

Sygdom eller symptom?

Artiklen gennemgår den nye viden inden for det muskuloskeletale og neuropatiske smerteområde og viser, hvordan forståelsen af mekanismen bag kroniske smerter har udviklet sig fra Descartes og til i dag

AF HELGE KASCH, AFDELINGSLÆGE, ÅRHUS UNIVERSITETSHOSPITAL

FOTO MICHAEL DAUGAARD

Ved den hyppigste smertetilstand hos akutte som kroniske smertepatienter, nemlig muskuloskeletale smerte, er den gængse opfattelse, at smerten er betinget af underliggende strukturel abnormitet, og at man ved at korrigere anatomiske forhold kan fjerne smerten. Det er klart, at et brækket ben søges behandlet med korrektion af underliggende anatomisk struktur, og at en patient med akutte trykkende brystsmerter nok

skal ses først af en medicinsk læge for at undersøge, om der er blodprop i hjertet. Men op mod en fjerdedel af de patienter, som henvender sig med muskuloskeletale smerter i en lægepraksis, og op mod en tredjedel i fysioterapipraksis har andre mere komplekse underliggende forhold

end de rent strukturelle. Behandleren vil derfor ofte komme til kort med denne opfattelse, når det drejer sig om anden årsag, herunder neuropatiske smerter, og mange af de nye smertesyndromer, herunder lave lænderygsmerter, whiplash og fibromyalgi, som ikke responderer signifikant behandlingsmæssigt ved forsøg på korrektion af en strukturel abnormitet.

SMERTE I ET HISTORISK PERSPEKTIV

I starten af det tyvende århundrede mente man, at smerte var et signal på sygdom, og når man blev behandlet for sygdommen, ville smerten forsvinde. Smerten var et spor, som blev lagt ud i forbindelse med den diagnostiske opklaring af sygdomstilstanden. Var det ikke muligt at identificere smertevoldende årsag, måtte patienten enten lide af psykisk sygdom eller

være simulant. I begge tilfælde mente man ikke, der var behov for lægelig, sundhedsfaglig hjælp.

Kroniske smerte- og hovedpinetilstande havde ikke stor opmærksomhed i forskningsmiljøer og lægefaglige kredse. Dette har dog ændret sig over de sidste 40 år. Der bliver nu fokuseret på kronisk smerte. Starten gik i det enogtyvende århundrede, da den amerikanske kongres udnævnte årene 2001-10 til smertekontrolens og smerteforskningens årti.

Den europæiske smerteorganisation EFIC (European Federation of IASP Chapters) erklærede i samme åndedrag, at kronisk og tilbagevendende smerte i sig selv er en sygdom. Der er af EFIC og moderorganisationen, IASP (The International Association for the Study of Pain) blevet afholdt "Global Days Against Pain". WHO har efterfølgende tilsluttet sig tanken, at smertefrihed er en menneskerettighed. Medicinalindustrien har naturligvis grebet tanken, da den kom frem og har været med til at udbrede idéen.

Når man vælger at politisere begrebet kronisk smerte på denne måde og således med slagord forsøger at nå ud i egne af verden (også Europa), hvor der klart finder en underbehandling sted, hvor folk lider i stilhed, kan det selvfølgelig have en virkning. Der bliver fokuseret på den kroniske smertepatient og forskelle i de tilbud, der gør sig gældende nationalt og lokalt. Man bliver i stand til at bryde barrierer, dogmer som "kroniske non-maligne smertetilstande skal ikke behandles med morfika under nogen omstændigheder".

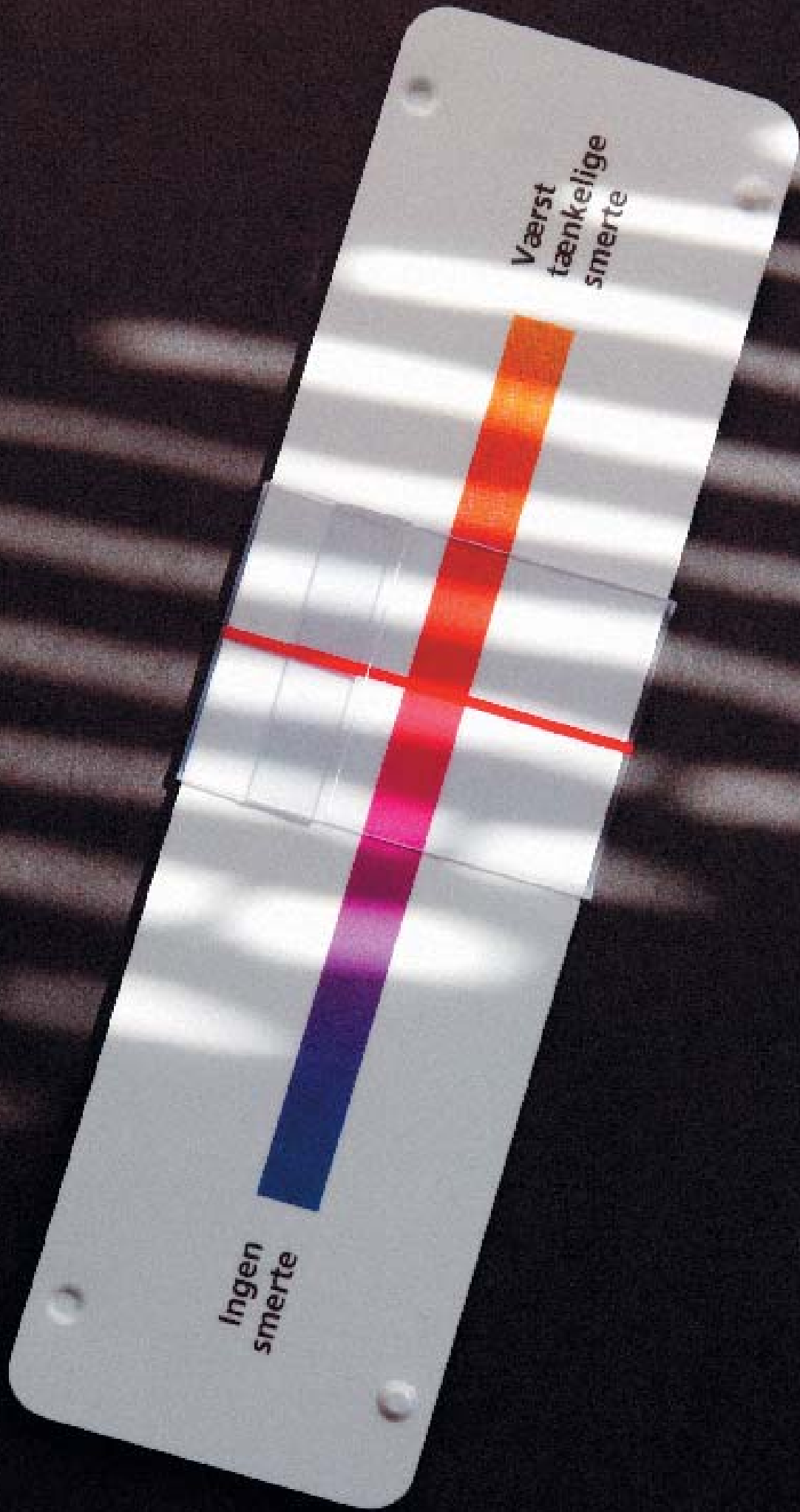
Behandlinger, som ikke forud tilbydes kroniske smertepatienter, kan måske finde vej til patienten under verdenspressens fokus på problemet. Men der ►

indgang

■ Der er sket en voldsom vækst i forskning inden for smerteområdet. Det har ført til en ny forståelse for smertemekanismerne og ny tilgang til behandling.

Værst
tænkelige
smerte

Ingen
smerte



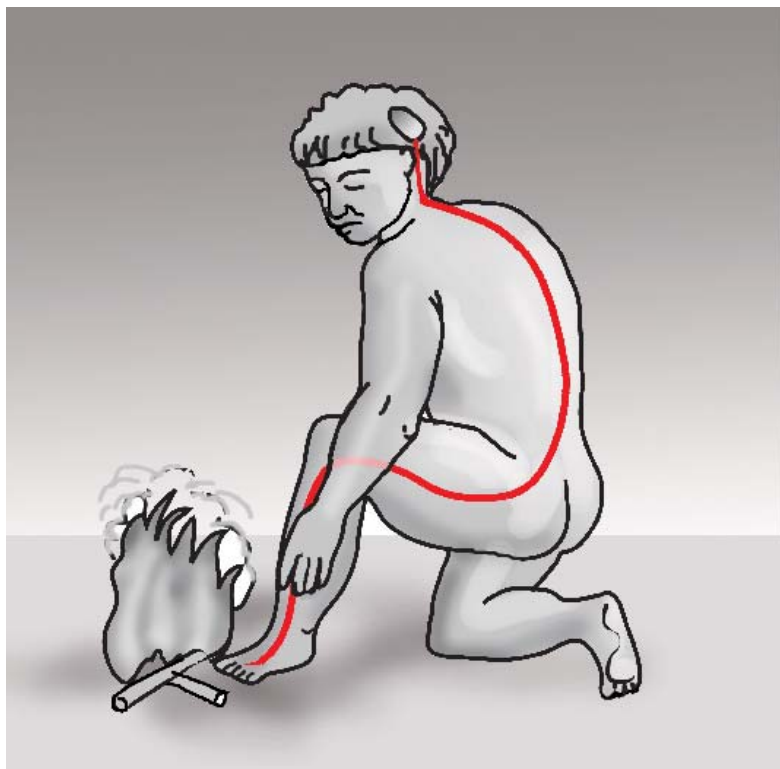


Fig. 1

- ▶ kan også være uheldige virkninger ved kun at fokusere på smerte som sygdom og ikke som symptom:
 - Måske fjerner man fokus fra f.eks. årsager som HIV/AIDS, malaria, spedalskhed, kræft, klyngebomber/miner, som på verdensplan er blandt de store aktører som smertevoldere.
 - Måske tillægger man smerten for stor en rolle, hvor den indgår som delkomponent i mere komplekse tilstande som depression, og forskellige nye sygdomme, syndromdiagnoser (fibromyalgi, whiplash, posttraumatisk stress tilstand, m.v.), og behandleren ser herved måske ikke skoven for bare træer, da man nu er i gang med at behandle en patient med smertesygdom.

BIOPSYKO-SOCIAL KONTEKST

Hvor den akutte smerte er relativ enkel at forholde sig til, både for behandleren og patienten, er den kroniske smerte samt den hyppigt recidiverende smerte ofte anderledes påtrængende og komplekst indvævet i patientens livssituation. Patienter, som gennemlever en periode fra akut til kronisk smertepatient, passerer forskellige stadier under udviklingen af smertetilstanden over tid: fra den umiddelbare sansning af smerten (og/eller andre symptomer), de efterfølgende kognitive, følelsesmæssige og motivationsbetingede reaktioner på smerten (og/eller andre symptomer), og

den tillærte adfærd over for smerten (og/eller andre symptomer), før patienten har udviklet en kronisk tilstand med smerte.

Alle ovennævnte elementer er dele af en såkaldt bio-psykosocial kontekst. Ændrer man rammerne for denne kontekst og siger, at ét symptom (smerte) modsat andre (f.eks. træthed, svimmelhed, irritation, koncentrationsbesvær, glemsomhed osv.) er en sygdom i sig selv, kan dette selvfølgelig legitimere smerte; men måske kan det også fjerne fokus fra, at der hos nogle patienter faktisk findes mange andre (mindre fremtrædende) symptomer ved en given undersøgelse, og at disse symptomer ikke nødvendigvis er afhjulpet ved en ensidig behandling af og fokusering på smerten.

FRA DESCARTES TIL GATE-CONTROL

Descartes ringklokke-lignende system (se fig.1), hvor smerten "trykker på knappen", og det "ringer" oppe i hjernen via en slags ledningssystem gennem ben og ryg, kan være meget godt til at forklare den akutte, såkaldte nociceptive, smerte, hvor kroppens beskyttelsesmekanismer reagerer på truende vævsskade; men systemet kommer hurtigt til kort, når andre typer af smerte kommer i betragtning: kroniske muskuloskeletale smerter, organsmerter, neuropatiske smerter, fantomsmerter med videre

Smerteforskningen blev for alvor kick-startet i 1965 med Melzack og Walls lancering af Gate-control teorien (se fig. 2 s. 10), hvor man lagde vægt på, at hjernen og nervesystemet i øvrigt var i stand til at modulere smerte-input, også at man ved at stimulere ikke-smerteførende nervertråde kunne reducere smerte.

Denne nyopdagede centrale modulation af smertesignalet gav også plads til psykologien i smerteforskningen og definitionen på smerte (IASP) blev også mere kompleks: "Smerteoplevelse er forårsaget af en aktuel eller potentiel vævsbeskadigelse eller beskrevet, som om en sådan vævsbeskadigelse forelå." ▶

fakta om...

Helge Kasch er speciallæge i Neurologi, afdelingslæge, ph.d. ved Smerteforskningscentret Neurologisk Afdeling, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital. Helge Kasch skal undervise på Danske Fysioterapeuters temadag om fysioterapi og smerte d. 30. august i år.

Tabel 1. Smerteforskningens indsatsområder

Signalstoffer

Funktion og lokalisation af neurotransmittere og ionkanaler og af smertevoldende og smertehæmmende substanser, udvikling og isolering af medikamina, som fremmer/hæmmer signalstoffers aktivitet og fremmer/hæmmer forskellige ion kanaler i nervecellerne.

Wiring

Bestemmelse af aktivitet og baner for smerteførende neuroner i det perifere og centrale nervesystem hos dyr og mennesker.

Modeller

Udvikling af dyremodeller og humane modeller for forskellige smertetyper og herunder standardisering af medicin afprøvninger ved modeller for f.eks. neuropatisk smerte, udvikling af valide smertemålingsmetoder.

Støttecellers betydning

Hvad er betydning af neuronernes støtteceller, glia for smertebearbejdning.

Immunforsvar

Har immunforsvaret og det neuroendokrine

system en betydning for smerte.

Genetiske forhold

Identifikation af genetiske forhold hos smertepatienter.

Epidemiologiske undersøgelser

Epidemiologiske undersøgelser af smertens placering og betydning i befolkningen, køn, alder, arbejde, sygelighed (smertens komorbiditet med psykisk sygdom og forskellige somatiske sygdomme).

Særlige forhold

Smerte hos børn, ældre og etnisk/kulturelt afgrænsede befolkningsgrupper.

Forskellige smerteformer

Primære hovedpiner, muskuloskeletale smerter, organsmerter, neuropatiske smerter, cancer-smerter osv.

Andre faktorer

Undersøgelser af bio-psykosociale og mentale faktorerens betydning.

Behandlingsprincipper

Udvikling af psykologiske og biopsykosocialt funderede behandlingsprincipper, samt multidisciplinære smertebehandlings-

principper, nogle af de programmer, som har bedst effekt ved behandling af kroniske smertepatienter.

Kortlægning

Forskellige typer af placebo og nocebo respons.

Køn

Kønnets betydning for forskellige smertetyper og behandlingsrespons.

Stimulatorbehandling

Udvikling af stimulatorbehandling, bl.a. TNS og rygmarsstimulatorer (SCS), nyt er motor cortex stimulatorer til behandling af trigeminus neuralgi og også smertefulde dystonier forsøges behandlet med deep brain stimulator.

Nye medikamenter

Udvikling af nye medikamenter og nye indikationsområder for kendte medikamenter.

Administrering af medicin

Udvikling af forskellige formuleringer og administrationsformer af kendte medikamenter.

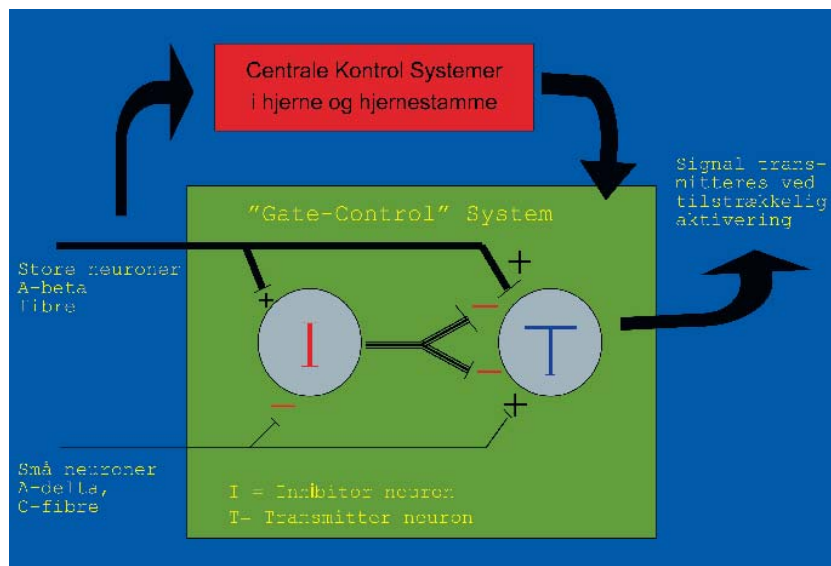


Fig. 2

- ▶ Dette giver både plads til en fysisk og en psykisk komponent af smerten, da der ikke behøver at foreligge en egentlig vævsskade; men det er nok, at patienten oplever en smerte, som om der forelå en beskadigelse af væv. Senere forskning har vist, at flere antagelser ikke var korrekte; men gate-control teorien har over tid fungeret som løftestang og inspirator for mange forskere, og publikationsmængden inden for smerteforskningen har siden været stigende.

Der er talrige videnskabelige tidsskrifter, som kun beskæftiger sig med smerteområdet og meget aktive smerteforskningsmiljøer rundt om i verden. De store verdenskongresser samler i titusindvis af forskere og behandlere. Tabel 1 opsummerer nogle af de områder, hvor smerteforskningen udviser stor aktivitet.

MUSKELSMERTER

Kellgren gennemførte før anden verdenskrig banebrydende forskning, da han viste, at man ved at injicere hyperton saltvand ind i muskelvæv kunne fremkalde forskellige mønstre af både lokal smerte og meddelte (oftest kutane) smerter, og herudover er der senere vist forekomst af meddelte føleforstyrrelser. Man har altså fundet, at muskelsmerte på mange områder er væsensforskellig fra kutan smerte, hvor smerten (i den ikke neuropatiske situation) er let lokalisérbar og ofte distinkt.

Forekomsten af smertereceptorer i muskelvæv er forskellige fra dem i kutan væv, og smerten fra musklerne beskrives som dyb, krampagtig, ømhed.

Det er vist, at der kan ske en såkaldt sensibilisering, hvor der er et ændret smerterespons i områder med muskelømheds både hos raske kontroller; men også flere grupper af patienter med muskuloskeletale smerter, herunder komplekse tilstande som kroniske lænderygspatienter, whiplash- og fibromyalgipatienter og også hos visse grupper af patienter med spændingshovedpine.

Sensibiliseringen menes både at foregå på baghorns niveau i rygmarven, men også højere oppe i systemet. Når man udsætter kroniske smertepatienter for f.eks. indsprøjtning af hyperton saltvand i en muskel, er deres respons typisk meget kraftigere. Hos disse patienter er den lokale smerte mere intens og af længere varighed. Desuden kan udbredningen

Tabel 2. Smertens informationsveje, det nociceptive system

Nociceptorer (neuroner som fører smertefuld information fra periferi til rygmarv)

A delta fiber: tyndt myeliniserede nervefibre, når hurtigt CNS, smerten er distinkt, let at lokalisere (hurtig smerte) C-fiber: ikke-myeliniserede nervefibre, langsomme, smerte er dump, diffus, svær at lokalisere (langsom smerte) A beta fiber: tykt myeliniseret nervetråd (kun ved abnorm tilstand mener man at disse nervetråde fører smerteinformation).

Transduktion

Smertestimulus giver anledning til elektrokemisk aktivering af nociceptorer (= neuroner som aktiveres af smertestimulus) fx fra tryk receptorer i vævet, eller fra kemoceptorer som reagerer på algogene substanser (substans P, CGRP, kalium, bradykinin, serotonin m.v.)

Transmission

Smerteimpuls overføres fra perifere nervebaner til rygmarvens baghorn og herfra videre til centrale hjerneafsnit (herunder thalamus, modsidige somatosensoriske hjernebark og modsidige gyrus cinguli).

Modulation

Smertesignalet kan fremmes eller hæmmes af overordnede kerner i centralnervesystemet og også på baghorns niveau, jf Gate-kontrol modellen.

Perception

Smertesignalet indgår som en del af de input, personen får, hvor oplevelsen af smerte kan være "farvet med andre sansesindtryk; men smerten kan også være mere kompleks emotionelt betinget, hvor personlig opfattelse, erindringsgods, kultur, kontekst og andre faktorer, bevidste som ubevidste, spiller en rolle.

af meddelte smerter og føleforstyrrelser være i et område, som er langt større, end man ville forvente ud fra den segmentelle organisering af de sensoriske neuroner; der er såkaldt segmentel spredning af sensibiliseringen.

En af forklaringerne kan være, at en længerevarende påvirkning fra et nociceptivt signal, der transmitteres til rygmarven fra periferien, vil medføre en langtids-potentiering af en såkaldt NMDA-receptor i rygmarven. Efterfølgende er "smerte-gaten" mere åben for smertefulde og ikke-smertefulde signaler fra pågældende segment, men også fra segmenter over og under det afficerede niveau. NMDA-receptoren spiller altså en afgørende rolle for sekundær sensibilisering. Der er således basis for f.eks. hyperalgesi, allodyni og spontan smerte. De typer af tilgængelig medicin, som kan modvirke NMDA-aktivering og hermed den sekundære sensibilisering af smertesystemet, har desværre mange bivirkninger (ketamin, memantin m.v.).

Det er vist, at forskellige former for organsmerte/sygdom, giver anledning til meddelt muskelsmerte, og at denne synes at være organiseret i sin opbygning. Et klassisk eksempel er, at patienter med galdestens kolik får smerter op mod venstre skulderblad.

Patienter, som udvikler en kronisk organbetinget smerte (f.eks. endometriose, irritable tarmsygdom, IBD) eller muskuloskeletal (fibromyalgi, kronisk hofteledsarthrose, kronisk lænderygsmerte) smerte, udvikler i nogle tilfælde smerte, som i mønster minder om, hvad man ser ved neuropatiske smerter.

NEUROPATISKE SMERTER

Der er ved neuropatisk smerte tale om abnorm bearbejdning af smertefuld (nociceptiv) information. Det kan for eksempel være, at transmissionen af smertesignalet er ændret, transduktionen af signalet kan finde sted anderledes end normalt, og modulation af smertesignalet kan bevirke en forstærkning af normalt smertefuldt input, således at patienten oplever en hyperalgetisk tilstand (se figur 3 og 4 samt tabel 2).

SMERTEBEHANDLING

Der pågår i øjeblikket et stort arbejde for at udvikle mekanisme-baseret smertebehandling. Tanken er, at man i stedet for at fokusere på den sygdom, som ligger bagved smerten, i stedet fokuserer på de

Tabel 3. Kliniske fænomener ved neuropatiske smerter

Allodyni:

Et sensorisk stimulus, der normalt ikke opfattes smertefuldt (f.eks. bevægelse eller let berøring, kulde, varme) opfattes af patienten som smertefuldt eller ubehageligt.

Hyperalgesi:

Smertestimuli opleves mere intenst end normalt, fx et nåle stik kan føles mere intens stikende i et hud område med neuropati, der kan være såkaldte eftersensationer, smerten bliver i længere tid.

Sensibilisering:

Ved vævsskade nedsættes tærsklen for, hvornår en nociceptiv (smerteførende) fiber kan aktiveres. Smerteførende fibre reagerer tidligere end før vævsskade. Også normalt ikke-smerteførende fibre, A-beta-fibre synes aktiverede.

Ofte spontan smerte, ofte aktivering af det autonome nervesystem. Hyppigt har patienterne både hypofænomener (f.eks. nedsat sensibilitet i et område) og hyperfænomener (hyperalgesi, allodyni) i forskellige områder.

symptomer, patienten frembyder, og udvikler undersøgelser- og behandlingsmetoder, som er effektive over for de fundne abnormiteter i det nociceptive system. Et eksempel er sukkersygepatienter, der ofte udvikler neuropatiske smerter i fødderne. Hvis man udelukkende tilrettelagde behandlingen efter, at det var "neuropatiske smerter ved diabetes", ville man måske ramme nogle smertemekanismer hensigtsmæssigt med sin medicin og øvrig behandling; men sukkersygediagnosen ville måske skygge for, at den rette behandling blev iværksat. Man kunne på tilsvarende måde forestille sig, at to patienter med irritable tarmsygdom og kroniske lænderygsmerte måske havde større smertemekanisme-fællesskab end to patienter med en og samme diagnose.

Tanken om den kroniske smerte som selvstændig sygdom kan være god; men bør følges op af videre forskning i smertemekanismer, som karakteriserer den enkelte patient. Det vil da være muligt at tilrettelægge undersøgelser, som viser, hvordan man kunne påvirke ►

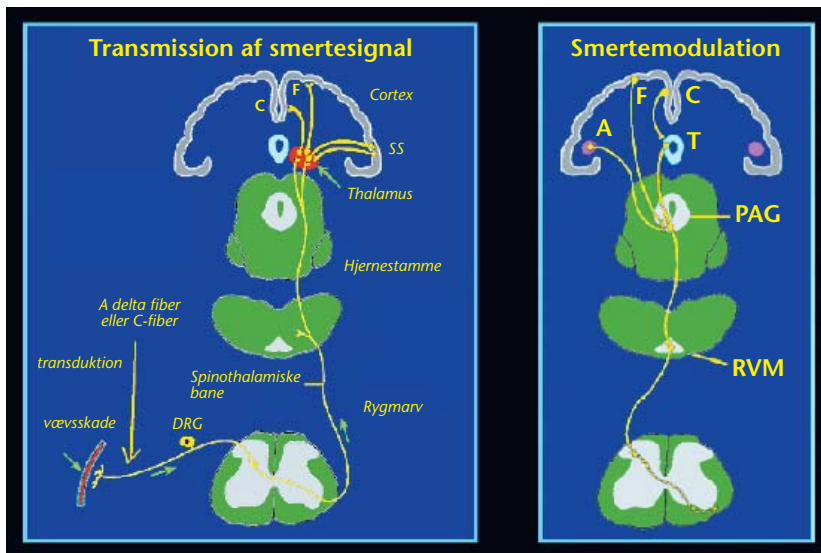


Fig. 3

► delkomponenter i smerteudviklingen, og specielt hvordan man kunne modvirke den sekundære sensibilisering af smertesystemet. Hvorfra vi skal se de store gennembrud, vides ikke. Den magiske kugle, som kun rammer præcis den smertemekanisme, det er galt med, er endnu ikke skudt af sted.

Samtidig må man også have in mente, at de abnorme smertemekanismer, der kan påvises hos mange kroniske smertepatienter, findes sideordnet med andre fysiske og psykiske klager, så selvom kuglen rammer smerten, er det ikke sikkert, at den rammer medfølgende fænomener.

Kompleksiteten i den kroniske smertes struktur kalder nok også på mere sammensatte behandlings- og forskningsteams end dem, vi i hovedreglen har til rådighed på nuværende tidspunkt. ■