

Smerter og depression

Læge Lise Gormsen, professor Troels Staehelin Jensen, overlæge Flemming Winther Bach & professor Raben Rosenberg

Århus Sygehus, Dansk Smerteforskningscenter, og Psykiatrisk Hospital i Århus, Center for Psykiatrisk Grundforskning

Smerter og depression optræder ofte samtidig. Deprimerede patienter har ofte smerter, og kroniske smertepatienter er ofte deprimerede. Denne komorbiditet har været kendt siden 1950'erne og har gennem årene været studeret fra forskellige vinkler. I denne statusartikel vil vi først fokusere på smerteoplevelsen hos deprimerede patienter, dernæst på depression hos kroniske smertepatienter og endelig diskutere et fælles neurobiologisk grundlag for smerter og depression.

Smerter hos deprimerede patienter

Smerter og depression

Forekomsten af smerter hos deprimerede patienter varierer fra 13% til 100% [1]. Smerterne stammer oftest fra hovedet, maven, brystet, leddene eller ryggen eller er generaliserede og uspecifikke. Kvinder og ældre har hyppigere smerter end andre grupper, og smerterne øges med en stigende grad af depression. Diffuse smerter ses hyppigt ved depression [2, 3], og hvis smerterne dominerer, er der risiko for at overse en depressiv tilstand. Smerter optræder især hos patienter, der i tidligere udgaver af diagnosesystemet havde diagnosen neurotisk, reaktiv eller atypisk depression [4].

Smertetærskler og depression

Flere smerteparametre er undersøgt hos depressive: Smertedetektionstærsklen er defineret som intensiteten af en stimulation, f.eks. tryk, kulde eller varme, der opleves som ubehagelig, og smertetolerancetærsklen er defineret som intensiteten af en stimulation, hvor yderligere stimulation ikke kan tåles. En nærliggende hypotese er, at smertetærsklerne er reducerede under en depression, men i litteraturen tegnes der et mere komplekst billede. Smertetærsklerne er oftest observeret at være forhøjede [5], men mindskede [6] eller uændrede [7] smertetærskler er også beskrevet i eksperimentelle undersøgelser.

Smertetærskelmålene hos deprimerede patienter er afhængige af det kliniske billede, køn og hvilke smertestimuli, patienterne udsættes for. Ved elektriske stimuli (svage elektriske stød på huden, muskler eller nerver) er smertetærsklerne højere hos deprimerede end hos raske personer. Kvinder har lavere smertetærskler end mænd. Depressive patienter med angstsymptomer har lavere smertetærskler end patienter med

psykotiske symptomer. Det er interessant, at deprimerede patienter, der klager over smerter, ikke har lavere tærskelværdier end dem, der ikke klager over smerter. Tendenserne er de samme for smertemål med termale stimuli (varme- eller kuldepåvirkninger af huden). Resultaterne med trykstimuli (tryk på huden, muskler eller knogler) viser derimod et mere komplekst mønster. *Schreiber et al* [6] fandt en stigning af smertetærsklerne efter bedring af depression, hvorimod *Gormsen et al* [7] fandt uændrede tryksmertetærskler. *Gormsen et al* [7] fandt ved *cold pressor*-testen (et isvandbad på 1°C med cirkulation, hvori en ekstremitet placeres), at tolerancetærsklen var lavere hos deprimerede end hos kontrolpersonerne, men tærsklen ændredes ikke ved bedring i patienternes depression.

Smerter er således hyppige hos deprimerede, men kan ikke simpelt forklares ved lave smertetærskler. Trods metodologiske problemer med varierende definitioner og metoder til måling af smerte, ses det i litteraturen, at deprimerede patienter har højere smertetærskler end raske personer, og at kvinder har lavere tærskler end mænd.

Depression hos kroniske smertepatienter

Forekomsten af depression hos kroniske smertepatienter varierer fra 1,5% til 100% [3]. Rygsmerterpatienter har f.eks. 3-4

Smerteoplevelse hos patienter med depression

Smerter: Ses især hos kvinder, ældre og patienter med svær depression.

Smertetærskler: Smertetærsklerne er oftest fundet at være højere hos deprimerede end hos raske personer, men lavere eller uændrede smertetærskler er også observeret.

Konklusion: Smerterne kan ikke enkelt forklares med lave smertetærskler hos deprimerede patienter. Varierende målemetoder giver stor variation i forekomsten af smerter hos deprimerede patienter.

Depression hos kroniske smertepatienter

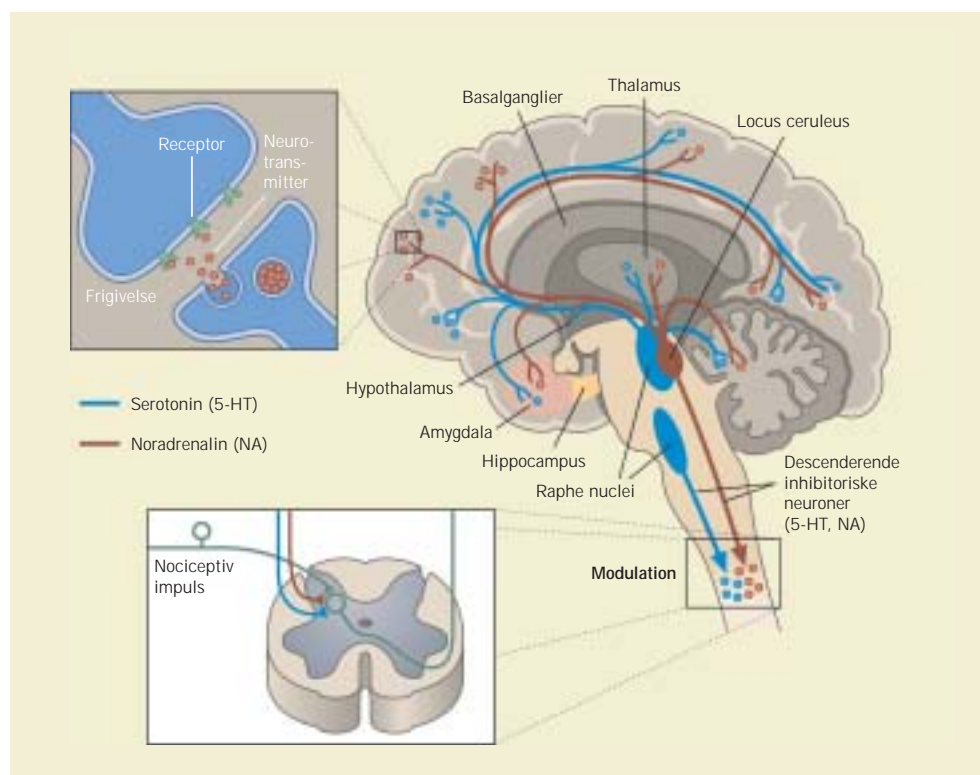
Risikoparametre for depression: Smerternes ætiologi, kort uddannelse, civilstatus som enlig, at være kvinde, psykiatrisk anamnese i familien, specifikke personlighedstræk og arbejdsløshed.

Konklusion: Smertepatienter er en meget heterogen gruppe, og varierende målemetoder giver stor variation i forekomsten af depression.

Det neurobiologiske grundlag for smerter og depression

Involvering af monoaminerne (serotonin og noradrenalin) og hypothalamus-hypofyse-binyrebark-aksen er muligvis den fælles patofysiologi bag smerter og depression.

Figur 1. Serotonin og noradrenalin i hjernen og rygmarven.



gange større risiko for at få depression end normalbefolkningen, og patienter med reumatoid arthritis har dobbelt så stor risiko for at få depression som normalbefolkningen. Langvarige smerter er ofte associeret med en høj depressionsscore. Variabler som kort uddannelse, civilstatus som enlig, at være kvinde, psykiatrisk anamnese i familien, specifikke personlighedstræk og arbejdsløshed anses for at være risikofaktorer for udvikling af depression hos kroniske smertepatienter. En anden vigtig variabel er smerternes ætologi. Smertepatienter, hos hvem en organisk årsag ikke kan påvises, er yngre, ugift og bedre uddannede end dem, der havde organisk verificerbare smertetilstande. Schaffer *et al* viste i 1980, at patienter med en ikkeorganisk årsag til smertetilstanden havde flere psykiatriske diagnoser, og 54% var deprimerede, hvorimod kun 14% af patienterne med organiske lidelser var deprimerede. Endvidere havde 86% af patienterne med ikkeorganiske smerter depression i familien mod kun 43% af dem med organiske smertesyndromer og 10% af de raske. Dette diskuteres bl.a. i forbindelse med »nyere smertediagnoser«, f.eks. whiplash og fibromyalgi. Kivioja *et al* viste i 2004, at kroniske whiplashpatienter har en højere præmorbiditet og morbiditet for psykiatriske lidelser, især depression, end patienter, der bliver raske efter en whiplashlæsion. Dette tyder på, at depression kan disponere for kronisk whiplashsyndrom. Baggrunden for den store variation af depression blandt kroniske smertepatienter er gruppens heterogenitet og forskellige metoder til måling af depression.

Det neurobiologiske grundlag for smerter og depression

En nærliggende forklaring på den høje komorbiditet mellem smerter og depression er, at de er udtryk for et patofysiologisk fællesskab. En af de klassiske hypoteser om depression er den såkaldte monoaminhypotese, hvori man antager, at tilstanden er udtryk for ændringer i hjernens neurotransmitterfunktion især serotonin (5-HT) og noradrenalin (NA). Monoaminteorien bygger på neurofarmakologiske observationer blandt andet af effekten af tricykliske antidepressiva (TCA), serotonin- og noradrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI) eller selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI) på depression. Mekanismen for depression er dog mere kompleks end en simpel forstyrrelse af monoamintransmitterfunktionen, som tidligere antaget [8]. Monoaminerne projicerer således (Figur 1) via rafekerne i medulla oblongata og locus ceruleus til en række kortikale områder inklusive den frontale cortex og til hypothalamus, det limbiske system (herunder hippocampus), cerebellum og basalganglierne. Dysfunktioner i de forskellige projektioner er baggrunden for de forskellige symptomer, der er associeret med depression, såsom psykomotorisk hæmning, nedtrykthed og søvnforstyrrelser. Andre neurotransmittere som dopamin og acetylcholin kan også være væsentlige. Det er velkendt, at livsbegivenheder har betydning for depressive faser. Man har ved nogle magnetisk resonansundersøgelser vist atrofi af hippocampus hos nogle deprimerede patienter, som ofte har høje niveauer af kortisol i blodet. Hippocampus har ud over stor betydning for de kognitive

processer en hæmmende funktion af hypothalamus-hypofyse-binyrebark-aksen (HPA-aksen). Forhøjede niveauer af kortisol er neurotoksiske, og det er muligt, at dette forklarer atrofi af hippocampus. Tidlig opsporing og behandling af depression bliver derfor vigtig for forebyggelse af hjerneskader [9].

Det er særlig interessant, at samme neurotransmittere og områder i hjernen er involveret i smertesansningen. Neuroner indeholdende 5-HT og NA projicerer fra locus ceruleus i hjernestammen ned i rygmargen, hvor modulationen af nociceptive input foregår (Figur 1). Resultaterne af tidligere danske undersøgelser tyder på, at patienter med neuropatiske smerter har en dysfunktion i deres inhibitoriske kontrol i disse descendende nervebaner i rygmargen. Dette resulterer dels i deres smertetilstand og dels i en høj sensitivitet for smertefulde stimuli, der er karakteristisk for kroniske smertetilstande [10]. Det er veldokumenteret, at TCA og SNRI kan reducere smertesansningen hos patienter med kroniske smerter med eller uden depression. Antidepressivas smerteregulerende funktion er derfor sandsynligvis forårsaget af en øget aktivitet i den inhibitoriske kontrol af de descendende monoaminerge baner.

Den affektive bearbejdning af smerten menes at foregå via kortikale projektioner fra: 1) locus ceruleus (noradrenalin), 2) dorsal og median raphe nucleus (serotonin), 3) substantia nigra (dopamin) og 4) nucleus basalis i substantia innominata (acetylkolin). Centralt i den affektive bearbejdning af smerter er de noradrenerge neuroner (Figur 1). Af speciel interesse er projektioner til hypothalamus, især den hypothalamiske paraventriculære nucleus (PVN), der er et overordnet center for HPA-aksen. Aktivering af HPA-aksen medfører et stressrespons med neurale og endokrinologiske forandringer, blandt andet forhøjede kortisolniveauer. Disse processer kan lede til emotionel negativ indflydelse af smerteoplevelsen.

Der er således holdepunkter for, at smerter og depression har en delvist fælles patofysiologi. Resultaterne af de i litteraturen beskrevne omfattende dyreeksperimentelle og kliniske undersøgelser støtter antagelsen om, at forandringer i den neuronale aktivitet i 5-HT- og NA-synapserne ændrer smertesensitivitet, stressrespons og depression. Antidepressiv medicin kan derfor reducere symptomer, der både er associeret med depression og med smerte, gennem indvirkning både i hjernen og rygmargen. Mulige årsagssammenhænge er derfor, at depressive symptomer både kan være følger af kroniske smerter og resultatet af en langvarig stress- og belastningstilstand. Det er også muligt, at smerte er et hidtil upåagtet kardinalsymptom i depression, idet den emotionelle bearbejdning af smerte er forandret under depression. Det er endelig muligt, at smerter og depression kan have fælles genetiske faktorer, og at fænotypen er afhængig af en række variabler som køn, alder og somatisk sygdom. Dette er dog utilstrækkeligt belyst. Der er derfor behov for yderligere patofysiologiske og kliniske studier.

Konklusion og fremtidige perspektiver

Smerter og depression er et hyppigt forekommende og komplekst klinisk problem, men der er væsentlige mangler i vor teoretiske forståelse af denne komorbiditet. Divergerende forskningsresultater skyldes især metodologiske forhold som heterogene grupper af patienter med smerter og depression, der studeres med forskellige metoder. På et neurobiologisk plan er fælles forstyrrelser i de mekanismer, der regulerer smerter, grundstemning og emotioner, en nærliggende teoretisk forklaring. Involvering af serotonin, noradrenalin og HPA-aksen er central i patofysiologien af både depression og smerter. Fremtidige undersøgelser af forandringer i smerteoplevelsen og depression efter behandling med monoaminergmodulerende medicin kunne få betydning for forståelsen af sygdomsmekanismerne. Dette kunne på længere sigt få betydning for behandling, tidlig opsporing og forebyggelse af smerte og depression hos både deprimerede patienter og smertepatienter.

Korrespondance: Lise Gormsen, Dansk Smerteforskningscenter, Århus Sygehus, DK-8000 Århus C. E-mail: lise.gormsen@ki.au.dk

Antaget: 16. februar 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

- Roy R, Thomas M, Matas M. Chronic pain and depression: a review. *Compr Psychiatry* 1984;25:96-105.
- Lepine JP, Briley M. The epidemiology of pain in depression. *Hum Psychopharmacol* 2004;19(suppl 1):3-7.
- Bair MJ, Robinson RL, Katon W et al. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med* 2003;163:2433-45.
- Romano JM, Turner JA. Chronic pain and depression: does the evidence support a relationship? *Psychol Bull* 1985;97:18-34.
- Dickens C, McGowan L, Dale S. Impact of depression on experimental pain perception: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosom Med* 2003;65:369-75.
- Schreiber S, Shmueli D, Grunhaus L et al. The influence of electroconvulsive therapy on pain threshold and pain tolerance in major depression patients before, during and after treatment. *Eur J Pain* 2003;7:419-24.
- Gormsen L, Ribe AR, Raun P et al. Pain thresholds during and after treatment of severe depression with electroconvulsive therapy. *Eur J Pain* 2004;8:487-93.
- Stahl SM. Symptoms and circuits, part 1: major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1282-3.
- Videbech P, Petersen TH. Depression, stress og hjernefunktion. *Ugeskr Læger* 2001;163:6568-72.
- Witting N, Svensson P, Jensen TS. Differential recruitment of endogenous pain inhibitory systems in neuropathic pain patients. *Pain* 2003;103:75-81.