

# Kroniske postoperative smerter

Professor Troels Staehelin Jensen & professor Henrik Kehlet

Århus Universitetshospital, Neurologisk Afdeling &  
Dansk Smerteforskningscenter, og  
H:S Rigshospitalet, Juliane Marie Center,  
Forskningsenhed for Kirurgisk Patofysiologi

Kroniske smerter udgør et stort sundhedsmæssigt og socialt problem. Det angives, at omkring 20% af den voksne befolkning i en række vestlige lande lider af kroniske moderate til svære smerter, som i betydelig grad forværrer deres livskvalitet [1]. Kroniske smerter har ikke sædvanligvis været sat i forbindelse med operative indgreb, men i nyere undersøgelser er det påvist, at kroniske postoperative smertetilstande er langt hyppigere end hidtil antaget [2], og det gælder ikke blot smerter efter større kirurgiske indgreb, men også smerter efter mindre operationer som herniotomi, mastektomi og hysterektomi. I denne statusartikel præsenteres epidemiologiske, kliniske og patofysiologiske forhold ved kroniske postoperative smerter, og der gives forslag til behandlingsmæssige og profylaktiske foranstaltninger.

## Epidemiologi

Den eksakte hyppighed af kroniske postoperative smerter har været sparsomt belyst. Resultaterne af nyere prospektive undersøgelser og anvendelse af kirurgiske databaser har imidlertid givet mulighed for at vurdere hyppigheden af kroniske smerter. Efter herniotomi ses kroniske smerter med konsekvens for social aktivitet hos ca. 10% [3]. Efter amputation ses smerter hyppigere (30-75%), men kun hos 5-10% er der tale om svære postamputationssmerter i form af stumpmerter eller fantomsmerter i den manglende legemsdel [4]. Brystoperation med enten lokal fjernelse af tumor eller total mastektomi medfører kroniske smerter hos 30-50%, og igen hos 5-10% synes der at være tale om svære smerter [5]. Lignende frekvenser findes for en række andre indgreb [3, 6]. Det ser således ud til, at svære kroniske smerter forekommer med en frekvens på 5-10%, og dette er tilsyneladende uafhængigt af det operative indgrebs størrelse og lokalisation, om end risikoen synes at være relateret til forekomsten af større nerver i operationsområdet.

## Det kliniske billede

Kroniske smerter efter operation er smerter, der persisterer mere end seks måneder efter det kirurgiske traume. I den akutte postoperative fase er det kliniske billede domineret af spontane hvilesmerter lokaliseret i det kirurgiske område og episoder af gennembrudssmerter fra selve operationssåret

og det omkringliggende væv. De provokerede smerter vil selsagt være afhængige af den foretagne operation: Således ses respirationsrelaterede smerter efter torakotomi, ved abdominale operationer er der smerter i forbindelse med øget gastrointestinal aktivitet, bevægelsesfremkaldte smerter ses efter ortopædkirurgiske indgreb, og undertiden ses berøringsudløste smerter efter hudtransplantation. Gennembrudssmerter kan persistere længe efter, provokationen er ophørt, og dermed sløre det kliniske billede med uskarp afgrænsning mellem spontan og provokeret smerte. Hvis smerten går over i en kronisk fase, ses en tilsvarende opdeling i spontan og provokeret smerte. I den kroniske fase er det kliniske billede mere disperst og til dels afhængigt af patogenesen til smertetilstanden (Tabel 1).

## Patofysiologi

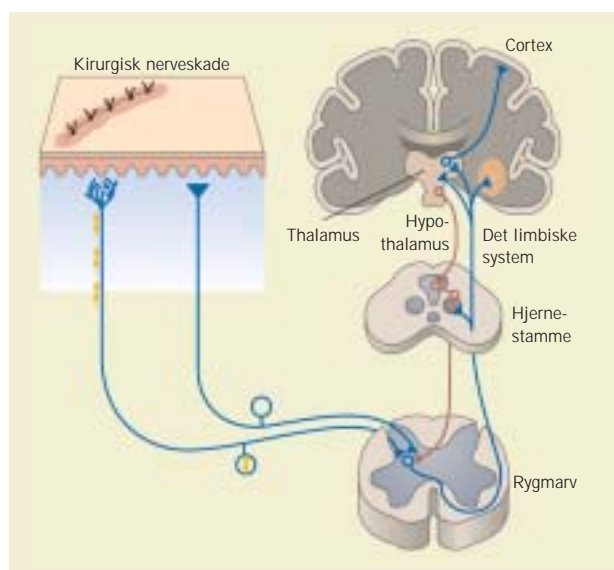
Mekanismen for kroniske postoperative smerter er uklart belyst, men en inflammatorisk og en neurogen genese forekommer at være mest nærliggende [6].

## Inflammation

I den akutte fase efter kirurgi ses en inflammatorisk reaktion med øget følsomhed for stimuli i det operative område som følge af frisætning af en række inflammatoriske og algogene substanser, der sensibiliserer nerveenderne i det traumatiserede væv. Sekundært til denne perifere sensibilisering optræder en central sensibilisering i centralnervesystemets neuroner med heraf følgende øget respons på normale stimuli. Den centrale sensibilisering virker som en ekstra forstærker af et bombardement fra smertesignalerende nervefibre i det beskadigede perifere væv. Denne sensibilisering har ofte forbigående karakter, og når det kirurgiske traume er overstået,

Tabel 1. Neuropatiske og inflammatoriske smertekarakteristika efter kirurgi.

|  | Neuropatiske smerter | Inflammatoriske smerter |
|--|----------------------|-------------------------|
| <i>Positive symptomer og fund</i>                                    |                      |                         |
| Spontan smerte i beskadedt vævsområde                                | Ja                   | Ja                      |
| Mekanisk hyperalgesi   | Ja                   | Ja                      |
| Varmehyperalgesi   | Sjældent             | Ofte                    |
| Kuldehyperalgesi   | Ofte                 | Sjældent                |
| Hyperpati (øget sensorisk tærskel og eksplosiv smerte over tærsklen) | Ofte                 | Aldrig                  |
| <i>Specifikke symptomer</i>  |                      |                         |
| Jagende og brændende smerte  | Ofte                 | Sjældent                |
| Dunkende smerter   | Sjældent             | Ofte                    |
| <i>Negative symptomer og fund</i>                                    |                      |                         |
| Sensibilitetstab i beskadedt område                                  | Ja                   | Nej                     |
| Motorisk forstyrrelse i beskadedt område                             | Ofte                 | Nej                     |



**Figur 1.** Efter et operativt indgreb ses en kaskade af begivenheder i nervesystemet, hvilket kan spille en rolle for udviklingen af senere kroniske smerter. Inflammation i de perifere områder kan sensibilisere og direkte excitere nervefibre. Overskærne nerveender regenererer som neuomer, der er sæde for spontan aktivitet, som også spredte sig til nerveceller i bagrodsganglier. Bombardementet fra periferien bevirker en central sensibilisering i rygmarven og spredte sig til områder i hjernestammen. Herfra er der nedadgående systemer, der kontrollerer rygmarvens aktivitet. Smerteopfattelsen er afhængig af aktivering af sensorisk cortex, men også dybe dele af hjernen. På alle disse niveauer er der mulighed for at gribe ind med behandling.

og vævet er helet, vender sensibiliteten gradvis tilbage til et normalt leje. Ved visse typer kirurgi f.eks. *mesb*-implantation ved herniekirurgi kan inflammationen bestå og medvirke til en kronisk smertetilstand.

### Nerveskade

Ved kirurgiske indgreb vil der oftest opstå en større eller mindre grad af nervebeskadigelse, og resultaterne af nyere undersøgelser tyder på, at netop vedvarende nerveskade er en væsentlig årsag til kroniske smerter efter en operation [6]. Beskadigede perifere nerveender kan organiseres som neuomer. Dannelse af nye ionkanaler og receptorer og opregulering af allerede eksisterende ionkanaler i de beskadigede nerveender bevirker en spontan elektrisk aktivitet i nerveender og i celler i bagrodsganglier. Et bombardement af rygmarven fra disse perifere kilder fostrer en central sensibilisering med øget sensibilitet, sænkning af smertetærsklen og spredning af følsomheden til omkringliggende normalt væv (**Figur 1**). De neurogene skader kan i modsætning til de inflammatoriske skader være vedvarende. En omhyggelig sensorisk undersøgelse af det postoperative smerteområde vil således ofte kunne afsløre et sensibilitetstab i det beskadigede område svarende til innervationsområdet for en eller flere nervegrene. Dette er kendt for hernieoperationer, men også efter mastektomi, kæbekirurgi, torakotomi og amputation [3, 6]. Et centralt træk ved neuropatisk smerte er kombinationen af sensorisk tab og den paradoksale forekomst af

hypersensitivitetsfænomener i det smertefulde område. Beskadigelse af de sensoriske baner i nervesystemet giver anledning til delvis eller komplet nedsat sensibilitet for en eller flere sansemodaliteter. Sensibilitetstabet svarer til området, der har mistet sin normale nerveforsyning. På grund af nervesystemets plastiske organisering spredte den perifere og den spinale hypersensitivitet sig til områder i hjernestammen og i cortex cerebri. Resultatet kan være en omorganisering af de områder i nervesystemet, hvor analyse af smertefulde impulser normalt foregår. Adskillelse mellem inflammatorisk og neurogent betingede smerter er afgørende for en rationel behandlingsstrategi og for evt. forebyggelse af kroniske postoperative smerter.

### Risikofaktorer for postoperativ smerte

Man har for nylig fået en vis forståelse for nogle af de risikofaktorer, der ligger til grund for udviklingen af kroniske postoperative smerter [6]. Ud over intraoperative nerveskader er således genetiske forhold, den præoperative og tidlige postoperative smerteintensitet, psykosociale forhold, alder og køn eksempler på faktorer, der spiller en rolle for forekomsten og karakteren af kroniske smerter. Den ved flere operationsforløb påviste relation mellem intensiteten af akutte postoperative smerter og risikoen for udvikling af en kronisk smertetilstand [2, 6] har affødt hypotesen om, at en optimeret akut smertebehandling kan mindske de kroniske smerter. Imidlertid har man i nyere undersøgelser påvist, at risikoen for betydelige akutte (og dermed kroniske) postoperative smerter kan forudsiges ved en præoperativ nociceptiv stimulationstest, f.eks. en varme- eller kuldepåvirkning [6], hvilket understøtter betydningen af genetiske eller psykosociale faktorer. Således er forskellige genotyper af katekolamin-O-metyltransferase (COMT)-enzymet i hypothalamus korreleret med smerteopfattelsen i eksperimentelle kliniske smertemodeller [7, 8].

### Profylakse

Da nerveskade spiller en rolle for de kroniske smerter, forekommer det naturligt, at nervebeskadigelse ved kirurgi så vidt muligt bør undgås, bl.a. ved hjælp af minimalt invasiv kirurgi. Der foreligger imidlertid kun få prospektive undersøgelser, hvori man specifikt har analyseret betydningen af kirurgisk nerveskade for senere udvikling af kroniske postoperative smerter [6]. Dokumentation af risikofaktorer for udvikling af kroniske smerter og plastiske ændringer i nervesystemet efter nerveskade rejser spørgsmålet om, hvorvidt kroniske smerter kan forebygges ved at reducere den posttraumatiske smerteoverfølsomhed i nervesystemet ved forebyggende smertelindring såkaldt *preemptive analgesia*. Kvaliteten af de foreliggende kliniske undersøgelser og virkningen af *preemptive analgesia* for udviklingen af en kronisk postoperativ smertetilstand er imidlertid dårlig og uden sikre konklusioner [9]. Hypotesen bør imidlertid forfølges gennem en mere

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

intensiv flerstrengt og længerevarende perioperativ smertebehandling.

### Behandling

Forbindelsen mellem nerveskade og kroniske postoperative smerter tyder på, at behandlinger, der er effektive ved neuropatiske smerter, også vil være værdifulde ved kroniske postoperative smerter. Ved neuropatiske smerter har især tre medikamentklasser: antidepressiva, antikonvulsiva og opioider, vist sig at have effekt. Den smertestillende virkning er ikke stor, men i gennemsnit opnås en smertereduktion på 25-33% med de enkelte præparater. Der foreligger kun enkelte studier af kroniske postoperative smerter med positiv effekt af behandling. Det drejer sig om postamputationssmerter, smerter efter torakotomi og mastektomi, hvor der er fundet virkning af antidepressiva, gabapentin og opioid [10]. Effekten af kirurgisk intervention f.eks. ved kroniske smerter efter herniekirurgi er uafklaret.

### Konklusion

Sammenfattende er forekomsten af kroniske postoperative smerter en væsentlig klinisk del af kroniske smertetilstande, og qua muligheden for at undersøge patienterne før traumet, dvs. præoperativt, er der mulighed for en nærmere forståelse af patogenetiske og forhåbentlig behandlingsmæssige aspekter, hvilket vanskeligt lader sig gøre ved andre kroniske smertetilstande, f.eks. rygsmerter, piskesmældssyndrom etc. Forfatterne har derfor indledt et forsknings samarbejde inden for

området, blandt andet faciliteret af flere velfungerende kliniske kirurgiske databaser (hernie, hysterektomi og hoftealloplastik), som muliggør unikke epidemiologiske undersøgelser, ligesom patienter med svære, socialt invaliderende smerter tilbydes udredning og behandlingsforsøg i randomiserede undersøgelser.

Korrespondance: *Troels Staehelin Jensen*, Dansk Smerteforskningscenter, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, DK-8000 Århus C.  
E-mail: tsjensen@ki.au.dk

Antaget: 8. januar 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

- Breivik H, Collett B, Ventafrida V et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006 (i trykken).
- Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. *Anesthesiology* 2000;93:1123-33.
- Aasvang E, Kehlet H. Chronic postoperative pain: the case of inguinal herniorrhaphy. *Br J Anaesth* 2005;95:69-76.
- Nikolajsen L, Jensen TS. Phantom limb pain. *Br J Anaesth* 2001;87:107-16.
- Jung BF, Ahrendt GM, Oaklander AL et al. Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. *Pain* 2003;104:1-13.
- Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain – risk factors and prevention. *Lancet* 2006 (i trykken).
- Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet* 2004;14:135-43.
- Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR et al. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 2003;299:1240-3.
- Brennan TJ, Kehlet H. Preventive analgesia to reduce wound hyperalgesia and persistent postsurgical pain. *Anesthesiology* 2005;103:681-3.
- Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289-305.

## Postoperativ smertebehandling ved total knæalloplastik

Stud.med. Karen Toftdahl, overlæge Lone Nikolajsen, professor Kjeld Søballe & professor Else Tønnesen

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Anæstesiologisk-intensiv Afdeling N og Ortopædkirurgisk Afdeling E

### Resume

Total knæalloplastik (TKA) medfører ofte udtalte postoperative smerter, der kan være svære at behandle. Denne oversigtsartikel beskriver fordele og ulemper ved de forskellige avancerede teknikker, som er blevet introduceret til brug ved smertebehandling efter TKA, f.eks. intravenøst givet patientkontrolleret analgesi, epidural smertebehandling og perifere nerveblokader. Den foreliggende litteratur tyder på, at der er bedst smertestillende effekt og færrest bivirkninger ved perifere nerveblokader. Intraartikulær indgift af

analgetikum er en ny metode, som er under afprøvning i et randomiseret studie.

Postoperative smerter efter total knæalloplastik (TKA) er ofte udtalte og kan være svære at behandle. Mange forskellige metoder til smertebehandling har været anvendt. Da TKA blev muligt i 1950'erne, blev patienterne forsøgt smertedækket med intramuskulært (i.m.) givet morphin administreret af plejepersonale hver 3.-4. time. Siden er en række mere avancerede teknikker blevet introduceret til brug ved TKA: patientkontrolleret administration af intravenøst (i.v.) givet opioid, centrale blokader (spinal/epidural) og perifere nerveblokader (flere forskellige og kombinationer) samt indgift af