

# Smärtans innersta väsen fascinerar allt fler forskare

– I smärta möts alla aspekter på att vara människa. Det är därför jag tycker att smärta är ett så intressant och viktigt område inom medicinen.

**Eija Kalso**, som är Finlands första professor i smärtmedicin och smärtforskning och även överläkare vid smärtkliniken vid Helsingfors universitetscentralsjukhus, fascineras av hur allt djupare förståelse för smärtans mekanismer öppnar nya möjligheter till lindring.

– Det är inte realistiskt att hoppas på ett enda läkemedel som tar bort all smärta, för smärtans funktion i evolutionen har varit för viktig för att vila på en enda bana eller på ett system. Därför forskar man nu över hela världen i flera

gener och neurotransmittorer och det kommer att leda till helt nya möjligheter och läkemedel, främst sådana som är designade för specifika patientgrupper.

Vi talar alltså om en specialitet med stor forskningsaktivitet och här intar Finland en framskjuten position, inte minst vad gäller genetik och smärta.

## Smärtkänsligheten varierar starkt

Kalsos eget team forskar bland annat i smärtsensitivitetens genetik och studien omfattar tusen bröstcancerpatienter, som frivilligt deltagit i smärttester före sin operation.

– Vi använde två sorters stimuli, varma och heta, och variationerna i hur starkt patienten upplevde stimuleringen

var mycket stor. Några tyckte att 48 grader Celsius inte var smärtsamt medan en minoritet upplevde mycket intensiv smärta och majoriteten placerade sig någonstans mitt emellan.

Man mätte också smärtans intensitet och tolerans när patienten lade handen i iskallt vatten och också där var skillnaderna stora. Målet var att klara 90 sekunder, men några klarade inte ens

Genomsnittspatienten på HUCS smärt-klinik får effektiv smärtlindring, men nu försöker man fokusera på varför det finns stora skillnader. En del av patienterna får nämligen praktiskt taget komplett smärtlindring, medan några upplever att de nästan inte får någon hjälp alls.





– Djupare förståelse för smärtans mekanismer öppnar nya möjligheter till smärtlindring, konstaterar professor Eija Kalso. En hett område är nu den forskning som riktar in sig på nya sätt att förstärka människans eget smärtlindringssystem.

15. Hälften klarade 45 sekunder, några kunde ha fortsatt när tiden var ute.

– Det här är intressant, för här aktiveras en stressrespons, som aktiverar vår egen endogena inhibering av smärta. Den kan testas så att man håller ena handen i iskallt vatten medan man ger den andra heta impulser. Att hålla handen i iskallt vatten aktiverar då nervbanor i ryggmärgen som fungerar som ett slags smärtbroms hos vissa individer, så att smärtan i den andra handen känns mindre. Man vet att till exempel personer med fibromyalgi inte kan aktivera den här inhibitionen.

Modellen gav intressanta aspekter på smärtans genetik, för när forskarna studerade en gen som kontrollerar enzymet COMT (engl. catechol-O-methyltransferase), som är associerat med metabolism av noradrenalin, adrenalin och dopamin och även har betydelse för bland annat smärta, så hittade de en ny mutation, som visade sig kontrollera patientens tolerans under isvattenstestet. Nu gäller det att ta reda på den genetiska förändringens funktion, för den är okänd, säger Kalso.

– Målet är att förstå varför människor reagerar olika, sedan ser vi om det finns möjligheter att höja de känsligare smärtröskel med mediciner eller andra terapiformer.

### Risken för kronisk smärta evalueras

Studien följer upp patienterna i fem år och omfattar flera delområden. Man är framför allt intresserad av att se hur stor del av patienterna som utvecklar kroniska smärtor till följd av cancerbehandlingarna, men undersöker även hur de genetiska mekanismerna korrelerar med behovet av anestesi eller smärtstillande mediciner.

– Dessutom studerar vi psykosociala faktorer. Om man kunde identifiera patienter som löper större risk att utveckla kroniska problem och smärta kunde man från början stödja dem mer, säger Kalso, som gör sitt yttersta för den här patientgruppen.

I medeltal klarar kvinnor med bröstcancer operation och behandlingar bra, men en del drabbas av smärta och andra stora svårigheter. När Kalsos grupp studerade de prediktiva faktorerna för detta såg de att rökning och kraftig övervikt ökade risken, liksom vilken annan samtidig kronisk smärta som helst.

– Vi vet från djurmodeller att det sensoriska systemet blir känsligare efter flera operationer. Har man en kronisk smärta kan det hända att det tar längre för smärtan efter en ny vävnadsskada att avklinga. Resultaten är preliminära, men jag tycker det är fascinerande att spekulationer som gjorts på basis av djurexperiment ser ut att gälla människor.

Att fetma och rökning kan påverka risken för kronisk smärta är minst lika intressant. Då det gäller fetma är orsaken antagligen delvis viktbelastning i osteoartrit-relaterade smärtor, men en

annan möjlig förklaring är att fetma är ett proinflammatoriskt tillstånd, förklarar Kalso,

I fråga om rökning är sambandet bara en spekulering, men Kalso nämner en studie som visat att rökning bromsar effekten av enzymet monoaminoxidasa (MAO), som påverkar kroppens egen smärtlindring. Men långvarig rökning leder även till en epigenetisk förändring. När man slutar man röka slås ”bromsen” av samtidigt som genen fortfarande går på högvarv.

– Om hypotesen håller betyder det att rökstopp kan orsaka en långvarig ökning i smärtans intensitet, vilket vi inte hade väntat oss. I så fall behövs det helt nya strategier för att hjälpa dem som vill sluta, vilket är viktigt på grund av rökningens många skadliga effekter.

### Svar väcker nya frågor

– Det är fascinerande med forskning, utbrister Kalso, den väcker alltid nya frågor, men pekar också på nya möjligheter.

Hon nämner Antti Pertovaara, professor i fysiologi vid Helsingfors universitet. Han forskar i receptorn TRAP1 (engl. TNF receptor-associated protein), som aktiveras till exempel av köld. Det gör den extra intressant för Kalsos grupp.

Receptorn och den molekyl som Pertovaara forskar i har effekt vid neuropatisk smärta, som annars är mycket svår att behandla. Till exempel diabetes ger upphov till endogena smärtframkallande substanser, som aktiverar receptorn. Om man alltså kunde blockera den skulle smärtan minska och sjukdomsutvecklingen modifieras. Ett sådant läkemedel kunde bli effektivt mot polyneuropatier, komplikationer som diabetespatienter kan ha.

### Spår i hjärnan

Professor Kalso pekar också på ett annat område där Finland ligger i täten inom smärtforskningen.

– Vi samarbetar med Aalto-universitetets köldlaboratorium och hjärnforskare Riitta Haris grupp, som bland annat forskar i spegelneuroner, vilka reagerar för rörelser, ljud, ansiktsuttryck och gester. Deras uppgift är att imitera det som en annan individ gör, och hur det känns. Därför kallas de även empatineuroner. I våra studier har vi granskat vad som händer i hjärnan när man betraktar en

smärtpatient. Det visar sig att frivilliga försökspersoner som har större empati också är bättre på att analysera andras smärtupplevelser.

– Jag tycker att det är viktigt, för läkare och sjuksköterskor måste kunna förstå ordlösa budskap. Det finns dold information bakom orden och alltid patienter som inte uttrycker sig så bra.

Hennes grupp är också intresserad av hjärnan i vila, som är ett nytt forskningsområde. Där riktas intresset mot vilka nätverk som kommunicerar när ingen stimulering sker.

– Med Riitta Hari gjorde vi en undersökning där vi dels studerade kroniska smärtpatienter, dels en kontrollgrupp och vi märkte att smärtekroniker har annorlunda nätverk.

## Egna resurser backas upp

Transkraniell magnetstimulering är ett annat intressant område. Kalsos forskningsgrupp i Mejlans förbereder som bäst sitt första forskningsprojekt där man ska stimulera en del av hjärnan så att specifika neurotransmittorer frisätts. Målet är att påverka det endogena systemet och förstärka kroppens eget smärtregleringssystem.

– I Paris har en forskargrupp utvecklat läkemedel som manipulerar sådana kroppsegna enzymer, så att de endogena neuropeptidernas verkningar blir långvarigare. Om det blir möjligt att manipulera kroppens eget smärthämmande system kan man få en mer finreglerad och målinriktad effekt.

Det väntar hon sig en hel del av, för personligen är hon övertygad om att den effektivaste vägen till smärtlindring är att förstärka människans eget smärtregleringssystem.

– Det kan ske med magnetstimulering, nya läkemedel som påverkar metabolismen av endogena smärtstillande substanser, men också med psykologiska metoder. Ytterligare en möjlig väg är användning av nervtillväxtfaktorer.

## Ny syn vinner terräng

Kalso är mycket nöjd med att Helsingfors har en multiprofessionell smärteklinik där olika specialister samarbetar och där man månar om kontakter med flera forskningsgrupper.

– Den evidensbaserade medicinen har varit mycket viktig de senaste tjugo åren,

men den studerar ju hur patienter mår i allmänhet och jämför medelvärden. I en grupp med 1 000 patienter finns det alltid de som får komplett smärtlindring medan en del inte får någon lindring alls. Ändå talas det inte mycket om de här ytterligheterna.

HUCS smärteklinik har gjort 15D-livskvalitetsmätningar på patienter och sett att behandlingen är effektiv.

– Men när vi jämfört hundra patienter med de bästa resultaten med lika många som fått minst hjälp har det visat sig att skillnaderna i livskvalitet består i två år och mortaliteten är signifikant högre i den grupp som vi inte kunde hjälpa. Nu vill vi förstå varför den sämre lottade gruppen får så lite hjälp.

## Stor smärtstudie planeras

De första 1 400 fallen ska precis börja analyseras. Nästa steg blir att starta en multicenterstudie i Finland som involverar alla stora smärtekliniker. Här tar man upp allt från patienternas psykosociala situation, rök- och matvanor till fysisk aktivitet och genetik.

– Vi är också mycket intresserade av stressfulla situationer i barndomen. De kan påverka gener och senare förmågan

att klara nya utmaningar. Beroende på genuppsättning kan en stor stressupplevelse förhöja risken i den grupp som är mest känslig från början. Här är vi alltså inne på samspelet mellan gener och samhälle.

Den stora gåtan är att förstå vad som orsakar smärta.

– Det finns mycket komplicerade smärttillstånd där sambandet mellan vävnadsskada och smärtans intensitet inte alls är klar, säger Kalso och påpekar att smärtekliniken har många patienter som upplevt flera stressfulla händelser i barndomen. I smärtan utkristalliseras alla aspekter på att vara människa, hävdar hon.

Det är som om vi hade två system, ett som orsakar problem och ett som reparerar dem, och blir det för mycket att reparera räcker kapaciteten inte till, förklarar hon.

Man kunde säga att vi har ett slags stressaxel, och hur mycket den tål har samband med det liv vi levte.

– Stressaxeln kan liksom bli utbränd.

Text: Mardy Lindqvist  
Foto: Karl Vilhjälmsso

## Vem och vad

Eija Kalso, 57, är professor i smärtmedicin och smärtforskning vid Helsingfors universitet sedan 2004 och överläkare vid smärtekliniken vid Helsingfors universitetscentralsjukhus. Dessutom är hon vicedekan vid Helsingfors universitets medicinska fakultet.

Hon är även president för internationella smärtforskarföreningen International Association for the Study of Pain, hon var första ordförande för Föreningen för smärtforskning i Finland och har varit president för motsvarande skandinaviska förening, som inte längre finns, men fortfarande håller inofficiella möten.

En orsak till att Kalso började intressera sig för smärtforskning under studietiden var att modern dog i cancer i slutet av 1970-talet, då det inte ännu fanns annan smärtlindring än i injektionsform.

Den andra orsaken var att hon befann sig på rätt plats vid rätt tid – dvs på Kirurgiska sjukhuset, där överläkaren Per Rosenberg uppmuntrade alla att forska. Kalsos avhandling kom att gälla patienter som fick ytterst små mängder morfin insprutade i ryggmärgsvätskan, med långvarig smärtstillande effekt som följd. Inspiration till det gav färskas djurförsök på råttor. Efter avhandlingen åkte hon till Oxford för att forska vidare i rättans ryggmärgsbakhorn, där opioidreceptorerna sitter. När laboratoriet stängde för sommaren arbetade hon en månad på smärtekliniken där och upplevde en av dess pionjärer i aktion.

Helst kopplar hon av med musik, litteratur och trädgårdsskötsel.