini M, Assenza G, Pellegrino G, Tecchio F, et al. A neurally-interfaced hand prosthesis tuned inter-hemispheric communication. *Restor Neurol Neurosci* 2012; 30:407–418. doi: 10.3233/RNN-2012-120224.
5. Melzack R. The short-form McGill pain questionnaire. *Pain* 1987; 30:191–197. doi: 10.1016/0304-3959(87)91074-8.
6. Ortiz-Catalan M, Brånemark R, Håkansson B. BioPatRec: A modular research platform for the control of artificial limbs based on pattern recognition algorithms. *Source Code Biol Med* 2013; 8:11. doi: 10.1186/1751-0473-8-11.
7. Simon AM, Hargrove LJ, Lock BA, Kuiken T. Target achievement control test: evaluating real-time myoelectric pattern-recognition control of multifunctional upper-limb prostheses. *J Rehabil Res Dev* 2011; 48:619–627. doi: 10.1682/JRRD.2010.08.0149.
8. Ortiz-Catalan M, Håkansson B, Brånemark R. Real-time and simultaneous control of artificial limbs based on pattern recognition algorithms. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* July 2014; 22(4):756–764. doi: 10.1109/TNSRE.2014.2305097. Epub 2014 Feb 19.
9. Kuiken T, Li G, Lock BA, Lipschutz RD, Miller LA, Stubblefield KA, et al. Targeted muscle reinnervation for real-time myoelectric control of multifunction artificial arms. *JAMA* 2009; 301:619–628. doi: 10.1001/jama.2009.116.