

Genetiske faktorer i smertefølsomhet: Status quo og anbefalinger for videre forskning

Store forskjeller i smertefølsomhet medfører at rapportert smerte ved samme lidelse varierer kraftig fra pasient til pasient. Nyere forskning viser at disse forskjellene i betydelig grad skyldes genetiske faktorer.

TEKST

Christopher Sivert Nielsen

PUBLISERT 1. august 2008

Smertens funksjon er å beskytte kroppen ved å informere oss om pågående eller potensiell vevsskade og å motivere oss til å gjøre noe med det. Smerte har således en sensorisk dimensjon (sted, intensitet) og en emosjonell dimensjon (ubehag). Den funksjonelle betydningen av smerte illustreres kanskje best av sjeldne tilfeller av medfødt ufølsomhet for smerte. Barn med denne lidelsen kan bite av seg tunge og lepper, få ørebetennelser som går uoppdaget, og de dør typisk unge av infeksjoner som ikke blir behandlet i tide (Indo, 2004). Smerte er en av de viktigste årsaker til at pasienter oppsøker lege, og et av de første symptomene legen forholder seg til (Hasselstrom, Liu-Palmgren & Rasjo-Wraak, 2002). Redusert smertefølsomhet kan derfor øke risikoen for forsinket legebehandling eller feildiagnostikk av alvorlige sykdommer som hjerteinfarkt (Granot et al., 2007). For de fleste er det imidlertid smertens tilstedeværelse og ikke dens fravær som er et problem. Særlig gjelder dette når smerten blir kronisk og vedvarer etter at alle relevante behandlingstiltak er truffet. Omfanget av problemet er stort, både fra et økonomisk perspektiv, når det gjelder antall mennesker som er rammet, og når det gjelder de humane kostnadene i form av redusert livskvalitet. Epidemiologisk forskning viser at rundt 30 % av den norske befolkningen lider av kronisk smerte, med muskel- og skjelettlidelser som vanligste årsak (Breivik, Collett, Ventafridda, Cohen & Gallacher, 2005). I 2005 sto slike lidelser for 46 % av folketrygdens utgifter til sykmelding og 36 % av utgifter til uførhet (Rikstrygdeverket, 2006). Å gå med smerter over tid er slitsomt og nedbrytende, og studier viser at kroniske smertepasienter har to til fire ganger så høy forekomst av depresjon og angst som befolkningen for øvrig (McWilliams, Goodwin, & Cox, 2004). Risiko for suicid antas å være minst doblet hos smertepasienter (Tang & Crane, 2006). Å finne årsaker, forebyggende tiltak og behandlingsalternativer for kronisk smerte bør derfor ha høyeste prioritet.

Individuelle forskjeller i smerte

Rapportert smerte ved samme sykdom eller skade varierer kraftig fra individ til individ, og smerteangivelser ved samme tilstand vil typisk dekke hele skalaen fra «ingen smerte» til «verst tenkelige smerte». Som vist på figur 1 gjelder dette for nær sagt alle typer akutt og kronisk smerte. De store individuelle forskjellene i smerte har tradisjonelt vært sett på som et problem. Det kompliserer diagnostikk, gjør effekten av smertebehandling mindre forutsigbar, og vanskeliggjør forskning, særlig randomiserte placebokontrollerte studier uten crossover-design. I de senere årene er det imidlertid økt fokus på å forstå hvorfor mennesker opplever smerte forskjellig, og hvilke implikasjoner dette har for sykdom og behandling. Individuelle forskjeller i smerte er nå i ferd med å vokse frem som et eget forskningsfelt.



Figur 1.

Variasjonsbredde
i klinisk smerte.

Visuell analog
skala (VAS)-
angivelser av
smerteintensitet
for akutt smerte
(A), kronisk
smerte (C), og
eksperimentell
smerte (E).

Median,
maksimum og
minimum er
angitt i studier
der dette er
oppgitt (*). For de

resterende
studiene er
gjennomsnitt

± 1.97

standardavvik
angitt (†), som
under

forutsetning av
normalfordeling
dekker 95 % av
befolkningen.

Gjennomsnitt og
standardavvik

ble slått sammen
(pooled) for
grupper som ikke
avvek signifikant.
Følgende studier
ble inkludert:
kuldesmerte
(N=70) (Pud,
Eisenberg,
Sprecher,
Rogowski, &
Yarnitsky, 2004),
varmesmerte
(N=148) (Wise,
Price, Myers,
Heft, & Robinson,
2002), fødsel
(N=100) (Chao et
al., 2007), abort
(N=40) (Pud &
Amit, 2005),
nyrekolikk
(N=110)
(Engeler,
Ackermann,
Osterwalder,
Keel, & Schmid,
2005), migrene
(N=113) (Cete,
Dora, Ertan,
Ozdemir, &
Oktay, 2005),
smerte før
amputasjon
(N=35)
(Nikolajsen et al.,
2000),
postoperativ
smerte (N=77)
(Rosseland,
Stubhaug,
Sandberg, &
Breivik, 2003),

fibromyalgi
(N=277) (Staud,
Vierck, Robinson,
& Price, 2006),
korsryggssmerte
(N=161)
(Bannwarth et
al., 2005), og
leddgikt (N=100)
(Pollard, Choy,
Gonzalez,
Khoshaba, &
Scott, 2006).

Studiene ble
valgt tilfeldig, og
kvaliteten på de
enkelte studiene
er ikke vurdert
utover metodene
som ble brukt til
å måle smerte. I
følgende studier
var pasientene
upåvirket av
smertestillende
midler på
måletidspunktet:
fødsel,
postoperativ
smerte,
kuldesmerte og
varmesmerte.

For
migrenepasienter
ble smerte målt
før medisiner,
men bruk av
medisiner før
innskriving på
sykehuset er ikke
rapportert.
Figuren er
gjengitt med

tillatelse (Nielsen,
2007).

Den mest nærliggende forklaringen på disse forskjellene er at den underliggende patologien er forskjellig. Blant mennesker med leddgikt vil noen være hardere rammet enn andre, og det virker rimelig at de med flest affiserte ledd, størst hevelse og mest uttalt inflammasjon også føler mer smerte. Kliniske studier gir imidlertid liten støtte til denne hypotesen, og man finner typisk liten eller ingen sammenheng mellom «objektive» mål på sykdomsomsfang og grad av smerte (Hagglund, Haley, Reveille & Alarcon, 1989). Videre er forskjellen i smerte mellom tilstander liten sammenlignet med forskjellen mellom individer, som vist på figur 1. Et siste og avgjørende argument er at variasjonen i angitt smerte er like stor i eksperimentelle studier der smerte induseres med standardiserte metoder hos friske individer (Chen, Dworkin, Haug, & Gehrig, 1989; Fillingim, 2004). Konklusjonen blir derfor at forskjeller i patologi i liten grad kan forklare den store variasjonen i smerte.

En annen forklaring er at smerten i seg selv er lik, men at det er *rapporteringen* av smerten som varierer, i den forstand at enkelte overdriver, mens andre underdriver sin smerte - for eksempel som følge av personlighet. En variant av denne hypotesen er at mennesker som har erfart mye smerte tidligere i livet, vil være mer konservative i sin smerteangivelse fordi de legger listen høyere i sin tolkning av den øvre enden av skalaen (Dionne, Bartoshuk, Mogil, & Witter, 2005). Selv om det prinsipielt er umulig å påvise at mennesker skalerer smerte på samme måte, er det forholdsvis sterke holdepunkter for at rapporteringsfeil ikke er en betydelig faktor. Smerteangivelser er meget pålitelige, og for visuell-analog skala-angivelser (VAS) av smertestimuli finner en typisk reliabilitet på 0,90 eller høyere (Nielsen, Price, Vassend, Stubhaug, & Harris, 2005). Videre er det gjennom trianguleringsstudier vist at mennesker bruker VAS konsistent på tvers av kliniske og eksperimentelle kontekster (Price, McGrath, Rafii, & Buckingham, 1983). Dette viser at individer er pålitelige og konsistente i sin skalabruk, men ikke nødvendigvis at forskjellige individer skalerer smerte likt. I nyere tid er det imidlertid vist at mennesker som rapporterer henholdsvis mye og lite smerte når de utsettes for samme stimulus, har tilsvarende høy og lav aktivitet i hjerneområder som bearbeider smerte dersom de utsettes for identiske stimuli (Coghill, McHaffie, & Yen, 2003). Et annet holdepunkt er at smerteangivelser for forskjellige smertemodaliteter (varme, kulde, trykk, osv.) er lavt korrelert (Janal, Glusman, Kuhl, & Clark, 1994). Siden det virker lite sannsynlig at mennesker selektivt overdriver visse typer smerte, men ikke andre, er den manglende korrelasjonen mellom forskjellige smertemodaliteter en sterk indikasjon på at skaleringsfeil ikke er en hovedårsak til variasjonen.

Når man utelukker forskjeller i patologi og skaleringsfeil som hovedforklaring, blir den siste mulighet at variasjonen skyldes reelle forskjeller i smertefølsomhet, dvs. at samme stimulus forårsaker mer smerte hos enkelte enn hos andre. Smertefølsomhet måles i laboratoriesammenheng der man påfører smerte med standardiserte stimuli, for

eksempel med varme, kulde eller trykk. I de senere årene har studier vist at individuelle forskjeller i smertefølsomhet målt med slike metoder er relevant for klinisk smerte.

Klinisk betydning av smertefølsomhet

En rekke tverrsnittsstudier har funnet at pasienter med kroniske smertetilstander har økt smertefølsomhet. Dette gjelder nær sagt alle tilstander som har vært undersøkt, bl.a. rygglidelser (Giesecke et al., 2004b), tensjonshodepine og migrene (Ladda, Straube, Forderreuther, Krause, & Eggert, 2006; Schmidt-Hansen, Svensson, Bendtsen, Graven-Nielsen, & Bach, 2007), fibromyalgi (Carli, Suman, Biasi, & Marcolongo, 2002; Petzke, Clauw, Ambrose, Khine, & Gracely, 2003; Staud et al., 2003), vulvodyni (Giesecke et al., 2004a), og irritabel tarmsykdom (Rodrigues, Nicholas, Schmidt, & Mauderli, 2005). Slike studier sier naturligvis ikke noe om årsaksretning, men flere prospektive studier, særlig i forbindelse med kirurgi, gir støtte for at smertefølsomhet har prediktiv verdi for grad av smerte. For eksempel: I en studie av planlagt keisersnitt der smertefølsomhet ble undersøkt før operasjonen, var korrelasjonen mellom postoperativ smerte og preoperativ følsomhet for 48 °C varmestimulering på 0,62. Rundt 38 % av variansen i postoperativ smerte kunne altså forklares av preoperativ smertefølsomhet (Granot, Lowenstein, Yarnitsky, Tamir, & Zimmer, 2003). Lignende funn er gjort i studier av en rekke andre typer operasjoner (Bisgaard, Rosenberg, & Kehlet, 2005; Nikolajsen, Ilkjaer, & Jensen, 2000; Werner, Duun, & Kehlet, 2004). Tilsvarende studier av kronisk smerte er kostnadskrevenende fordi det kreves store utvalg og relativt lang oppfølgingsperiode for å få tilstrekkelige mange nye sykdomstilfeller. En dansk studie undersøkte smertefølsomhet hos whiplash-pasienter rett etter ulykken. Etter et års oppfølging var 11 av 141 pasienter fortsatt ikke tilbake i arbeid. Smertefølsomhet målt rett etter ulykken var signifikant høyere ($p < 0,01$) for denne gruppen (Kasch, Qerama, Bach, & Jensen, 2005). En prospektiv studie fulgte en gruppe på 170 friske personer i 3 år og identifiserte 15 nye tilfeller av kjeveleddssmerter. Disse hadde signifikant høyere smertefølsomhet før de utviklet smertelidelsen (Diatchenko et al., 2005). Selv om man foreløpig har relativt begrenset informasjon om betydningen av smertefølsomhet for utvikling av kronisk smerte, tyder de studiene som foreligger, altså på at forhøyet smertefølsomhet innebærer økt risiko for å utvikle kroniske smertetilstander.

I tillegg til at økt smertefølsomhet kan disponere for akutt og kronisk smerte, er et annet, og i hovedsak oversett, perspektiv at smerte er av avgjørende diagnostisk betydning. Det kan tenkes at forhøyet smertefølsomhet fører til at pasienter blir gjengangere på legekontoret, mens personer med lav smertefølsomhet kanskje oppsøker lege for sent ved alvorlig sykdom. Den siste av disse hypotesene ble nylig undersøkt i en studie av akuttinnlagte pasienter med hjerteinfarkt. Man fant at pasienter med «stumt infarkt», dvs. hjerteinfarkt uten smerter, hadde betydelig lavere smertefølsomhet enn pasienter med smertefullt infarkt (Granot et al., 2007). Om lav smertefølsomhet også fører til økt hjertedødelighet, er ennå ikke undersøkt, men det virker nærliggende å tro, gitt disse funnene.

Kjønnsforskjeller i smerte

Med få unntak er kroniske smertelidelser hyppigere blant kvinner enn blant menn (LeResche, 1999). I Norge er om lag dobbelt så mange kvinner som menn uføre som følge av muskel- skjelettlidelser (Rikstrygdeverket, 2006). I Helse- og levekårsundersøkelsen fra 2005 rapporterer 36 % av voksne kvinner mot 22,5 % av voksne menn smerter med varighet på 3 måneder eller mer (artikkel under utarbeidelse). Årsakene til kjønnsforskjellene er ikke entydig klarlagt, men inkluderer antakelig både hormonelle faktorer, kjønnsrollemønster når det gjelder rapportering av smerte, og/eller kjønnsforskjeller i bruk av helsetjenester (LeResche, 1999). Når det gjelder smertefølsomhet målt i laboratorium, er resultatene mindre entydige. Selv om kvinner i snitt som regel rapporterer mer smerte, er kjønnsforskjellen typisk liten for de fleste stimuli. Et stort unntak er kuldesmerte, der man finner store og konsistente kjønnsforskjeller på tvers av studier (Chen et al., 1989; Nielsen et al., 2007). Muligens betyr det at dette er en smertemodell som er spesielt egnet for å studere kjønnsforskjeller i smerte.

Genetiske og miljømessige årsaker

Inntil begynnelsen av dette århundret ble genetiske årsaker til forskjeller i smertefølsomhet i hovedsak studert hos dyr. Det ble funnet betydelige forskjeller mellom musestammer og rottestammer i responser på ulike typer smertestimuli, noe som gir holdepunkter for arvelighet (Mogil, 1999). En studie undersøkte 22 forskjellige typer smertestimuli hos 12 stammer laboratoriemus (Lariviere et al., 2002). Avhengig av stimulustype ble det estimert at 28-76 % av variansen kunne forklares av genetiske forskjeller mellom stammene. Videre undersøkte man i hvilken grad forskjellige typer smerte var genetisk korrelert, dvs. at gener som disponerer for følsomhet for én type smerte, også disponerer for følsomhet for andre. Resultatene viste lave genetiske korrelasjoner, og clusteranalyse tydet på at det var i alle fall tre og muligens fem genetisk distinkte typer smertefølsomhet. Et siste funn fra dyreforskningen var at smertefølsomhet var negativt genetisk korrelert med følsomhet for opioider, dvs. at dyrestammer som var smertefølsomme, også fikk mindre effekt av morfin og mindre effekt av endogene opioider (endorfiner) utløst ved stress (Mogil, 1999). Dette kan tyde på at en viktig årsak til økt smertefølsomhet er redusert evne til å hemme smerte gjennom opioid-mekanismer.

Med bakgrunn i disse funnene utførte vår forskergruppe (Nielsen et al., 2007) en studie av smertefølsomhet hos en gruppe på 188 unge (23-35 år) norske tvillinger (53 eneggete par, 39 toeggete par, og 4 individer hvis tvilling ikke møtte). Smertemålingen omfattet varmesmerte og kuldesmerte. Arvelighetsanalysene viste at genetiske faktorer forklarte 26 % av variansen i varmesmerte og 60 % av variansen i kuldesmerte, etter korreksjon for kjønnsforskjeller og målingsfeil. Forskjellen i arvelighet for de to typene smerte var signifikant. Vi fant ingen holdepunkter for innflytelse av felles miljø (effekt av å vokse opp i samme livmor, familie, etc.). Det siste er i og for seg et vanlig funn i tvillingforskning, men funnet var spesielt sterkt for kuldesmerte, fordi korrelasjonen

mellom toeggete tvillinger (0,13) var betydelig lavere enn halvparten av korrelasjonen mellom eneggete tvillinger (0,58). Analysen viste videre at den genetiske korrelasjonen mellom de to smertemodalitetene var lav (0,35), og at kun 6 % av variansen i kuldesmerte og 3 % av variansen i varmesmerte kunne forklares av genetiske faktorer som påvirker følsomhet for begge typer smerte. Likeledes fant vi at den miljømessige korrelasjonen mellom smertemodalitetene var på 0,34, og at kun 5 % av variansen i kuldesmerte og 8 % av variansen i varmesmerte forklares av miljøfaktorer som påvirker følsomhet for begge typer smerte. Det er senere publisert en annen tvillingstudie av smertefølsomhet hos kvinner, som fant arvelighetsestimater fra 22 til 55 % for en rekke forskjellige modaliteter (Norbury, MacGregor, Urwin, Spector, & McMahon, 2007). Genetiske faktorkorrelasjoner ble ikke undersøkt i denne studien.

På grunnlag av funnene fra dyrestudier og humane tvillingstudier kan man trekke følgende konklusjoner:

1. *Smertefølsomhet er arvelig.* Genetiske faktorer forklarer en betydelig andel av variasjonen, og videre forskning for å identifisere «smertegener» er meningsfullt. I tillegg viser dette at de observerte forskjellene mellom mennesker er systematiske og ikke bare skyldes tilfeldig skalabruk eller målefeil.
2. *Genetiske mekanismer er modalitetsspesifikke.* Dette impliserer at man må være forsiktig med å generalisere funn for enkeltgener til smerte generelt. Selv om det sannsynligvis finnes gener som påvirker alle typer smerte, er det trolig slik at de største effektene er spesifikke for bestemte modaliteter. Dette kan tyde på at påvirkningen skjer på et tidlig stadium i smerteprosesseringen, for eksempel i ryggmargen eller perifert, men kan også skyldes mer fenomenologiske sider ved smerteopplevelsen, for eksempel at kuldesmerte oppleves som langt mer ubehagelig enn varme.
3. *Miljømessige faktorer er modalitetsspesifikke.* En viktig implikasjon er at tidligere smerteerfaringer neppe har særlig stor effekt på smerte, i alle fall ikke på smerte generelt. Funnet gir sterke holdepunkter for å forkaste hypotesen om at skalabruk påvirkes av tidligere erfaring med smerte.

Studier av kandidatgener

Parallelt med arvelighetsforskningen har flere assosiasjonsstudier av kandidatgener blitt gjennomført. I tråd med funnene fra dyrestudier har man i hovedsak undersøkt gener som koder for proteiner som har betydning for smerteregulering, og i mindre grad gener som koder for smertereseptorer i den primære afferenten. Selv om flere assosiasjonsstudier har rapportert positive resultater, er funnene langt fra entydige. Et av de genene som har vært gjenstand for størst oppmerksomhet er katekol-O-metyltransferase der en enkelt polymorfisme (val¹⁵⁸met) har betydning for hvor effektivt katekolaminer nedbrytes, noe som igjen påvirker opioidsystemet. Tidlige funn viste at polymorfismen var assosiert med smertefølsomhet og med opioid aktivitet i forbindelse med smerte (Zubieta et al., 2003). Disse funnene ble senere bekreftet i en større prospektiv klinisk studie der man fant at polymorfismer i COMT var assosiert

med smertefølsomhet og med risiko for utvikling av kronisk smerte (Diatchenko et al., 2005). Resultatene var imidlertid ikke signifikante for val¹⁵⁸met-polymorfismen alene, men for en haplotyp (dvs. en assosiert gruppe av polymorfismer) som inkluderte denne. Når det gjaldt smertefølsomhet, fant man også at assosiasjonen kun var signifikant for enkelte smertemodaliteter, men ikke for andre (Diatchenko et al., 2006). Resultater fra andre studier av eksperimentell og klinisk smerte har vært blandet. I et norsk utvalg på over 3000 personer ble det eksempelvis ikke funnet noen assosiasjon med muskel-skjelettsmerter (Hagen, Pettersen, Stovner, Skorpen & Zwart, 2006). Funnene har også vært sprikende for andre gener som har vært undersøkt i flere studier, og det virker lite sannsynlig at sikre og enkle svar vil foreligge i nær framtid. Smertefølsomhet antas å være polygenetisk (Mogil & Devor, 2004), dvs. at det er mange gener som er av betydning, og erfaringen er at assosiasjonsstudier for polygenetiske fenotyper ofte gir falskt positive resultater (Lohmueller, Pearce, Pike, Lander & Hirschhorn, 2003). Dette gjelder i særlig grad for psykiatriske tilstander og fenotyper som defineres ut fra subjektive dimensjoner. På grunnlag av vår tvillingstudie og funn fra dyrestudier er det imidlertid også sannsynlig at det er forskjellige genetiske mekanismer for forskjellige typer smerte, og det er rimelig å anta at dette kan bidra til manglende samsvar mellom studier som anvender forskjellige smertestimuli og studerer forskjellige kliniske diagnoser.

Vil genetisk smerteforskning følge i psykiatriens fotspor med gjentatte rapporter om positive funn som senere dementeres av replikasjonsstudier? Det er flere grunner til å tro at utgangspunktet er noe bedre når det gjelder smertegenetik. For det første er kronisk smerte svært hyppig, og i Norge anslås det at rundt 30 % av den voksne befolkningen lider av kroniske smerte i en eller annen form (Breivik et al., 2005). Dette gjør det lettere å gjennomføre studier av store utvalg enn tilfellet er for sykdommer som schizofreni, som rammer om lag 1 % av befolkningen. For det andre er de nevronale mekanismene i smerte forholdsvis godt kartlagt, noe som gjør at man har et godt utgangspunkt for å danne hypoteser om kandidatgener. For det tredje har man relativt gode dyremodeller for mange aspekter ved smertesystemet, noe som vil være av betydning både for å danne hypoteser og for å forstå de funn man gjør i genetiske studier. Til slutt, og kanskje viktigst, er det at man kan indusere smerte på en kontrollert måte hos friske individer. Dette gjør det mulig å studere smertefølsomhet uavhengig av tilfeldige påvirkninger som ulykker og sykdom, og muliggjør prospektive studier av sammenhengen mellom smertefølsomhet og klinisk smerte.

Veien videre

Den mest umiddelbare utfordringen fremover vil være å få frem eksperimentelle studier av tilstrekkelig størrelse. Hittil har studiene vært begrenset til noen hundre deltakere der man har undersøkt enkelt-polymorfismer i en eller et par gener. Synkende priser gjør at det nå er mulig å gjennomføre «genome-wide association»-studier (GWAS) der man undersøker 500 000 - 1 000 000 polymorfismer. Slike analyser stiller imidlertid større krav til utvalgsstørrelse og vil antakelig forutsette utvalg på flere tusen individer.

Den andre utfordringen ligger i valg av fenotype. Undersøker man kliniske smertetilstander alene, vil det være vanskelig å konkludere om genetiske funn har med smerteperspeksjon som sådan å gjøre eller med den underliggende patologien som skaper smerten, eller for den saks skyld med følgetilstander som angst og depresjon. De mest lovende studiene til nå har brukt en tilnærming der man kombinerer studier av eksperimentell smerte med prospektive studier av klinisk smerte. Gitt at det er lav genetisk korrelasjon mellom forskjellige typer smertestimuli vil et sentralt spørsmål være hvilke typer stimuli som er relevante for klinisk smerte. I dag opererer man med et vidt spekter av laboratorieteknikker som på relativt tynt evidensgrunnlag brukes som modeller på kliniske tilstander. Prospektive studier vil kunne gi svar på i hvilken grad økt smertefølsomhet for en spesifikk type laboratoriesmerte gir økt risiko for bestemte smertelidelser.

Den siste utfordringen ligger i at smerte er et sammensatt fenomen som har både sensoriske, emosjonelle og kognitive komponenter. Generelt er det slik at mens smertefysiologien på perifert og ryggmargsnivå er relativt godt kartlagt er den biologiske forståelsen langt dårligere forankret når det gjelder høyere affektive og kognitive prosesser. Selv om den lave korrelasjonen mellom ulike smertemodaliteter målt i laboratoriesammenheng kan bety at slike generelle faktorer er av underordnet betydning for smertefølsomhet, betyr dette ikke nødvendigvis at det samme gjelder kliniske smertetilstander. Genetiske studier bør ta høyde for dette og inkludere mål på psykiske dimensjoner.

Det er igangsatt to studier med flere tusen undersøkte personer, som begge i hovedtrekk følger disse anbefalingene. OPPERA-studien (www.oppera.org) er en amerikansk studie av kjeveleddssmerter (TMDJ) som er fullfinansiert av National Institutes of Health (NIH) med en bevilgning på rundt 19 mill. dollar. I denne studien rekrutteres 3500 friske personer som gjennomgår omfattende smertetesting og kartlegging av psykiske dimensjoner. Disse følges så i noen år for å identifisere nye tilfeller av TMDJ. Den andre undersøkelsen er Tromsø Pain Study, som inngår i den sjette Tromsøundersøkelsen (<http://www.tromso6.no>). Her gjøres en mer begrenset undersøkelse av trykksmerte og kuldesmerte hos 10 000 individer. I tillegg samles det inn spørreskjemabaserte opplysninger. GWAS-analyser er planlagt, og det søkes NIH om finansiering. Prospektiv oppfølging ventes å skje i forbindelse med neste Tromsøundersøkelse om ca. 5 år.

Kliniske implikasjoner

Det er lang vei fra basalforskning til klinisk praksis, og man bør være forsiktig med å trekke konklusjoner fra forskningsfronten til klinikken. Likevel er det enkelte funn som bør få praktiske konsekvenser på kort sikt:

Spør om smerte. Kronisk smerte er svært vanlig, især blant eldre mennesker. Den tette sammenhengen mellom kronisk smerte og angst og depresjon tilsier høy forekomst av smertepasienter i psykiatrisk praksis. Pasienter bør rutinemessig spørres om de har langvarige smerter, hvor plagsomme smertene er, og om de får noen form for behandling for smertene.

Tro på pasienten. Det er meget store individuelle forskjeller i smertefølsomhet, noe som kan bidra til at enkelte pasienters smerteangivelse virker lite troverdig. Eksperimentelle studier gir grunn til å konkludere at mennesker kan rapportere smerte på en pålitelig og objektiv måte. Selv om dette ikke nødvendigvis betyr at pasienter er like presise når de beskriver klinisk smerte, bør man ha som utgangspunkt at pasientens beskrivelse er korrekt, inntil det motsatte er bevist. Mistenkeliggjøring av pasientens smertebeskrivelse og overdreven bruk av psykosomatiske fortolkninger er respektløst og bygger ikke på evidens fra forskning. At mange smertepasienter også har psykiske lidelser, betyr ikke at den psykiske lidelsen er årsak til smerten.

Biologisk årsak betyr ikke nødvendigvis biologisk behandling. Det at det finnes en genetisk eller annen biologisk forklaring, betyr ikke at behandling må rettes mot biologiske mekanismer. Kroniske smerter behandles i dag med et spekter av metoder, som bl.a. inkluderer medikamenter, kirurgi, fysioterapi og psykologisk behandling. Kognitiv terapi er regnet å være blant de best dokumenterte behandlingsmetoder for kronisk smerte. Foreløpig er det få psykologer som har spesialisert seg på smertebehandling, men en kan håpe at dette er en situasjon som vil bedres på sikt.

Teksten sto på trykk første gang i Tidsskrift for Norsk psykologforening, Vol 45, nummer 8, 2008, side 974-979

TEKST

Christopher Sivert Nielsen

+ Vis referanser

Referanser

Bnnwarth, B., Allaert, F. A., Avouac, B., Rossignol, M., Rozenberg, S., & Valat, J. P. (2005). A randomized, double-blind, placebo controlled triphosphate in study of oral adenosine subacute low back pain. *Journal of Rheumatology*, 32, 1114-1117.

Bisgaard, T., Rosenberg, J., & Kehlet, H. (2005). From acute to chronic pain after laparoscopic cholecystectomy: a prospective follow-up analysis. *Scandinavian Journal Gastroenterology*, 40, 1358-1364.

Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R., & Gallacher, D. (2005). Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*, 10, 287-333.

Carli, G., Suman, A. L., Biasi, G., & Marcolongo, R. (2002). Reactivity to superficial and deep stimuli in patients with chronic musculoskeletal pain. *Pain*, 100, 259-269.

Cete, Y., Dora, B., Ertan, C., Ozdemir, C., & Oktay, C. (2005). A randomized prospective placebo-controlled study of intravenous magnesium sulphate vs. metoclopramide in the management of acute migraine attacks in the Emergency Department. *Cephalalgia*, 25, 199-204.

Chao, A. S., Chao, A., Wang, T. H., Chang, Y. C., Peng, H. H., Chang, S. D. et al. (2007). Pain relief by applying transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on acupuncture points during the first stage of labor: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Pain*, 127, 214-220.

Chen, A. C., Dworkin, S. F., Haug, J., & Gehrig, J. (1989). Human pain responsivity in a tonic pain model: psychological determinants. *Pain*, 37, 143-160.

Coghill, R. C., McHaffie, J. G., & Yen, Y. F. (2003). Neural correlates of interindividual differences in the subjective experience of pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United*

States of America, 100, 8538-8542.

Diatchenko, L., Nackley, A. G., Slade, G. D., Bhalang, K., Belfer, I., Max, M. B. et al. (2006). Catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms are associated with multiple pain-evoking stimuli. *Pain*, 125, 216-224.

Diatchenko, L., Slade, G. D., Nackley, A. G., Bhalang, K., Sigurdsson, A., Belfer, I. et al. (2005). Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Human Molecular Genetics*, 14, 135-143.

Dionne, R. A., Bartoshuk, L., Mogil, J., & Witter, J. (2005). Individual responder analyses for pain: does one pain scale fit all? *Trends in Pharmacological Sciences*, 26, 125-130.

Engeler, D. S., Ackermann, D. K., Osterwalder, J. J., Keel, A., & Schmid, H. P. (2005). A double-blind, placebo controlled comparison of the morphine sparing effect of oral rofecoxib and diclofenac for acute renal colic. *The Journal of Urology*, 174, 933-936.

Fillingim, R. B. (2004). Social and environmental influences on pain: implications for pain genetics. In J.S.Mogil (Ed.), *The Genetics of Pain* (1st edition, pp. 283-303). Seattle,WA: IASP Press.

Giesecke, J., Reed, B. D., Haefner, H. K., Giesecke, T., Clauw, D. J., & Gracely, R. H. (2004a). Quantitative sensory testing in vulvodinia patients and increased peripheral pressure pain sensitivity. *Obstetrics & Gynecology*, 104, 126-133.

Giesecke, T., Gracely, R. H., Grant, M. A., Nachemson, A., Petzke, F., Williams, D. A. et al. (2004b). Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis & Rheumatism*, 50, 613-623.

Granot, M., Khoury, R., Berger, G., Krivoy, N., Braun, E., Aronson, D. et al. (2007). Clinical and experimental pain perception is attenuated in patients with painless myocardial infarction. *Pain*, 133, 120-127.

Granot, M., Lowenstein, L., Yarnitsky, D., Tamir, A., & Zimmer, E. Z. (2003). Postcesarean section pain prediction by preoperative experimental pain assessment. *Anesthesiology*, 98, 1422-1426.

Hagen, K., Pettersen, E., Stovner, L. J., Skorpen, F., & Zwart, J. A. (2006). No association between chronic musculoskeletal complaints and val158met polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene. *The HUNT study. BMC Musculoskeletal Disorders*, 7, 40.

Hagglund, K. J., Haley, W. E., Reveille, J. D., & Alarcon, G. S. (1989). Predicting individual differences in pain and functional impairment among patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 32, 851-858.

Hasselstrom, J., Liu-Palmgren, J., & Rasjo-Wraak, G. (2002). Prevalence of pain in general practice. *European Journal of Pain*, 6, 375-385.

Indo, Y. (2004). Congenital insensitivity to pain. In J.S.Mogil (red.), *The genetics of pain* (1st edition, pp. 171-191). Seattle,WA: IASP Press.

Janal, M. N., Glusman, M., Kuhl, J. P., & Clark, W. C. (1994). On the absence of correlation between responses to noxious heat, cold, electrical and ischemic stimulation. *Pain*, 58, 403-411.

Kasch, H., Qerama, E., Bach, F. W., & Jensen, T. S. (2005). Reduced cold pressor pain tolerance in non-recovered whiplash patients: a 1-year prospective study. *European Journal of Pain*, 9, 561-569.

Ladda, J., Straube, A., Forderreuther, S., Krause, P., & Eggert, T. (2006). Quantitative sensory testing in cluster headache: increased sensory thresholds. *Cephalalgia*, 26, 1043-1050.

Lariviere, W. R., Wilson, S. G., Laughlin, T. M., Kokayeff, A., West, E. E., Adhikari, S. M., et al. (2002). Heritability of nociception. III. Genetic relationships among commonly used assays of nociception and hypersensitivity. *Pain*, 97, 75-86.

LeResche, L. (1999). Gender considerations in the epidemiology of chronic pain. In I.K.Crombie, P. R. Croft, S. J. Linton, L. LeResche, & M. Von Korff (Eds.), *Epidemiology of pain* (pp. 43-52). Seattle: IASP Press.

Lohmueller, K. E., Pearce, C. L., Pike, M., Lander, E. S., & Hirschhorn, J. N. (2003). Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common

disease. *Nature Genetics*, 33, 177-182.

McWilliams, L. A., Goodwin, R. D., & Cox, B. J. (2004). Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample. *Pain*, 111, 77-83.

Mogil, J. S. (1999). The genetic mediation of individual differences in sensitivity to pain and its inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96, 7744-7751.

Mogil, J. S. & Devor, M. (2004). Introduction to pain genetics. In J.S.Mogil (Ed.), *The genetics of pain* (1st edition, pp. 1-17). Seattle,WA: IASP Press.

Nielsen, C. S. (2007). Individual differences in pain sensitivity: measurement and causation. PhD thesis, Department of Psychology, University of Oslo.

Nielsen, C. S., Price, D. D., Vassend, O., Stubhaug, A., & Harris, J. R. (2005). Characterizing individual differences in heat-pain sensitivity. *Pain*, 119, 65-74.

Nielsen, C. S., Stubhaug, A., Price, D. D., Vassend, O., Czajkowski, N., & Harris, J. R. (2007). Individual differences in pain sensitivity: Genetic and environmental contributions. *Pain*.

Nikolajsen, L., Ilkjaer, S., & Jensen, T. S. (2000). Relationship between mechanical sensitivity and postamputation pain: a prospective study. *European Journal of Pain*, 4, 327-334.

Norbury, T. A., MacGregor, A. J., Urwin, J., Spector, T. D., & McMahon, S. B. (2007). Heritability of responses to painful stimuli in women: a classical twin study. *Brain*, 130, 3041-3049.

Petzke, F., Clauw, D. J., Ambrose, K., Khine, A., & Gracely, R. H. (2003). Increased pain sensitivity in fibromyalgia: effects of stimulus type and mode of presentation. *Pain*, 105, 403-413.

Pollard, L. C., Choy, E. H., Gonzalez, J., Khoshaba, B., & Scott, D. L. (2006). Fatigue in rheumatoid arthritis reflects pain, not disease activity. *Rheumatology (Oxford)*, 45, 885-889.

Price, D. D., McGrath, P. A., Rafii, A., & Buckingham, B. (1983). The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain*, 17, 45-56.

Pud, D. & Amit, A. (2005). Anxiety as a predictor of pain magnitude following termination of first-trimester pregnancy. *Pain Medicine*, 6, 143-148.

Pud, D., Eisenberg, E., Sprecher, E., Rogowski, Z., & Yarnitsky, D. (2004). The tridimensional personality theory and pain: harm avoidance and reward dependence traits correlate with pain perception in healthy volunteers. *European Journal of Pain*, 8, 31-38.

Rikstrygdeverket (2006). *Trygdestatistisk årbok 2005*. Oslo: Rikstrygdeverket.

Rodrigues, A. C., Nicholas, V. G., Schmidt, S., & Mauderli, A. P. (2005). Hypersensitivity to cutaneous thermal nociceptive stimuli in irritable bowel syndrome. *Pain*, 115, 5-11.

Rosseland, L. A., Stubhaug, A., Sandberg, L., & Breivik, H. (2003). Intra-articular (IA) catheter administration of postoperative analgesics. A new trial design allows evaluation of baseline pain, demonstrates large variation in need of analgesics, and finds no analgesic effect of IA ketamine compared with IA saline. *Pain*, 104, 25-34.

Schmidt-Hansen, P. T., Svensson, P., Bendtsen, L., Graven-Nielsen, T., & Bach, F. W. (2007). Increased muscle pain sensitivity in patients with tension-type headache. *Pain*, 129, 113-121.

Staud, R., Robinson, M. E., Vierck, C. J., Jr., Cannon, R. C., Mauderli, A. P., & Price, D. D. (2003). Ratings of experimental pain and pain-related negative affect predict clinical pain in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*, 105, 215-222.

Staud, R., Vierck, C. J., Robinson, M. E., & Price, D. D. (2006). Overall fibromyalgia pain is predicted by ratings of local pain and pain-related negative affect - possible role of peripheral tissues. *Rheumatology (Oxford)*, 45, 1409-1415.

Tang, N. K. & Crane, C. (2006). Suicidality in chronic pain: a review of the prevalence, risk factors and psychological links. *Psychological Medicine*, 36, 575-586.

Werner, M. U., Duun, P., & Kehlet, H. (2004). Prediction of postoperative pain by preoperative nociceptive responses to heat stimulation. *Anesthesiology*, 100, 115-119.

Wise, E. A., Price, D. D., Myers, C. D., Heft, M. W., & Robinson, M. E. (2002). Gender role expectations of pain: relationship to experimental pain perception. *Pain*, 96, 335-342.

Zubieta, J. K., Heitzeg, M. M., Smith, Y. R., Bueller, J. A., Xu, K., Xu, Y. et al. (2003). COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*, 299, 1240-1243.