

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

På rygfronten er der – alt i alt – sket meget i de senere år, og flere fremskridt synes at være lige om hjørnet.

Korrespondance: *Tom Bendix*, Enghavevej 41, DK-5230 Odense M.  
E-mail: [tbendix@health.sdu.dk](mailto:tbendix@health.sdu.dk)

Antaget: 29. marts 2006  
Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. Oplysninger om denne baggrundslitteratur kan fås hos forfatterne.

**Litteratur**

1. Wadell G. The back pain revolution. 2. edition. Edinburg: Churchill Livingstone, 2004.
2. Rohling ML, Binder LM, Langhinrichsen-Rohling J. Money matters: a meta-analytic review of the association between financial compensation and the

experience and treatment of chronic pain. *Health Psychol* 1995;14: 537-47.

3. Adams M, Dolan P. Spine biomechanics. *J Biomech* 2005;38:1972-83.
4. Kjaer P, Leboeuf-Yde C, Korsholm L et al. Magnetic resonance imaging and low back pain in adults: a diagnostic imaging study of 40-year-old men and women. *Spine* 2005;30:1173-80.
5. Stirling A, Worthington T, Rafiq M et al. Association between sciatica and propionibacterium acnes. *Lancet* 2001;357:2024-5.
6. Hestbaek L, Leboeuf-Yde C, Kyvik KO et al. Comorbidity with low back pain: a cross-sectional population-based survey of 12- to 22-year-olds. *Spine* 2004;29:1483-91.
7. Is the back field moving forward? Lippencott Williams & Wilkins: The Back Letter, 2005;20:13-21.
8. Indah L, Velund L, Reikeraas O. Good prognosis for low back pain when left untampered. *Spine* 1995;20:473-7.
9. Van Tulder M, Becker A, Bekkering T et al. Low back pain. Guidelines for its management. 2004. [www.backpaineurope.org/dec](http://www.backpaineurope.org/dec). 2004.
10. Hayden JA, van Tulder MW, Malmivaara AV et al. Meta-analysis: exercise therapy for nonspecific low back pain. *Ann Intern Med* 2005;142:765-75.

## Ondt i maven

Ledende overlæge Hans Madsen & professor Asbjørn Mohr Drewes

Aalborg Sygehus, Gynækologisk-obstetrisk Afdeling & Medicinsk-gastroenterologisk Afdeling

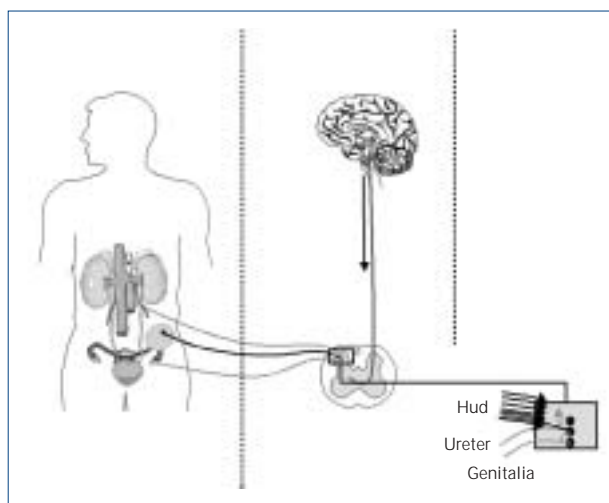
Smerter i abdomen er den hyppigste årsag til, at patienter henvises til speciallægevurdering hos en gastroenterolog eller en gynækolog [1]. Således er 20-30% af alle henvendelser til en gynækologisk speciallæge fra kvinder med smerter i nedre abdomen. Visceral smerte er diffus og dårligt lokaliseret med mange ledsagesymptomer. Disse forhold gør det ofte vanskeligt at karakterisere, hvilket organ der er lidende, men en forståelse af viscerale smerter natur kan bidrage til bedre diagnostik og korrekt behandling.

### Patogenesen ved viscerale smerter og ledsagesymptomer Autonome symptomer m.m.

Visceral smerte er oftest ledsaget af emotionelle, autonome og motoriske responser, bl.a. fordi de viscerale nerver har tæt anatomisk og fysiologisk relation til både det enteriske nervesystem og de sympatiske nerver. Derfor har patienter med viscerale smerter ofte kvalme, opkastninger, blodtryks- og pulsændringer, svedtendens samt piloerektion. Desuden er øget tonus og eventuelt *défense musculaire* i abdominalmusklerne et hyppigt fund, specielt ved akutte smerter [2]. Viscerale smerter er ofte meget diffuse. Dette kan forklares ved, at organerne har en mere sparsom nerveforsyning end f.eks. huden. Vigtigere er det, at de viscerale nerver i høj grad deler sig i rygmargen og spredes diffus på flere segmenter, både apikalt og kaudalt [2, 3] (Figur 1).

### Meddelte smerter

Viscerale smerter projiceres hyppigt til somatisk væv som hud, subcutis og muskler, hvor man både kan se meddelt smerte og ændringer i smertetæsklen [4, 5]. Meddelt smerte forklares ved, at somatiske (overvejende kutane) nerver og nerver fra viscera aktiverer samme neuroner i rygmargen (Figur 1). Denne konvergens forklarer, hvorfor viscerale smerter oftest har to komponenter: dels en dyb, ubehagelig smerte lokaliseret diffust i abdomen, dels meddelte smerter i kutane



Figur 1. De sensoriske afferente nerver fra viscerale organer (grå, her fra genitalia interna og venstre ureter) udgør kun omkring 10% af den indkomne afferente aktivitet på spinalt niveau. De spredes sig til gengæld på flere segmentale niveauer, således at op til 85% af de spinale neuroner modtager visceral information (indsat boks). Konvergens af viscerale nerver fra forskellige organer og somatiske afferenter (sort, her fra huden) på de samme centrale neuroner forklarer, hvorfor viscerale smerter ofte meddeles til andre viscera, hud og muskler.

Viscerale smerter er oftest diffuse og består af en dyb komponent og hyppigt meddelte smerter til somatiske strukturer.

Sygdom, som involverer peritoneum, giver anledning til en skarp og præcist lokaliseret smerte som den, der kendes fra huden.

Langvarige eller gentagne smerter fører ofte til permanente forandringer i centralnervesystemet, som herefter udviser øget følsomhed ved perifere stimuli. Disse forandringer kan involvere andre organer og somatiske strukturer i det meddelte smerteområde.

Retningslinjer for behandling af viscerale smerter ligner til en vis grad dem, som anvendes for andre smertetilstande, men man må specielt tage højde for gastrointestinale bivirkninger.

strukturer. Sidstnævnte kan ofte være langt fra det syge organ, men i et område, hvor lokaliseringen er mere kendt for patienten. Da der også er central konvergens mellem afferente nerver fra forskellige viscerale organer, kan sygdom i f.eks. galdeblæren få konsekvens for perceptionen af sensoriske stimuli andre steder i mave-tarm-kanalen. Således kan normal passage af luft og fæces i tarmen blive smertefuldt og bidrage til den komplekse og varierende symptomatologi [2]. Der er ikke bare tale om simpel konvergens mellem forskellige nerver, men snarere om dannelse af en zone, hvor der er en øget irritabilitet af nerverne med ændring i tærskelværdien for aktionspotentialer og demaskering af latente forbindelser [6].

### Smerter fra peritoneum

Til forskel fra de »ægte« viscerale afferenter løber nerverne fra peritoneum sammen med somatiske afferenter og har samme karakteristika som disse. Dette forklarer, hvorfor smerter udløst fra peritoneum ved kompliceret sygdom i de indre organer er mere veldefinerede og typisk er lokaliseret over det afficerede organ. Således kan en ændring i smertelokaliseringen ved f.eks. salpingitis tyde på, at der er opstået komplikationer. Smerterne er ofte diffuse i begyndelsen, men hvis der opstår abscesdannelse og involvering af peritoneum, bliver smerterne typisk mere lokaliserede til en af siderne og kan ændre karakter (f.eks. blive mere stikkende eller brændende), efterhånden som andre nervetyper aktiveres.

### Smerteprocessering i hjernen

Viscerale smerter er som andre smerter repræsenteret i forskellige hjernecentre. Smerteprocesseringen i hjernen er temmelig kompliceret og foregår parallelt på flere niveauer, og konvergens mellem somatiske og viscerale neuroner findes også supraspinalt. Tidlige oplevelser med somatisk smerte

influerer også på perceptionen, således at hjernen ofte vil relatere aktivitet fra nerver i de indre organer som hidrørende fra et somatisk område. Fra højere hjernecentre er der mulighed for descenderende inhibitorisk (og excitorisk) kontrol af den spinale nerveaktivitet, og individuel modulering af den indkomne viscerale information er veldokumenteret. Det menes, at disse individuelle forandringer – specielt i de centrale smertemekanismer – kan forklare meget af den store forskel i smerteintensitet og -præsentation som ses ved forskellige sygdomme.

### Sensibilisering og kronisk smerte

Langvarige og intense smerteanfald kan føre til neuroplastiske ændringer i nervesystemet, specielt når viscerale strukturer er involveret. Dette kan med tiden føre til ændringer af de kliniske manifestationer af smerten og af responset på medicinsk og kirurgisk behandling. Under igangværende stimulation, som f.eks. vedvarende inflammation, kan der således ske en perifer sensibilisering. Herved kan receptorer med lav tærskelværdi aktiveres og bidrage til den smertefulde oplevelse [5]. Desuden er der medvirken fra *silent nociceptors*, som normalt ikke er aktive, men som kan aktiveres under let inflammation. Vigtigere er det at gentagne viscerale smertestimuli typisk fører til langvarig hyperexcitabilitet af neuroner i centralnervesystemet. Herefter kan disse neuroner exciteres af ganske lette stimuli af det afficerede organ og af stimuli i det meddelte somatiske smerteområde. Således er der i forsøg med mennesker blevet påvist kutan hyperalgesi i det meddelte smerteområde ved akut inflammation i appendix og galdeblæren [4]. Det er også blevet påvist, at induceret hyperexcitabilitet og neuroplastiske ændringer kan persistere efter det oprindelige viscerale stimulus er ophørt, og specielt kan man se muskulær hyperalgesi i det meddelte smerteområde flere år efter, at patienten er blevet rask [5]. Man har kunnet se trofiske forandringer i vævet i området med meddelt smerte med bl.a. nedsat tykkelse af det subkutane væv.

### Organiske versus funktionelle viscerale smerter

Funktionelle sygdomme som f.eks. funktionel brystsmerte, funktionel dyspepsi, colon irritabile og kroniske underlivsmerter er karakteriseret ved, at der er smerter og andre symptomer uden abnorme histopatologiske fund. Der er mange mulige forklaringer på symptomerne ved disse sygdomme, men visceral hyperalgesi med abnorm bearbejdning af den indkomne nervøse aktivitet til centralnervesystemet er en sandsynlig medvirkende mekanisme. Ved funktionelle sygdomme findes der typisk lav smertetærskel ved viscerale stimuli og abnormt meddelt smerteområde [5]. Yderligere er de områder af hjernen, som specielt er involveret i den autonome og affektive smertebearbejdning, specielt aktiveret, hvilket muligvis kan forklare de hyppige psykiske ledsagefænomener ved disse sygdomme [7]. Endelig tyder meget på, at de descenderende kontrolsystemer, som normalt skulle

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

hæmme den indkomne aktivitet, er særlig svage hos patienter med funktionelle syndromer [8].

### Klinisk præsentation og behandling

#### Smerteinddeling og behandling

Det er klart, at man skal behandle årsagen til smerterne, hvor det er muligt, men ofte må man behandle viscerale smerter symptomatisk. Klinisk kan viscerale smerter være akutte, subakutte og kroniske, men man kan også inddele smerterne på basis af deres subjektive fremtræden som konstante, intermitterende (kolikker), dysæstetiske (overfladisk brændende) og neuralgiforme (intermitterende, jagende). Denne inddeling har en vis betydning for valget af behandling (**Tabel 1**).

#### Konventionel analgetisk behandling

Nogle sygdomme som dysmenoré og endometriose kan behandles hormonelt, men det er ofte nødvendigt at behandle med analgetika. I akut behandling af f.eks. nyre- og galdestensmerter har nonsteroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID) vist sig at være overlegne sammenlignet med opioider, som giver flere bivirkninger. Langvarig behandling med NSAID kan potentielt medføre flere skadelige virkninger, såsom ulcus og enteropati, på mave-tarm-kanalen. Man har aldrig vist, at effekten af NSAID er bedre end effekten af paracetamol, som derfor bør foretrækkes, hvor man ikke vil udnytte den antiinflammatoriske virkning af NSAID. Ved kraftigere smerter kan man med fordel kombinere paracetamol med svage opioider. Tramadol i høje doser kan være bedre end konventionelle opioider ved nogle sygdomme som f.eks. kronisk pankreatitis. Grundet de komplekse virkningsmekanismer i centralnervesystemet har dette stof måske en potentiel effekt hos mange patienter med kroniske lidelser, hvor der netop ses aktivering og deaktivering af flere centrale mekanismer. Ved intraktale smerter gives der oftest opioider. Morfin kan teoretisk forværre smerterne ved at øge tonus og spasmerne i den glatte muskulatur. I praksis er det dog ikke noget større problem, og spasmerne kan eventuelt behandles med nitroglycerin eller glukagon, som dog har kort virkningsvarighed. Det er omdiskuteret, om der er forskel på de forskellige præparater ved viscerale smerter, selv om resultaterne af eksperimentelle undersøgelser tyder på, at stoffer med præference for de forskellige undertyper af opioidreceptorer kan indebære fordele. Det er ingen overbevisende evidens for, at plasterformuleringer er bedre end depotpræparater, selv om førstnævnte indebærer fordele hos patienter med kvalme og opkast som følge af de viscerale sygdomme.

#### Alternativer til konventionelle analgetika

Hvis almindelig smertestillede behandling ikke er tilstrækkelig, kan man forsøge med antidepressiva. Dosis skal være lav, specielt hvis patienten har mange somatiforme symptomer (anamnese med flere funktionelle syndromer, udbrud i ung alder, symptomer fra fire kropsregioner osv.) [9]. Typisk

Tabel 1. Forslag til behandling af viscerale smerter baseret på smertetype.

Smertetype	NSAID/ PCM	Opi- oider	Anti- depressiva	Antikon- vulsiva	Spasmo- lytika
Akutte . . . . .	+	+	-	-	(+)
Kroniske . . . . .	+	(+)	+	(+)	+
Maligne . . . . .	+	+	+	+	(+)
Konstante . . . . .	+	+	+	+	(+)
Dysæstetier . . . . .	(+)	(+)	+	(+)	-
Neuropatiske . . . . .	(+)	+	+	+	-
Kolikker . . . . .	(+)	(+)	-	-	+
Funktionelle . . . . .	+	(+)	+	(+)	+

NSAID: nonsteroid antiinflammatoriske stoffer. PCM: paracetamol.

begyndes der med f.eks. 25 mg amitriptylin (10 mg ved somatiforme symptomer) og dosis øges gradvist over uger, til der opnås effekt. Der er ingen sikker gevinst ved at måle serumkoncentrationen, men hvis det gøres, skal den være under det sædvanlige terapeutiske interval, som anvendes ved behandling af depressioner. Patienter med mange depressive symptomer har dårligere effekt af smertebehandlingen. Man kan med fordel forsøge et andet stof i samme gruppe, såfremt det første ikke har effekt efter tre uger, ligesom bivirkningsprofilen kan udnyttes (f.eks. imipramin til patienter med diaré). Effekten af selektive serotoninantagonist (SSRI)-præparater er mindre godt dokumenteret. Som noget nyt er agonister, som virker på den serotonerge 5HT<sub>4</sub>-receptor blevet markedsført i USA og i flere europæiske lande (men endnu ikke i Danmark). Indikationen er colon irritabile præget af forstoppelse [10]. Spasmolytika kan også have effekt hos patienter, som man formoder lider af abnorm tarmperistaltik, men der findes ingen gode studier, hvori man dokumenterer deres virkning ved viscerale smerter. Ved neuralgiforme smerter som f.eks. postoperative smerter kan antikonvulsiva forventes at have virkning, selv om deres effekt aldrig er dokumenteret hos patienter med viscerale smerter. Mere eksperimentelle behandlinger med midler som pregabalin og oxytocin har været anvendt kasuistisk hos patienter med funktionelle viscerale smerter.

Korrespondance: *Asbjørn Mohr Drewes*, Medicinsk-gastroenterologisk Afdeling, Aalborg Sygehus, DK-9100 Aalborg. E-mail [drewes@smi.auc.dk](mailto:drewes@smi.auc.dk)

Antaget: 27. december 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

#### Litteratur

1. Russo MW, Wei JT, Thiny MT et al. Digestive and liver diseases statistics, 2004. *Gastroenterol* 2004;126:1448-53.
2. Drewes AM. Visceral smerte. I: Jensen TS, Dahl BD, Arendt-Nielsen L, red. *Smerte - en lærebog*. København: FADL's forlag, 2003:153-69.
3. Bielefeldt K, Christianson JA, Davis BM. Basic and clinical aspects of visceral sensation: transmission in the CNS. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17:488-99.
4. Stawowy M, Rossel P, Bluhme C et al. Somatosensory changes in the referred pain area following acute inflammation of the appendix. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1079-84.
5. Giamberardino MA. Recent and forgotten aspects of visceral pain. *Eur J Pain* 1999;3:77-92.
6. Arendt-Nielsen L, Laursen RJ, Drewes AM. Referred pain as an indicator for neural plasticity. *Prog Brain Res* 2000;129:343-56.

- Hobson AR, Aziz Q. Brain imaging and functional gastrointestinal disorders: Has it helped our understanding? *Gut* 2004;53:1198-206.
- Mayer EA, Berman S, Suyenobu B et al. Differences in brain responses to visceral pain between patients with irritable bowel syndrome and ulcerative colitis. *Pain* 2005;115:398-409.
- Clouse RE, Lustman PJ. Use of psychopharmacological agents for functional gastrointestinal disorders. *Gut* 2005;54:1332-41.
- Evans BV, Clark WK, Moore DJ et al. Tegaserod for the treatment of irritable bowel syndrome (Cochrane review). I: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005. Chichester, UK: John Wiley & Sons.

## Kræftrelaterede smerter

Overlæge Lena E. Lundorff, overlæge Jørgen Eriksen† & overlæge Per Sjøgren

Herning Sygehus, Palliativ Team, og  
H:S Rigshospitalet, Tværfagligt Smertecenter

I Danmark lider cirka 225.000 mennesker af kræftsygdomme og 15.000-16.000 mennesker dør om året af disse sygdomme. Der er et bredt spektrum af symptomer forbundet med disse sygdomme, og patienterne kan være symptomplagede såvel i de tidlige kurative faser af sygdommene som i sene stadier, hvor palliativ indsats er fremherskende. Den antineoplastiske behandlings udvikling har i de senere år bevirket, at afgrænsningen mellem kurativt intenderet behandling og palliativ indsats er blevet mindre tydelig, og den forlængede levetid inden for visse kræftsygdomme stiller særlige krav til den lindrende behandling. På trods af store fremskridt inden for den antineoplastiske behandling synes der at være et usvækket behov for symptomlindring i såvel kurative som palliative stadier af sygdommene.

### Symptomepidemiologi

Symptomprævalens er især opgjort i palliative populationer af kræftpatienter [1]. Smerte er ikke det hyppigste symptom i disse populationer, hvor især træthed, inaktivitet og appetitløshed forekommer hyppigere (**Tabel 1**). Hos palliative

kræftpatienter er symptombyrden ganske betydelig – i en dansk undersøgelse blev der fundet mediant otte symptomer pr. patient. Herudover rapporterede patienterne hyppigt om problemer af eksistentiel og psykosocial karakter [1] (Tabel 1). I et nyere studie har man undersøgt patienternes egen prioritering af symptomernes sværhedsgrad. Ved denne metode bedømmer patienterne smerter som det alvorligste og mest truende symptom [2].

Kræftsmarter forekommer allerede på diagnosetidspunktet hos 30-40% af patienterne, under den antineoplastiske behandling hos 50-70% og i fremskredne stadier af sygdommene hos 70-90% [3].

### Smerteætiologi og mekanismer

Kroniske kræftsmarter skyldes oftest tumortryk/infiltration og findes hos 85% af patienterne, men ikke sjældent er den antineoplastiske behandling udløsende årsag til smerter. Både kirurgi, kemoterapi og strålebehandling kan forvolde kroniske smerter – ofte af neuropatisk karakter – hvilket ses hos 17% af patienterne. Hos 9% findes smertetilstande, som er korreleret med kræftsygdommen f.eks. udløst af opportunistiske infektioner, som ses ved mukositis og postherpetisk neuralgi. Endelig har 9% af kræftpatienterne kroniske smerter, som ikke er relateret til kræftsygdommen f.eks. artrosesmarter, angina pectoris ect. [4].

Smertemekanisme-baseret diagnostik findes i de fleste nyere studier, om end der i de færreste studier detaljeret redegøres for undersøgelses metodik. I større undersøgelser af patienter med fremskreden kræftsygdom er somatisk nociceptive smerter hyppigst forekommende (80%), herefter neuropatiske (34%) og viscerele (33%) smerter. Da den mekanisme-baserede diagnostik er bestemmende for behandlingsstrategi, er det vigtigt at gøre sig klart, at kræftpatienter ofte har flere konkurrerende smertemekanismer [4].

Især neuropatiske og nociceptive somatiske smertetilstande har været identificerede som negative prædiktorer for god smertelindring, men også andre faktorer end smertemekanismen kan have negativ relation til smertelindring, f.eks. kognitiv dysfunktion, misbrugsanamnese, angst og depression, ung alder, lav performancestatus og gennembrudssmerter [5].

Tabel 1. Symptomprævalens hos 176 kræftpatienter, der var henvist til specialiseret palliativ behandling [1].

Symptom	%
Træthed	93,6
Inaktivitet	92,2
Nedsat appetit	83,8
Smarter	70,7
Sløvhed	68,3
Åndenød	49,7
Angst	48,8
Depression	47,3
Forstoppelse	42,8
Kvalme	37,7
Sovnproblem	37,0
Diare	20,6