

# Utredning av nevropatisk smerte

## Sammendrag

Nevropatisk smerte er definert som smerte initiert av eller forårsaket av en primær lesjon eller dysfunksjon i nervesystemet. Uttrykket «dysfunksjon» er ikke eksakt definert og er foreslått utelatt. Forekomsten av nevropatisk smerte er ukjent, men i noen få gode studier er det påvist større forekomst enn tidligere antatt. Noen vanlige årsaker til nevropatisk smerte er avklemming av (entrapment) eller skader på perifere nerver, smertefulle nevropatier, infeksjoner i nervesystemet (f.eks. postherpetisk neuralgi), ryggmargsskader, multipel sklerose og cerebrale infarkter. Utredning av pasienter med nevropatisk smerte skjer på bakgrunn av en detaljert smerteanamnese og god klinisk undersøkelse. Både spontan (konstant og paroksysmal) samt provosert (stimulusutløst) smerte forekommer. Den konstante smerten kan beskrives på mange ulike måter (som f.eks. brennende, skjærende, verkende, sviende etc.), og ingen smertedeskriptor er diagnostisk for nevropatisk smerte. Provosert smerte utløses oftest av lett berøring av huden eller eksponering for kulde. Klinisk nevrologisk undersøkelse (og ev. supplerende undersøkelser) er nødvendig for påvisning av nivå av nervøs affeksjon. Nevropatisk smerte er nesten alltid kjennetegnet av sensibilitetsendringer, oftest knyttet til affeksjon av tynne fibrer (perifere nervefibrer eller sentrale baner). Utredning av sensibilitetsendringer og spesielt tynnfiberaffeksjon kan gjøres enkelt i allmennpraksis eller mer detaljert ved hjelp av kvantitative sensoriske tester i spesialavdelinger. Grunnlagsmaterialet er fremskaffet ved gjennomgang av litteratur eller utvalgte resultater og på bakgrunn av egen klinisk erfaring og forskning.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

## Ellen Jørum

[ellen.jorum@rikshospitalet.no](mailto:ellen.jorum@rikshospitalet.no)  
Klinisk nevrofysiologisk laboratorium  
Neurologisk avdeling  
Rikshospitalet  
Sognsvannsveien 20  
0027 Oslo

Forekomsten av kronisk smerte generelt er stor, antakelig større enn tidligere antatt. Det foreligger relativt få gode epidemiologiske studier vedrørende kroniske smerter. Preliminære data fra en stor europeisk undersøkelse hvor 30 701 personer fra 12 land deltok, viste at prevalensen av kronisk smerte med varighet utover seks måneder var 18 % i gjennomsnitt (1). I andre europeiske studier er det påvist en prevalens av kronisk smerte på 11–55 % (2). Dette inkluderer alle typer kronisk smerte, ikke kun nevropatisk. Forekomsten av nevropatisk smerte er mer usikker. Man regner med at det er en forekomst på 28 % hos personer med multipel sklerose (3), etter ryggmargsskade er forekomsten ca. 66 % (4), og det er en forekomst på 8 % hos dem som har hatt et cerebralt infarkt (5). I USA skal det finnes over tre millioner mennesker med smertefull diabetesnevropati og omtrent en million med postherpetisk neuralgi (6). Nevropatiske smertetilstander er underdiagnostisert, og mange mennesker får dermed ikke adekvat behandling.

Ofte blir pasientene behandlet med tradisjonelle svakere og middels sterke analgetika som ikke har noen effekt, ikke med medikamenter som har dokumentert effekt ved nevropatisk smerte (antidepressiver og antiepileptika). Behandling av nevropatisk smerte er tidligere utførlig beskrevet i Tidsskriftet (7).

## Ulike typer smerte

Smertetilstander kan inndeles på mange måter. En vanlig klassifikasjon er:

- Nociseptiv smerte, dvs. smerte som oppstår på bakgrunn av aktivering av smerteseptorer (enten normale eller sensitiverte). Det kan være muskelsmerte eller smerte oppstått ved sår/skade på hud eller annet perifert vev
- Nevropatisk smerte
- Psykogen smerte, dvs. smerte som oppstår på bakgrunn av psykiske faktorer og hvor man ikke kan påvise noen spesifikk organisk årsak

Nevropatisk smerte er definert som smerte initiert eller forårsaket av en primær lesjon eller dysfunksjon i nervesystemet (8). Uttrykket «dysfunksjon» ble tatt med for å kunne inkludere trigeminusneuralgi i gruppen av nevropatiske smertetilstander, men er senere blitt brukt/misbrukt som uttrykk for en sentralnervøs sensitisering. Nesten alle typer smerte (inklusive nociseptiv smerte) kan involvere en sekundær sentralnervøs sensitisering og kan derfor bli kalt nevropatisk. Uttrykket «dysfunksjon» er foreslått fjernet fra definisjonen (6, 9).

## Årsaker

Noen av de vanligste årsakene til nevropatisk smerte er nevnt i tabell 1. Enhver lesjon av nervevev, spesielt lesjoner som affiserer de sensoriske fibrer/fiberbaner (og tynnfiberaffeksjon i særdeleshet), vil kunne føre til utvikling av nevropatisk smerte.

## Nevropatisk smerte – kliniske tegn

Det er en triade av mulige smertefenomener.

*Spontan pågående smerte.* For de fleste pasienter representerer dette den mest plagsomme smerten. Den kan beskrives på mange ulike måter, f.eks. som brennende, skjærende, sviende eller verkende. Alle smertedeskriptorer ved nevropatisk smerte kan gjenfinnes også for andre smertetyper, f.eks. nociseptiv smerte (10). Man kan derfor ikke bruke smertens karakter i diagnostisk øyemed. Smerten kan være dyp og/eller overflatisk. Den spontane pågående smerte vil kunne variere spontant i intensitet, men vil som regel bli verre under og etter fysisk aktivitet og ved eksponering for kulde.

*Spontan paroksysmal smerte,* dvs. støtlende smerter som utgår fra det smertefulle området. De er ofte utstrålende og av kort varighet (gjærne sekunder), og med svært varierende frekvens. Ikke alle har paroksysmale smerter, men for noen pasienter kan dette være den mest plagsomme smerten.

*Provosert (stimulusavhengig) smerte* forårsakes av stimuli som f.eks. lett berøring og



## Hovedbudskap

- Nevropatisk smerte er underdiagnostisert og blir dermed ofte feilbehandlet
- Det trengs retningslinjer for utredning av nevropatisk smerte i allmennpraksis og i spesialisthelsetjenesten

kulde (også varme) applisert på huden. Spontan vil pasienten kunne fortelle at det er vondt å ta på klær, det er vondt å la beinet/armen ligge under dynen, det er vondt når noen støter borti det smertefulle området.

### Klinisk utredning

Viktigst i utredningen av nevropatisk smerte er en grundig smerteanamnese, med spørsmål om spontan pågående og paroksysmal smerte samt provosert smerte. Pasientene kan tegne opp områder for ulike typer smerte på et kroppskart. Smertens karakter (ev. flere) samt utløsende/forverrende faktorer bør kartlegges. Et mål på intensiteten er av stor verdi. Det kan man få ved hjelp av et stort antall skalaer, f.eks. en visuell analog skala fra 0 til 10 eller fra 0 til 100, der 0 representerer ingen smerte og 10 eller 100 maksimalt tenkelige smerte. Tilstedeværelse av spontan pågående smerte, spontan paroksysmal smerte samt provosert smerte vil vekke sterk mistanke om nevropatisk smerte, men er ikke nok til å sikre diagnosen.

En klinisk neurologisk undersøkelse vil være neste ledd i utredningen. Hensikten er å finne årsaken til smerten eller nivå av lesjon som forårsaker smerten. Ofte vil det være aktuelt å henvise til spesialundersøkelser som EMG/nevrografi for objektiv dokumentasjon av perifer nerveskade og CT/MR for dokumentasjon av sentralnervøse lesjoner. Det er viktig å huske at nevropatisk smerte kan være ledd i en neurologisk grunnlidelse (f.eks. multipel sklerose), slik at en undersøkelse som involverer testing av motilitet/myostatiske reflekser i tillegg til en sensibilitetsundersøkelse er påkrevd. Dette vil ofte kreve spesialistutredning, men en enkel neurologisk undersøkelse bør kunne utføres av alle.

Nevropatisk smerte er nesten alltid kjenetegnet ved endringer i sensibilitet, og sensibilitetstesting må vektlegges. Sensibilitetsendringene kan utvikles i mange ulike retninger. De kan være kvantitative, dvs. redusert eller økt (hypo- eller hyperalgesi), kvalitative (dysestesi), spatiale eller temporale. Detaljert beskrivelse av de ulike typer sensibilitetsendringer er som regel ikke nødvendig for å stille en diagnose, men vil være del av en findiagnostisk vurdering. Fordi det alltid skal tilstrebes å finne årsak/lesjonssted, vil hovedformålet med sensibilitetstesting være å finne ut om sensibilitetsendringene er i overensstemmelse med lesjon i en spesifikk nerve/nerverot eller om det dreier seg om en sentralnervøs lesjon. Det er i de fleste tilfeller ikke nødvendig med avansert utstyr for å kunne foreta adekvat sensibilitetstesting. Ved de fleste legekontorer vil det være bomull/sikkerhetsnåler (til engangsbruk!) tilgjengelig. Man skal være klar over følgende: Når sansekvaliteten «lett berøring» testes ved hjelp av en bomullsdott, vil man hos pasienter med nevropatisk smerte som regel kunne avdekke en overfølsomhet (allodyni = smerte ved normalt ikke-smertefull stimulus) (8) for lett berøring og

**Tabell 1** Vanlige årsaker til nevropatisk smerte

	<i>Entrapment (avklemming) av perifere nerver</i> , f.eks. canalis carpi-syndrom hvor medianusnerven klemmes av under et bredt ligament (bånd) i håndleddet
	<i>Skader av perifere nerver</i> (ved traumer, ulykker, operasjoner). Dette representerer en stor gruppe (selv om forekomsten ikke er kjent)
Perifer nevropatisk smerte	<i>Infeksjoner i nervevev</i> , f.eks. herpes zoster (helvetesild) og påfølgende postherpetisk nevralti
	<i>Smertefulle nevropatier</i> , f.eks. smertefull diabetesnevropati, som følge av alkoholmisbruk, amyloidose
	<i>Komplekst regionalt smertesyndrom (CRPS) type 2, tidligere kausalgi</i> . Dette er spesielle smertetilstander som involverer autonom dysfunksjon (med hevelse, fargeforandringer i huden, endret svettømønster, endring av hudens konsistens, endret temperaturregulering) i tillegg til smerte og sensibilitetsendringer
Sentral nevropatisk smerte	<i>Smarter etter ryggmargsskader</i>
	<i>Smarter ved multipel sklerose</i>
	<i>Smarter etter cerebrale infarkter</i>

ikke en ev. tilgrunnleggende hypoestesi. På spesialklinikker vil sansekvaliteten «lett berøring» bli testet ved hjelp av von Frey-hår, et sett av tynne nylonfilamenter som appliseres på huden med ulikt trykk.

Bomull eller en lett børste kan benyttes til å måle allodyniarealet for «lett berøring». Evnen til å kjenne stikk (stikkensansen) er ofte nedsatt hos pasienter med nevropatisk smerte. Ved hjelp av en spiss gjenstand (engangsbruk!) vil man ofte treffe på følgende fenomen: Stikkene merkes dårligere (som uttrykk for nedsatt sensibilitet), men de gir samtidig en ubehagelig ettersensasjon og stråler ut fra området som er blitt stukket (et uttrykk for hyperalgesi til stikk). Hyperalgesi er definert som økt respons på en stimulus som normalt er smertefull (8).

De fleste nevropatiske smertetilstander vil være forbundet med lesjon av tynnfiber-systemene, enten de tynne perifere nervefibrene eller de sentrale tynnfiberbanene (spinalnervale baner). Testing av sensibilitet relatert til tynne fibre er derfor av spesiell interesse. I vanlig praksis vil det være begrenset tilgang på utstyr til tynnfiber-evaluering. Stikkensansen er allerede nevnt, men fordi tynne fibre også leder temperatursansen, er termal stimulering viktig. En kald gjenstand (f.eks. stemmegaffel/reagensglass med kaldt vann) mot huden vil på en enkel måte kunne avdekke ev. nedsatt sensibilitet for kulde. Sideforskjell ved ensidig skade eller bedring ved proksimal testing ved polyneuropati vil kunne bekrefte affeksjon av de tynne A-deltafibrene.

Ved neurologiske avdelinger, smertepoliklinikker og nevrofysiologiske laboratorier bør mer sofistikert apparatur være tilgjengelig. Noe mer avansert er de såkalte termoruller, dvs. metallruller innstilt på temperatur henholdsvis 25 °C for kulde og 40 °C for varme. På en rask og enkel måte kan de rulles over pasientens hud.

Detaljert og kvantitativ bestemmelse av termale terskler kan utføres ved hjelp av termotest. Dette utstyret er relativt dyrt i inn-

kjøp og vil/bør finnes på spesiallaborier. Ved hjelp av termotest kan man eksakt bestemme de termale terskler for kulde (A-deltafibrer), varme (C-fibrer), kuldesmerte (A-deltafibrer og C-fibrer) samt varmesmerte (C-fibrer) og dermed få et mål på ev. affeksjon av de tynne nervefibrene (fig 1).

Bestemmelse av termale terskler skjer ved psykofysiske målinger. Det krever en våken, klar pasient som samarbeider godt og som har et normalt raskt reaksjonsmønster. Metoden er detaljert beskrevet tidligere (11).

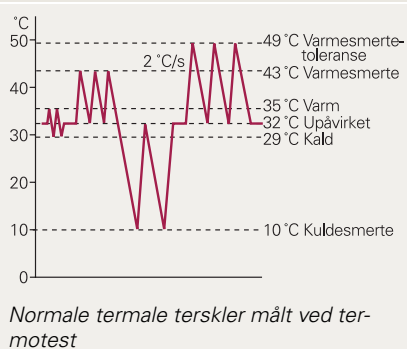
Det er ikke lett å teste barn. Fordi det dreier seg om psykofysiske målinger, vil testresultatene bli betraktet som semiobjektive. Målinger av termale terskler er mindre sensitive enn andre metoder for tynnfiberundersøkelse (f.eks. hudbiopsier, quantitative sudomotor axon reflex test (QSART)). Fordelen med metoden er at den er ikke-invasiv og rask og enkel å utføre. Vurdering av resultatene er derimot ikke alltid enkelt, og det er nødvendig å presisere at de bør fortolkes i lys av det kliniske bilde. Tolking av termotestresultater uten å korrelere disse med kliniske funn, kan gi svært misvisende resultat.

En annen viktig faktor er at termotest måler de tynne fibrenes funksjon fra periferien til hjernebarken, slik at nivådiagnostikk, som man f.eks. oppnår ved EMG/nevrografi, ikke er mulig.

### Autonom dysfunksjon

For å undersøke om det foreligger et komplekst regionalt smertesyndrom bør man se etter tegn på autonom dysfunksjon. Ødem er et hyppig funn, men dette kan opptre intermitterende og dermed ikke alltid være til stede under den aktuelle undersøkelsen. Blå-rød misfarging av huden kan forekomme, samt nedsatt eller ofte økt svettømønsters. Ofte vil pasienten klage over at den affiserte ekstremiteten er kaldere enn den friske, dvs. forstyrret sirkulasjon. En forskjell i hudtemperatur på 1 °C eller mer mellom affisert/ikke-affisert hudområde vil bli ansett som signifikant. Trofiske endringer av huden vil

Figur 1



oftest gi seg til kjenne ved at den er atrofisk og glinsende. I neglene vil det manifesteres ved at de vokser saktere enn neglene på frisk ekstremitet.

### Sentralnervøs sensitisering

Fordi de fleste nevropatiske smertetilstander involverer sentralnervøs sensitisering, kan dette benyttes som et diagnostisk verktøy. Det anbefales å utrede tilstedeværelse og areal av allodyni for lett berøring ved å bruke bomull eller en lett pensel som føres over pasientens hud. Dette kan gjøres på alle legekontorer. Man kan kartlegge forekomst av hyperalgesi for punktate stimuli, mest sofistikert ved hjelp av von Frey-hår, men også noe grovere ved hjelp av en spiss gjenstand. Arealene kan avtegnes på et kroppskart. Området for punktatt hyperalgesi vil vanligvis være større enn området for allodyni for lett berøring. Tilstedeværelse av disse fenomenene vil styrke mistanken om nevropatisk smerte (men er ikke diagnostisk).

Abnorm temporal summasjon som uttrykk for en sentralnervøs sensitisering kan testes ved repetitiv stimulering av smertefullt område, f.eks. med von Frey-hår, 3/s i ca. 20 s. Hos pasienter med nevropatisk smerte kan en intens smertefølelse inntreffe etter kortvarig (< 10 s) stimulering.

### Supplerende undersøkelser

Ved mistanke om perifer nervelesjon/nevropati bør det gjøres EMG/nevrografi, for objektivt å måle omfang og nivå av skade og for vurdering av prognose. Det er viktig å være klar over at rutine-nevrografi kun måler funksjonen i de tykke nervefibrene, henholdsvis motoriske fibre i en motorisk nervefasikkel og de tykke, myeliniserte nervefibrene (ansvarlig for sansekvalitetene lett berøring, trykk og vibrasjon) i en sensorisk nervefasikkel. Affeksjon av tynne nervefibrer (f.eks. tynnfiberneuropatier) er hyppigst til stede hos personer med nevropatisk smerte, og flere pasienter kan ha normale funn ved EMG/nevrografi. Noen nevrologer mener det ikke er indikasjon for å utføre EMG/nevrografi ved smertetilstander med perifer årsak. Undertegnede er uenig i dette, fordi EMG/nevrografi bidrar til en fullstendig ut-

redning av omfanget av nerveskaden og i vurdering av prognosen, men man må kjenne til mulige begrensninger ved metoden.

Stimulusfremkalt potensialer vil kunne teste funksjonen i sentralnervøse sensoriske baner. Metoden er spesielt benyttet i utredning av multipl sklerose-pasienter. Det er funksjonen i sentrale tykkfibersystemer (bakstrengsbaner) som blir testet. Pasienter med nevropatisk smerte med sentral årsak har primært en skade i de sentrale tynnfiberbaner (spinalnervøse bane), og stimulusfremkalt potensialer vil være normale. Det finnes metoder for stimulusfremkalt potensialer som respons på ren C-fiberstimulering i form av laser (12), men dette er ikke utbredt. Undersøkelsen er ikke tilgjengelig i Norge.

CT-/MR-undersøkelser brukes ved utredning av pasienter med sentralnervøse lidelser eller skader og bidrar til å objektivisere skadenivå og skadeomfang.

### Mekanismer ved nevropatisk smerte

Nevrofysiologiske mekanismer ved nevropatisk smerte har vært omtalt tidligere (13). Disse mekanismene er kompliserte, og de fleste er fortsatt ukjent. Fordi vi går ut fra kunnskaper i nevrofysiologi i vår kliniske utredning av pasienter, nevnes de kort her.

Spontan pågående smerte og paroksysmal smerte som følge av en perifer nerveskade kan involvere både perifere og sentrale mekanismer. De perifere mekanismene som er påvist i dyreforsøk, er først og fremst spontan fyring i skadede nervefibrer samt unormal kontakt mellom nervefibrer (14). Det er til nå gjort relativt få studier ut fra direkte registreringer fra enkeltsmertefibrer (mikro-nevrografi) hos menneske. Sensitisering av opprinnelig insensitive smertefibrer kan oppstå hos pasienter med kroniske smerter (15). Spontanaktivitet og efaptisk kobling mellom afferente smertefibrer er sett hos pasienter med nevropatisk smerte som følge av perifer nerveskade (R. Schmidt og medarbeidere, personlig meddelelse). Relevant for de sympatikusavhengige nevropatiske smertetilstander er påvisning av sensitisering av smertefibrer som følge av sympatikusaktivering og frigjøring av katekolaminer (Jørum og medarbeidere, upubliserte data). I dag finnes det ingen rutinemetoder som objektivt kan dokumentere de ulike mekanismene hos den enkelte pasient. Dette er beklagelig, ut fra et håp om en mekanismebasert utredning og behandling av pasienten (16). Vi vet derimot at de fleste nevropatiske smertetilstander involverer affeksjon/skade av de tynne nervefibrene. Ved å påvise utfall/nedsatt sensibilitet svarende til tynne fibre, kan vi objektivt påvise en affeksjon av disse fibrene, men vi kan ikke si hva som videre er galt med disse hos den enkelte pasient.

Når det gjelder provosert smerte, er dette lettere. Vi vet at en undergruppe av provosert smerte (dvs. smerte ved lett berøring og punktate stimuli) skyldes en sekundær sen-

sitisering av dorsalhornnevroner som følge av intens fyring i de afferente smertefibrer (13), hvilket gir seg til kjenne hos pasienten ved hudområder som blir overfølsomme for berøring. Dette kan lett testes klinisk (forekomst og areal). Tilstedeværelse av provosert smerte tilsier at det har inntrådt en sentralnervøs sensitisering. Problemet er at dette også kan inntreffe sekundært til de fleste nociceptive smertetilstander, det skjer f.eks. ofte i forbindelse med muskelsmerter og visceral smerte med referert smerte til hud. Forekomst av provosert smerte vil ofte være en pekepinn på at vi står overfor nevropatisk smerte, men dette kan ikke brukes diagnostisk. Man kan argumentere med at behandlingen av provosert smerte vil være lik i alle tilfeller, men det blir unyansert å kalle alle smertetilstander som involverer en sentralnervøs sensitisering for nevropatiske.

### Konklusjon

Mange pasienter med nevropatiske smerter lider i dag på grunn av mangelfull diagnostikk og behandling. Det er å håpe at man ved hjelp av en relativt enkel klinisk undersøkelse kan høyne diagnostiseringsprosenten for så å kunne starte adekvat behandling.

Manuskriptet ble godkjent 27.4. 2005

### Litteratur

- Breivik H, Collett B, Ventafridda V et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. Først publisert på nett 8.8. 2005.
- Harstall C, Ospina M. How prevalent is chronic pain? *Pain: Clinical Updates* 2003; 11: 1–4.
- Boivie J. Central pain. I: Wall PD, Melzack R. *Textbook of pain*. London: Churchill Livingstone, 1999.
- Siddall PJ, Yezierski RP, Loeser PD. Pain following spinal cord injury: Clinical features, prevalence and taxonomy. Technical Corner from IASP Newsletter 2000–3. Seattle: IASP Press, 2000.
- Andersen G. Incidence of central post-stroke pain. *Pain* 1995; 61: 187–93.
- Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC et al. Advances in neuropathic pain. *Arch Neurol* 2003; 60: 1524–34.
- Sindrup S. Farmakologisk behandling av nevropatiske smerter. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 637–8.
- Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Seattle: IASP Press, 1994.
- Grucco G, Anand P, Attal N et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol* 2004; 11: 153–62.
- Rasmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS et al. Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. *Pain* 2004; 110: 461–9.
- Jørum E, Arendt-Nielsen L. Sensory testing and clinical neurophysiology. I: Breivik H, Campbell W, Eccleston C, red. *Clinical pain management – practical applications and procedures*. London: Arnold, 2002: 27–38.
- Arendt-Nielsen L. First pain related evoked potentials to argon laser stimuli – recording and quantification. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 398–404.
- Tjølsen A, Hole K. Pain regulation and plasticity. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1993; 113: 2921–4.
- Devor M. The pathophysiology of damaged peripheral nerves. *Textbook of pain*. London: Churchill Livingstone, 1994: 79–100.
- Ørstavik K, Weidner C, Schmidt R et al. Pathological C-fibres in patients with a chronic painful condition. *Brain* 2003; 126: 567–78.
- Woolf C, Bennett GJ, Doherty M et al. Towards a mechanism-based classification of pain. *Pain* 1998; 77: 227–9.