

Neuropatiske smerter

Overlæge Flemming W. Bach,
forskningslektor Nanna S.B. Finnerup & professor
Troels S. Jensen

Aarhus Universitet, Dansk Smerteforskningscenter, og
Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Neurologisk Afdeling

I det typiske tilfælde er neuropatisk smerte (NS) let at diagnosticere. Det kan f.eks. være hos patienter med postherpetisk neuralgi, hvor der måneder efter zosterudslættet ved de oprindeligt afficerede dermatomer optræder både overfladiske brændende smerter, lynende smertejag og smerter, når huden udsættes for berøring eller kulde, og der samme sted findes føleændringer med både nedsat og øget sensibilitet. Hos disse patienter har den perifere nerve været udsat for inflammatorisk patologi, nerverlæsion dokumenteres af sensorisk deficit, og endelig forekommer der spontane smerter, stimulusinducerede smerter og føleændringer i samme område på huden. NS udspiller sig imidlertid varieret, ikke kun hos patienter med samme sygdom, men også når forskellige sygdomsprocesser forårsager nerverlæsion. Denne variation i den kliniske fremtrædelsesform vanskeliggør undertiden afgrænsningen af NS over for kroniske smerter ved vævsskader uden tilhørende nerverlæsion (nociceptive eller inflammatoriske smerter). Betydningen af korrekt diagnostik af NS ligger i de mange undersøgelser, hvori det dokumenteres, at NS kan behandles med medikamenter, der ikke har effekt på kronisk nociceptiv eller inflammatorisk smerte. I denne artikel beskrives den kliniske afgrænsning, patofysiologiske mekanismer og behandling af NS.

Klinisk afgrænsning

NS er defineret som smerter forårsaget af en primær læsion eller dysfunktion i det perifere eller centrale nervesystem. Dermed falder en lang række sygdomme, som kan forårsage beskadigelse af nervesystemet og som med varierende hyp-

pighed efterfølges eller ledsages af kroniske smerter, ind under begrebet (**Tabel 1**). Derimod har inklusion af ordet dysfunktion i definitionen skabt uklarhed om afgrænsningen, idet en række muskuloskeletale smertetilstande kan udvise tegn på ændret dynamik i centralnervesystemets smerteførende og smertedæpende systemer. Da kun smerter, der er relateret til egentlige læsioner i nervesystemet, kan substantieres objektivt, og da evidens for effekt af behandling af NS er tilvejebragt fra sygdomme med veldokumenteret nerverlæsion, bør den snævre opfattelse af begrebet foretrækkes. Det betyder, at diagnosen NS baseres på sygehistorie samt somatisk og neurologisk objektiv undersøgelse eventuelt suppleret med klinisk neurofysiologisk eller billeddannende undersøgelse.

Der er ikke vedtaget en klassifikation af NS, men man kan udpege en række kliniske karakteristika for NS, såsom tegn på nerveskade, fravær af vævsskade, latens mellem nerverlæsion og smertedebut, smerte i et område med nedsat sensibilitet, jagende eller brændende smertekarakter, smerte ved normalt ikkesmertevoldende stimuli, temporal summation og eftersensationer. Imidlertid er der som nævnt stor variation og overlap i forhold til ikke-NS. Således fandt man det i en dansk undersøgelse ikke muligt at anvende patientens verbale beskrivelse af smerterne til adskillelse af patienter med nerveskade fra patienter uden påviselig nerveskade. Mekanisk allodyni (smerte udløst af normalt ikkesmertefulde berøring) var hyppigere ved nerveskade, men forekom også hos patienter uden nerveskade [1]. I modsætning hertil har en fransk gruppe udviklet et meget enkelt spørgeskema baseret på verbal smertebeskrivelse og fundet, at man vha. det kan skelne NS fra gigtsmerter [2].

Beskrivelsen af NS omfatter spontane smerter, der kan være konstante, intermitterende eller korte jag. Stimulusudløste smerter kan forekomme i hverdagen ved påvirkning f.eks. fra tøj, vind, kulde, varme eller tryk. Den sensoriske undersøgelse af det smertefulde område bør ud over dyb palpation omfatte føleevnen for berøring med vattot (punktat eller dynamisk mekanisk allodyni hvis berøring eller let strygning gør ondt), koldt emne (kuldeallodyni, hvis det gør ondt) og stik med et spidst emne (hyperalgesi, hvis det gør mere ondt end på kontrolstedet). Ved stik kan der findes eftersensation og temporal summation (forøget smerte ved hurtig gentaget stimulation), som begge er pålidelige udtryk for hypersensibilisering. Der er konstrueret flere kliniske skalaer, som kan anvendes til at monitorere NS med f.eks. i behandlingsforløb [3].

Centrale NS udgør et særligt klinisk problem. Sygdomsaffektionen i centralnervesystemet er ofte indlysende, men patienter med apopleksi, multipel sklerose eller rygmarskade kan have smerter af både central og perifer neuropatisk

Tabel 1. Årsager til neuropatisk smerte

Perifere nervesystem	Centrale nervesystem
Polyneuropatier	Apopleksi
Herpes zoster	Multipel sklerose
Nerveoverskæring	Rygmarskade
Amputationer	Araknoiditis
Plexusskader	Neoplasmer
Nerverodstryk	Syringomyeli
Rodavulsjoner	
Indvækst og tryk fra neoplasme	
Trigemineusneuralgi	

art samt ikke-NS. Ved apopleksi ses centrale smerter hos 5-10% inden for det første år, ved multipel sklerose har 25-30% central smerte og hyppigheden hos rygmarsvskadede skønnes at være 40-60%.

Patofysiologiske mekanismer

De seneste års forskning peger på en lang række molekulære og elektrofysiologiske forhold, der kan initiere eller vedligeholde NS. Forenklet kan der peges på tre vigtige hovedelementer, som kan optræde alene eller i kombination: perifer sensibilisering, ektopisk impulsgenerering og central sensibilisering bl.a. på baggrund af ændret balance mellem centrale faciliterende og inhiberende faktorer.

Perifer sensibilisering

Vævsskade, inflammation og langvarig nociceptoraktivering kan alle forårsage sensibilisering af nociceptorer med øget central signalering til følge. Denne sensibilisering varer kun så længe, påvirkningen af nociceptoren står på. Er nociceptoren imidlertid læderet, kan øget central signalering foregå langvarigt. Læsion af neuronet kan føre til frisætning af proinflammatoriske peptider, cytokiner og neuronale vækstfaktorer. Der sker en sensibilisering af vanilloidreceptoren transient receptor potential V1 (TRPV1), som aktiveres af såvel varme som peberkomponenten capsaicin. Samtidig ophobes natriumkanaler på det læderede sted, og det sker i høj grad i form af tetrodotoksinresistente kanaler, som i højere grad depolariserer nerven end de normalt forekommende tetrodotoksinfølsomme kanaler. Frisatte neurale vækstfaktorer bidrager til kronisk depolarisering og kan muligvis ændre nervefibres fænotyper, så flere fibre bliver nociceptive. Perifer sensibilisering kan føre til spontan aktivitet, nedsat tærskel for depolarisering, øget respons på stimulation og rekruttering af »slumrende« nociceptorer.

Ektopisk aktivitet

Ved en fokal demylinisering eller i *sprouts*, der f.eks. vokser ud efter en nerveoverskæring, ophobes tetrodotoksinresistente natriumkanaler, og der sker et fald i antallet af kaliumkanaler, hvilket fører til både en lav tærskel for udløsning af aktionspotentialer ved stimulation, men også spontan fyring i neuronerne.

Central sensibilisering

I rygmarsvns baghorn kan stærkt øget afferent aktivitet fremkalde sensibilisering af de neuroner, som projicerer til højere centre. Sensibilisering sker ved voldsom afferent aktivitet, som kan skyldes nerve- såvel som vævsskade. Mange molekulære mekanismer er involveret, men helt centralt står glutamatreceptoren af N-metyl-D-aspartat (NMDA)-type, idet blokade af denne receptor næsten kan eliminere hypersensibiliseringen. Ogsåuropeptider som substans P og neurale vækstfaktorer sensibiliserer via specifikke receptorer, og

calciumkanaler gør det ved depolarisering. Vedvarer aktiviteten, ændres reguleringen af nervecellens gener. For eksempel aktiveres cyklooxygenase 2-produktionen, hvilket fører til yderligere sensibilisering. Hvorvidt centralnervesystemet i en given situation fremstår som en smertesensibiliserende eller -reducerende faktor afhænger af nettovirkningen af en række smertehæmmende eller -faciliterende faktorer, som udspiller sig i centralnervesystemet. Der findes i rygmarsvns baghorn inhiberende interneuroner, der anvender γ -amino-butansyre (GABA) eller enkefalin som signalstof, og descenderende inhiberende systemer, der bruger monoaminer som noradrenalin eller serotonin. Interneuronerne kan formentlig ødelægges af substanser frisat af gliaceller og de descenderende inhiberende baner ved rygmarsvssygdomme og derved føre til *disinhibering*. For nylig er der beskrevet et smertefaciliterende system, der efter nerveskade aktiveres fra rygmarsvns baghorn og via parabrakiale kerner i hjernestammen og det periaqueductale grå område i midthjernen sender projektioner tilbage til rygmarsvns baghorn, hvor der via 5HT₃-receptorer udøves en excitatorisk effekt [4]. Central sensibilisering kan føre til abnorm temporal summation, udvidelse af receptive områder og smerte ved normalt ikke smertefulde stimuli.

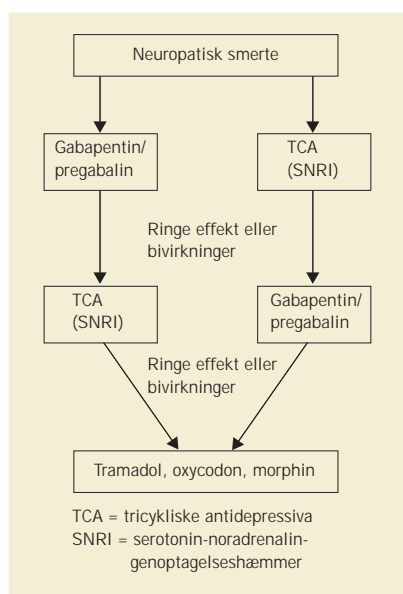
Patienter med central smerte har ofte en abnorm spino-talamisk funktion med ændret følelse for smerte og temperatur samt en øget følsomhed for både smerte- og ikke smertefulde stimuli, hvilket er foreneligt med hyperexcitabilitet af neuroner i de smertegenererende baner [5-7]. En skade på centralnervesystemet medfører en række forandringer, der resulterer i øget excitabilitet af centrale neuroner i lighed med de ændringer, der ses ved central sensibilisering ved perifer nerveskade. Frigivelse af glutamat og andre excitatoriske aminosyrer aktiverer NMDA-receptorer. Ændringer i natriumkanaler, neuroinflammation og neuroimmun aktivering, gliacelleaktivering samt tab af inhiberende interneuroner og hæmmende baner kan bidrage til øget excitabilitet.

Behandling

Der er for nylig argumenteret for, at behandling af NS bør ske baseret på aktive smertemekanismer hos den enkelte patient [8]. Strategien er tiltalende, men svækkes af manglen på muligheder for pålideligt at slutte sig til mekanismer ud fra viden om sygdom, symptomer og tegn. Andre forskere foreslår, at der satses på mere generelle behandlingsstrategier, fordi der trods alt er fællestræk mellem præsentationen af NS ved forskellige sygdomme. Sidstnævnte forslag støttes af fundet af en ret generel effekt af imipramin og gabapentin i et åbent studie af en bred vifte af patienter, hos hvem man har mistanke om, at de kunne have NS [9]. Kontrollerede studier er overvejende udført på velkarakteriserede modeltilstande som postherpetisk neuralgi og smertefuld diabetisk neuropati. I en ny oversigtsartikel [10] præsenteres studierne, og på basis af disse foreslås en behandlingsalgoritme (Figur 1).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Figur 1. Behandlings-algoritme for neuropatiske smerter. Der vælges primært præparat ud fra kontra-indikationer, risiko for bivirkning og interaktion samt kompliance hos den konkrete patient og endelig pris.



De væsentligste medikamenter er antidepressiva, anti-epileptika og opioider. Topikal lidocain kan anvendes ved postherpetisk neuralgi og andre perifere NS med begrænset udbredelse og samtidig allodyni.

Antidepressiva

Den smertestillende effekt af antidepressiva skyldes hovedsagelig en blokering af neuronal genoptagelse af noradrenalin og serotonin. Tricykliske antidepressiva (TCA) har endvidere en blokerende effekt på bl.a. natriumkanaler og NMDA-receptorer. Effekten er størst for TCA, der ved perifere NS har en *number needed to treat* (NNT, antal patienter der skal behandles, for at en patient opnår en smertelindring på 50%) på 2-3, efterfulgt af serotonin- plus noradrenalin-genoptagelseshæmmere (NNT ca. 4), mens effekten af selektive serotonin-genoptagelseshæmmere er begrænset (NNT 6-7) [10]. TCA er kontraindicerede ved bl.a. kardiale overledningsforstyrrelser og er forbundet med øget risiko for pludselig kardial død.

Antiepileptika

De bedst undersøgte præparater er gabapentin og pregabalin, hvis virkning skyldes en binding til $\alpha_2\delta$ -subunit af calciumkanaler. NNT-værdier for disse præparater er ca. 4-5. Carbamazepin og oxcarbazepin med natriumkanalblokerende virkning er førstevalg ved trigeminusneuralgi, mens lamotrigen er effektivt ved bl.a. postapopleksismerter.

Opioider

Morfin, oxycodon og tramadol har NNT-værdier på omkring 3, men kognitive problemer, afhængighed og tolerans medfører tilbageholdenhed med at ordinere disse præparater til patienter med kroniske nonmaligne smerter. I nye studier har man påvist effekt af pregabalin og duloxetine ved fibro-

myalgi, hvilket kan tyde på, at mekanismer, der er kendt fra NS, også kan have betydning ved smertetilstande uden beskadigelse af nervesystemet.

Korrespondance: *Flemming W. Bach*, Neurologisk Afdeling, Århus Sygehus, DK-8000 Århus C. E-mail: fbach@as.aaa.dk

Antaget: 21. marts 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Rasmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS et al. Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. *Pain* 2004;110:461-9.
- Bouhassira D, Attal N, Alchaar H et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114:29-36.
- Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 2001;92:147-57.
- Suzuki R, Rahman W, Rygh LJ et al. Spinal-supraspinal serotonergic circuits regulating neuropathic pain and its treatment with gabapentin. *Pain* 2005;117:292-303.
- Finnerup NB, Jensen TS. Spinal cord injury pain – mechanisms and treatment. *Eur J Neurol* 2004;11:73-82.
- Svendsen KB, Jensen TS, Hansen HJ et al. Sensory function and quality of life in patients with multiple sclerosis and pain. *Pain* 2005;114:473-81.
- Vestergaard K, Nielsen J, Andersen G et al. Sensory abnormalities in consecutive, unselected patients with central post-stroke pain. *Pain* 1995;61:177-86.
- Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 2004;140:441-51.
- Rasmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS et al. Therapeutic outcome in neuropathic pain: relationship to evidence of nervous system lesion. *Eur J Neurol* 2004;11:545-53.
- Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289-305.