

KUNGL. VETENSKAPS-
OCH VITTERHETS-SAMHÄLLET
I GÖTEBORG

VARFÖR GÖR DET ONT?

**Reflektioner över smärta ur medicinskt och
mänskligt perspektiv**

av

BJÖRN RYDEVİK

Särtryck
ur

ÅRSBOK 2012



Bakgrund

Smärta är den vanligaste orsaken att människor söker sjukvård. Aktuella epidemiologiska data från USA visar att fler än 115 miljoner människor rapporterar att de upplever smärta någonstans i kroppen under veckor eller månader (Pizzo & Clark 2012). Punktprevalensen av smärttillstånd är 15-50% enligt olika undersökningar och vanliga sådana tillstånd är muskuloskeletal smärta (t.ex. ryggsmärta och ledvärk), huvudvärk och buksmärtor. De totala samhällskostnaderna för smärta i USA, inkluderande alla sjukvårdskostnader (direkta kostnader) samt sjukskrivning och produktionsbortfall (indirekta kostnader) har på senare år uppskattats till ca 600 miljarder dollar per år. Dessa samhällskostnader för smärta är högre än de sammanlagda motsvarande årliga kostnaderna i USA för cancer, diabetes och hjärtsjukdomar.

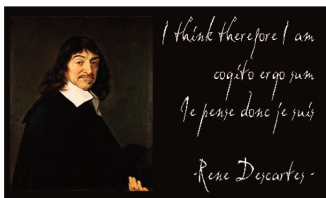
Definitioner, etymologi och historiska aspekter

Den internationella vetenskapliga sammanslutningen för forskning kring smärta, IASP (International Association for the Study of Pain), definierar smärta på följande sätt:

”Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage.”

Det är värt att notera att definitionen således framhåller att smärta inte enbart är ett sensoriskt fenomen utan även en emotionell upplevelse. Dessutom bör noteras att smärta inte behöver vara beroende på vävnadsskada; smärta kan utgöras av en upplevelse av vävnadsskada utan att sådan skada faktiskt föreligger. Definitionen av smärta enligt IASP framhåller således bl.a. smärtupplevelsens subjektiva karaktär, vilket i sin tur kan förklara svårigheterna att objektivt mäta och kvantifiera smärta.

Det svenska ordet smärta är härlett från tyskans "Schmerz". Engelskans "pain" har sitt ursprung i begreppet "punishment" som det användes på 1300-talet, särskilt i betydelsen straff eller bestraffning för begånget brott. Det finns även hållpunkter för att begreppet "pain" på 1300-talet användes för att beskriva ett tillstånd man känner om man är skadad och för att beskriva motsatsen till att känna sig nöjd och tillfreds (Rey 1998). I gammalfranska fanns ordet "peine", som i sin tur anses komma från det latinska ordet "poena": straff eller bestraffning. "Poena" förekommer även i det engelska ordet "subpoena", stämning eller kalla inför rätta. Poine (eller poena) var en företeelse eller en personifiering för hämnd i den grekiska mytologin.



René Descartes (1596-1650)

I gamla kulturer ansågs sjukdom och smärta utgöra bestraffning för olika mänskliga tillkortakommanden. Man kunde förstå smärta som uppstod till följd av yttre skador, t.ex. sår och frakturer, men det var på den tiden uppenbarligen svårare att förstå uppkomst och orsak till smärta som uppstod inne i kroppen.



Bild 1. Enligt René Descartes uppkom smärta genom att "eldpartiklar" transporterades genom "nervbanan" från skadad vävnad till hjärnan.

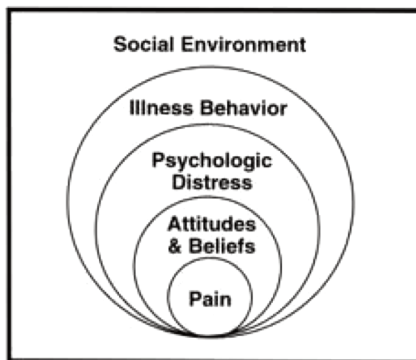


Bild 2. Enligt den biopsychosociala smärtmodellen (Waddell m.fl.) kan smärta och smärtupplevelse gradvis påverkas av psykologiska faktorer och olika omgivningsfaktorer.

René Descartes (1596-1650), fransk vetenskapsman och filosof, beskrev hur man på hans tid uppfattade smärta som kroppsligt fenomen. Smärta ansågs uppkomma genom skada på t.ex. en fot varvid "eldpartiklar" transporterades genom nervtrådar till hjärnan (bild 1). Denna grundprincip enligt Descartes gäller fortfarande men vi har numera en utvidgad förståelse av hur smärta och smärtupplevelse även kan påverkas av bl.a. genetiska faktorer samt personers psykologiska egenskaper och av omgivande sociala faktorer. Begreppet "biopsykosocial" smärtmodell (bild 2) introducerades av Gordon Waddell och medarbetare (Waddell 2004). Denna modell, som fr.a. är tillämpad inom klinisk forskning rörande ryggsmärtor, har möjliggjort en fördjupad insikt i samspel inklusive tidsrelationer mellan smärta, smärtupplevelse, psykologisk stress och sociala omgivningsfaktorer. Den biopsykosociala smärtmodellen har fått konkreta tillämpningar när det gäller rehabilitering av personer med t.ex. långvarig ryggsmärta, genom att man inte enbart fokuserar på den fysiska smärtkomponenten utan även på att identifiera och hantera eventuella psykosociala faktorer.

Smärta och upplevelsen av smärta är ett vanligt förekommande motiv inom konsten. Den mexikanska konstnären Frida Kahlo (1907-1954) har i sin konst illustrerat upplevelsen av svår, långvarig smärta. Hon drabbades av polio i barnåren och var dessutom med om en svår trafikolycka vid 18 års ålder då hon ådrog sig en svår ryggskada. Hon utvecklade ett mycket besvärligt och livslångt smärttillstånd som hon bl.a. illustrerade i ett av sina kända verk (bild 3). Hon be-

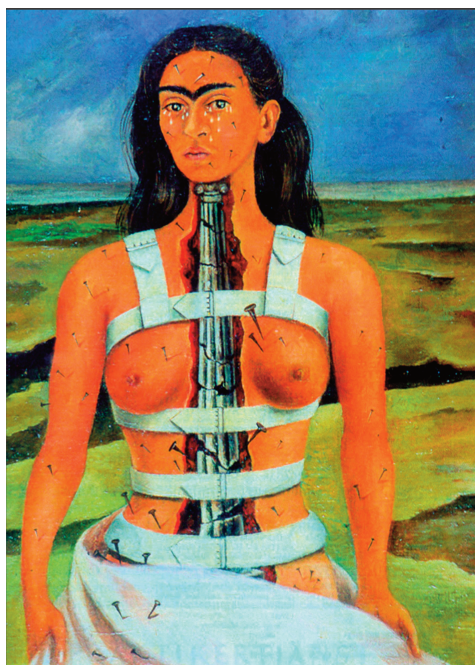


Bild 3. Självporträtt av den mexikanska konstnären Frida Kahlo, som led av livslånga smärtor efter en trafikolycka med svår ryggskada.

Från Museo Dolores Olmedo, Mexico City.

skrev även sin smärtupplevelse på följande sätt: *“They thought I was a surrealist, but I wasn’t. I never painted dreams. I painted my reality”*. En del av Frida Kahlos verk visades på Konstmuseet i Göteborg under 2011.

Kirurgiska ingrepp är definitionsmässigt förenade med smärta och smärtupplevelse för patienten. Detta var ett stort och för kirurgin begränsande problem fram till 1846, när för första gången en smärtfri tandextraktion genomfördes under eternarkos, vilket skedde vid Massachusetts General Hospital i Boston, under ledning av William T.G. Morton (1819-1886). Denna händelse, som utgjorde ett mycket stort medicinskt genombrott, möjliggjorde en snabb och dynamisk utveckling av kirurgin och begreppet anestesi infördes. Till minnet av införandet av eternarkos finns i Boston Public Garden ett s.k. ”Ether Monument”. Modern anestesi utnyttjar en kombination av injicerade och inhaleda medel för att uppnå en fullgod och säker anestesi. Utvecklingen inom detta område har varit betydande och idag kan omfattande kirurgiska ingrepp utföras smärtfritt och med stor säkerhet. I detta sammanhang bör även nämnas lokalanestesi, som infördes under 1940-talet med användande av ämnet lidocain, som utvecklades av den svenske forskaren Nils Löfgren. Lokalanestesi användes numera rutinmässigt inom bl.a. tandvård och vid vissa kirurgiska ingrepp på extremiteterna.

Smärta, genetiska faktorer och nikotinbruk

Smärta är alltså den vanligaste orsaken att personer söker sjukvård, men samtidigt föreligger stora skillnader mellan individer rörande t.ex. hur ofta man upplever smärta, om smärtan är kort- eller långvarig liksom graden av smärta. Aktuell forskning talar för att risken för att utveckla långvariga smärttillstånd har en komplex genetisk bakgrund (Young och medarbetare 2012). Djurexperimentell forskning och test av kandidatgener hos människa har givit insikt i hereditära aspekter på smärta och ett antal gener har identifierats vilka synes ha betydelse för smärtekänslighet och benägenhet att utveckla långvariga smärttillstånd. Fortsatt forskning inom detta område kan förväntas leda till kliniskt relevanta resultat inom de närmaste åren.

Nikotin kan påverka smärta och smärtupplevelse. Experimentella studier på djur och människor har visat att nikotin har analgetiska (smärtlindrande) egenskaper. Sådana observationer kan tyckas stå i motsats till epidemiologiska studier, som visar att tobaksrökning är en riskfaktor för

att utveckla långvariga smärttillstånd, men aktuell forskning har bl.a. visat att personer som är cigaretrökare uppvisar tecken på förändrade neuroendokrina och smärtfysiologiska processer på receptornivå i nervsystemet; sådana förändringar kan ge en ökad smärtupplevelse (Shi och medarbetare 2010). Således har nikotin på kort sikt en smärtinhiberande effekt, men vid långvarigt bruk kan effekten bli den motsatta, vilken kan leda till ökad risk för utveckling av långvariga smärttillstånd, t.ex. ryggsmärta, hos cigaretrökare genom att nikotinet på sikt potentierar smärtupplevelsen. I detta sammanhang kan också nämnas att cigaretrökning visats vara en negativ faktor när det gäller resultaten vid kirurgisk behandling av smärttillstånd i ryggen, t.ex. spinal stenos, en form av nervinklämning i ryggraden (Pearson och medarbetare 2012).

Smärtmekanismer och upplevelser av smärta

Smärta kan uppkomma i alla vävnader och organ som är försedda med nervförsörjning (innerverade), vilket är i stort sett alla strukturer i kroppen. I detta sammanhang kan nämnas att kroppens största avaskulära struktur, kärnan (nucleus pulposus) i intervertebraldiskarna, saknar inte enbart blodkärl utan även innervation, men nucleus pulposus kan trots dessa förhållanden framkalla ischiassmärta i samband med diskbräck, genom att nucleus pulposus påverkar intilliggande nervrot i ryggen genom mekanisk kompression och biokemiska mekanismer (se nedan).

I kliniska sammanhang skiljer man inte på enbart akut och långvarig smärta, utan även om smärtan hos en patient är ”nociceptiv” (smärta som beror på skada eller sjukdom i vävnader, förutom i nervsystemet) eller ”neuropatisk” (smärta som beror på skada eller sjukdom i nervsystemet). Denna distinktion är viktig eftersom behandlingen av nociceptiv och neuropatisk smärta skiljer sig åt, t.ex. vad gäller möjligheterna till farmakologisk terapi. Generellt är nociceptiva smärttillstånd, t.ex. smärta i samband med skador och sjukdomar i olika vävnader i rörelseorganen, nack-skuldersmärta och ryggsmärta tillgängliga för behandling med olika typer av perifert och/eller centralt verkande smärtlindrande läkemedel. Neuropatiska smärttillstånd, t.ex. smärta efter skada på nerver i extremiteter eller ischiassmärta vid diskbräck, är mer svårbehandlade farmakologiskt eftersom flertalet analgetiskt verkande läkemedel inte är verksamma vid sådana smärttillstånd, inte ens morfin och mor-

finliknande preparat, vilka annars har en mycket stark analgetisk effekt. Forskning kring hjärnans roll vid långvariga smärttillstånd med användande av funktionell magnetkamerateknik (fMRI) har kunnat visa och kvantifiera förändringar i smärtrelaterade områden av hjärnbarken. Man har även med sådan teknik kunna påvisa ett neuroanatiskt korrelerat i hjärnan till en ökad känslighet för perifera smärtstimuli, som ofta ses vid t.ex. långvarig muskuloskeletal smärta. Sådan ökad smärtekänslighet, kallad sensitisering, och kan ha såväl perifera som centralnervösa mekanismer.

Diskbråck och ischias

Diskbråck som orsak till ischiassmärta beskrevs första gången 1934 i den amerikanska vetenskapliga tidskriften *New England Journal of Medicine* av neurokirurgen Jayson Mixter och ortopedkirurgen Joseph Barr (Mixter och Barr 1934). Innan dess hade man uppfattningen att ischiassmärta berodde på lokal sjukdomsprocess i ischiasnerven i låret, utan någon egentlig relation till ryggen, varav benämningen ischias som anatomiskt kan härledas till sittbenet, os ischii. Ischias som kliniskt tillstånd är dock känt sedan lång tid tillbaka. Redan Hippokrates beskrev ischias i sina skrifter. Den engelska benämningen av ischias är "sciatica" och användes av William Shakespeare (1564-1616) som i "Timon of Athens" (akt 4, scen 1) skriver "*Thou could sciatica, cripple our senators that their limbs may halt as lamely as their manners*". Ingen tycks dock känna till om det är Shakespeare som införde begreppet "sciatica" eller om han tagit det från annat håll.

Personer med diskbråck i ländryggen har ofta ryggsmärta som en del i symptom bilden, men det är oftast den i benet utstrålande ischiassmärta som är den mest uttalade smärtproblematiken. Det finns anledning att förmoda att den lokala ryggsmärtan är av nociceptivt ursprung, medan ischiassmärta är av neuropatisk karaktär. Mixter och Barr (1934) menade att ischiassmärta vid diskbråck beror på att diskbråcket mekaniskt komprimerar intilliggande nervrot och som stöd för sin uppfattning framhöll man bl.a. att kirurgiskt avlägsnande av diskbråcket (och därmed den mekaniska nervkompressionen) kunde leda till att ischiassmärta lindrades eller försvann. Senare började dock kliniska observationer publiceras där man hade noterat att man med magnetresonanstomografisk (MRT) undersökning av ryggen kunde påvisa att diskbråck kunde före-

ligga utan att personen hade vare sig ryggsmärta eller ischias, s.k. ”tysta diskbräck” (Boden och medarbetare 1990). Sådana kliniska observationer, tillsammans med vissa grundbiologiska iakttagelser, ledde fram till att en hypotes formulerades i vår forskargrupp vid Göteborgs universitet att diskvävnad (nucleus pulposus) genom biologiska mekanismer skulle kunna framkalla förändringar i intilliggande nervrot i samband med diskbräck så att nervroten på detta sätt blev ”irriterad” och därmed sensibiliserad, vilket skulle kunna leda till att mekanisk nervrotskompression gav upphov till utstrålade ischiassmärta. Bakom denna hypotes låg även observationen att mekanisk deformation av normal, icke skadad nervvävnad, t.ex. nervrot, inte framkallar smärta, medan irriterad nervrot är mycket känslig för mekanisk deformation, t.ex. kompression, som i sådana fall kan ge upphov till kraftig utstrålade ischiassmärta.

Vår forskargrupp initierade i början av 1990-talet, med utgångspunkt i ovan nämnda hypotes, experimentella studier för att analysera eventuella effekter av diskvävnaden (nucleus pulposus) på ryggens nervrötter. I en inledande studie kunde vi visa att närvaro av nucleus pulposus intill nervrötter, utan samtidig mekanisk nervrotskompression, kunde framkalla uttalade strukturella och funktionella förändringar i nervrötterna (Olmarker och medarbetare 1993). I en serie fortsatta studier har vi därefter analyserat dels de mekanismer genom vilka den nucleus pulposus-inducerade nervskadan uppkommer, dels vilka substanser i nucleus pulposus som orsakar eller initierar denna nervskada (Olmarker och medarbetare 1995, Olmarker och Rydevik 2001, Olmarker och medarbetare 2011). Dessa studier har bl.a. visat att nucleus pulposus kan inducera permeabilitetsökning i nervrotens mikrokärlbädd med åtföljande svullnad (ödem) i nervroten samt ge uppkomst av inflammatoriska celler i nervroten. Denna art av vävnadsförändringar synes vara relaterade till frisättningen av olika pro-inflammatoriska cytokiner från diskvävnaden vid diskbräck, t.ex. tumörnekrosfaktor (TNF). Den pro-inflammatoriska cytokinen TNF (bild 4) har ett flertal biologiska effekter och synes vara en nyckelsubstans när det gäller diskbräck, nervrotspåverkan och ischias (Myers och medarbetare 1999, Olmarker och medarbetare 2011). Det har också visats djurexperimentellt att farmakologisk inhibering av TNF kan minska eller förhindra de negativa effekterna av nucleus pulposus på nervfunktionen (Olmarker och Rydevik 2001). På basen av sådana djurexperimentella observationer har under de senaste åren kliniska studier

TNF – neurobiologiska effekter

- TNF är en pro-inflammatorisk cytokin
- TNF uppregleras vid nervskada
- TNF kan inducera nervskada och neuropatisk smärta
- Blockering av TNF kan reducera nervskada och neuropatisk smärta
- Behandling med anti-TNF-preparat har visats vara effektiv i experimentella studier av neuropatisk smärta

Bild 4. Sammanfattning av neurobiologiska effekter av den pro-inflammatoriska cytokinen tumörnekrosfaktor, TNF. För referenser, v.g. se texten.

initierats, i vilka effekterna av TNF-hämmande läkemedel vid diskbråck och ischias utvärderats. Anti-TNF-substanser har under det senaste årtiondet utvecklats till att bli mycket framgångsrikt använda läkemedel vid bl.a. reumatoid artrit och tarmsjukdomen Morbus Crohn. Vid diskbråck och ischias har inledande kliniska studier visat preliminära resultat som talar för en positiv effekt vid subkutan injektion av den lösliga receptorn eta-

nercept för att blockera TNF (Cohen och medarbetare 2009). Ytterligare klinisk forskning fordras för att fastställa om sådan anti-TNF-behandling kan införas i sjukvården som ett alternativ och komplement till övriga behandlingsmöjligheter vid diskbråck och ischias.

Referenser:

- Boden SD, Davis DO, Dina TS, Patronas NJ, Wiesel SW. *Abnormal magnetic resonance scans of the lumbar spine in asymptomatic subjects. A prospective investigation.* J Bone Joint Surg Am 1990; 72(3): 403-408
- Cohen SP, Bogduk N, Dragovich A, Buckenmaier CC 3rd, Griffith S, Kurihara C, Raymond J, Richter PJ, Williams N, Yaksh TL. *Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response and preclinical safety of transforaminal epidural etanercept for the treatment of sciatica.* Anaesthesiology 2009; 110(5):1116-1126.
- Giesecke T, Gracely RH, Grant MA, Nachemson A, Petzke F, Williams DA, Clauw DJ. *Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain.* Arthritis Rheum. 2004; 50(2):613-23.
- Mixer WJ, Barr JS. *Rupture of the intervertebral disc with involvement of the spinal canal.* N Engl J Med 1934; 211:210-215
- Myers R, Wagner R, Sorokin LS. *Hyperalgesic action of cytokines on peripheral nerves.* In: Watkins LR, Maier SF (eds): Cytokines and Pain. Basel, Birkhäuser Verlag, 1999, pp 133-157.
- Olmarker K, Rydevik B, Nordborg C. *Autologous nucleus pulposus induces neurophysiologic and histologic changes in porcine cauda equina nerve roots.* Spine 1993; 18(11): 1425-1432

- Olmarker K, Blomquist J, Strömberg J, Nannmark U, Thomsen P, Rydevik B. *Inflammatory properties of nucleus pulposus*. Spine 1995; 20(6): 665-669
- Olmarker K, Rydevik B. *Selective inhibition of tumor necrosis factor-alpha prevents nucleus pulposus-induced thrombus formation, intraneural edema, and reduction of nerve conduction velocity: possible implications for future pharmacologic treatment strategies of sciatica*. Spine 2001;26(8):863-869.
- Olmarker K, Rydevik B, Kikuchi S, Myers. *Sciatica and nerve root pain in disc herniation and spinal stenosis*: In: Herkowitz HN, Garfin SR, Eismont FJ, Bell GR (eds): Rothman-Simeone The Spine, Elsevier-Saunders, Philadelphia, 2011, pp 129-145
- Pearson A, Lurie J, Tosteson T, Zhao W, Abdu W, Weinstein JN. *Who Should Have Surgery for Spinal Stenosis? Treatment Effect Predictors in SPORT*. Spine 2012; 37(21):1791-1802
- Pizzo PA, Clark NM. *Alleviating suffering: pain relief in the United States*. N Engl J Med 2012; 19;366(3):197-199
- Rey, R. *The history of pain*. 1998. Harvard University Press, Boston.
- Shi Y, Weingarten TN, Mantilla CB, Hooten WM, Warner DO. *Smoking and Pain. Pathophysiology and clinical implications*. Anesthesiology 2010; 113:977-999
- Young EE, Lariviere WR, Belfer I. *Genetic basis of pain variability: recent advances*. J Med Genet 2012 49: 1-9
- Waddell G. *The Back Pain Revolution*. 2nd Edition, 2004. Elsevier Science Limited, London.

Föreläsning vid högtidssammankomsten den 24 januari 2012.

Björn Rydevik är professor i ortopedisk kirurgi vid Göteborgs universitet. Han var Kungl. Samhällets ordförande under 2011.

